

AESTIMO

Analiza Kliniczna

TECENTRIQ® (atezolizumab) roztwór do wstrzykiwań podskórnych

w leczeniu chorych na raka płuca

Wersja 1.0
Kraków 2024

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 07 marca 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	15
ANALIZA KLINICZNA	24
1 Cel opracowania.....	25
2 Metodyka	26
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	26
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	26
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	28
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	31
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	31
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	31
2.2 Ocena bezpieczeństwa	32
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	32
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	32
2.5 Analiza statystyczna.....	33
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
5 Atezolizumab roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC) vs roztwór do infuzji dożylniej (IV) – badanie z randomizacją i wstępną fazą oceny farmakokinetyki	38
5.1 Opis metodyki włączonych badań	40
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	46
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	46
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	53
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	58
5.4 Wyniki części 1 badania <i>IMscin001</i> (faza 1b).....	66
5.4.1 Uaktualnione wyniki części 1 badania <i>IMscin001</i>	75
5.4.2 Ocena farmakokinetyki atezolizumabu (PK) przy użyciu modelowania populacyjnego	76
5.5 Wyniki części 2 badania <i>IMscin001</i> (faza 3).....	82
5.5.1 Ocena farmakokinetyki (PK)	82
5.5.1.1 Ocena farmakokinetyki – dane z EPAR	87

5.5.2	Ocena skuteczności klinicznej	88
5.5.2.1	Przeżycie całkowite (OS)	89
5.5.2.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	89
5.5.2.3	Odpowiedź na leczenie (ORR).....	90
5.5.2.4	Czas trwania odpowiedzi (DoR)	91
5.5.3	Ocena immunogenności.....	92
5.5.4	Punkty końcowe oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych	94
5.5.5	Ekspozycja na lek – porównanie z danymi literaturowymi	98
5.5.6	Bezpieczeństwo.....	99
6	Atezolizumab rozwór do wstrzyknięć podskórnych (SC) vs rozwór do infuzji dożyłnej (IV) – porównanie farmakokinetyki na podstawie badań rejestracyjnych.....	103
7	Dodatkowa ocena farmakokinetyki na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	121
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	125
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	137
10	Badania w toku	142
11	Wyniki	143
12	Dyskusja	151
13	Ograniczenia	156
14	Wnioski końcowe	158
15	Załączniki.....	159
15.1	Badania uwzględnione w porównaniu farmakokinetyki	159
15.2	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	160
15.3	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 50%, w monoterapii	164
15.3.1	Opis metodyki włączonych badań.....	165
15.3.2	Charakterystyka włączonej populacji	172
15.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	172
15.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	178
15.3.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	184
15.4	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 ≥ 50%, w monoterapii	186

15.4.1	Opis metodyki włączonych badań.....	186
15.4.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	189
15.4.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	189
15.4.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	195
15.4.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	198
15.5	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach NDRP, w monoterapii	202
15.5.1	Opis metodyki włączonych badań.....	202
15.5.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	205
15.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	205
15.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	208
15.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	211
15.5.3.1	Terapie przypisywane w randomizacji.....	211
15.5.3.2	Leczenie po progresji.....	212
15.5.3.3	Leczenie stosowane po ukończeniu terapii ocenianych w badaniu (kolejne linie) ...	212
15.6	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-wszej i kolejnej linii, we wszystkich typach NDRP, w monoterapii	215
15.6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	215
15.6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	216
15.6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	216
15.6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	217
15.6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	218
15.7	Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej, w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).....	220
15.7.1	Opis metodyki włączonych badań.....	220
15.7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	224
15.7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	224
15.7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	229
15.7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	231
15.8	Opis skal wykorzystanych w raporcie	238
15.8.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	238

15.8.2	Skala Jadad.....	242
15.8.3	Skala NICE	243
15.8.4	Skala NOS.....	243
15.8.5	Skala AMSTAR 2	247
15.8.1	Kwestionariusz EORTC IL57.....	253
15.8.2	Kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej (CTQS)	254
15.8.3	Kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia	254
15.9	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	255
15.10	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	256
15.11	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	260
15.12	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	261
15.13	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	261
15.14	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	263
15.15	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	264
15.15.1	Ocena biorównoważności produktu Tecentriq® podawanego w postaci podskórnej (SC) i postaci dożylniej (IV)	264
15.15.1.1	IMscin001	264
15.15.2	NDRP we wczesnym stadium (adiuwant) w monoterapii jako leczenie adiuwantowe, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u dorosłych pacjentów, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC), bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK	270
15.15.2.1	IMpower010	270
15.15.3	NDRP z przerzutami, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii, u dorosłych pacjentów, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC), bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK.....	282
15.15.3.1	IMpower110	282
15.15.4	NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, w leczeniu 2-giej linii, w monoterapii, u dorosłych pacjentów, po wcześniejszej CTH.....	296
15.15.4.1	OAK.....	296
15.15.4.2	POPLAR	300

15.15.5	NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, w leczeniu 1-szej i 2-giej linii, w monoterapii, u dorosłych pacjentów	303
15.15.5.1	BIRCH.....	303
15.15.6	DRP w skojarzeniu z CTH, w leczeniu 1-szego rzutu, u dorosłych pacjentów, w chorobie rozległej	308
15.15.6.1	IMpower133	308
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	315
	Spis Tabel.....	316
	Spis Wykresów.....	320
	Piśmiennictwo	322

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ADA	Przeciwciała przeciwko lekowi (z ang. <i>Anti-Drug-Antibodies</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALAT, ALAT, ALAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</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>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, AST, AspAT (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
ATEZO	Atezolizumab
ATEZO+KPE	Atezolizumab + karboplatyna + etopozyd
AUC	Pole pod krzywą stężeń – miara ilości leku, jaka dociera do krążenia ogólnego obliczana metodą trapezów w przedziale czasu od zera do nieskończoności (z ang. <i>Area Under the Curve</i>).
AUC _{SS}	Pole pod krzywą stężeń w stanie równowagi
AUC _{INF}	AUC od dnia 0 do nieskończoności (ang. <i>AUC 0 to Infinity</i>)
AUC _{last}	AUC od dnia 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w surowicy (21 dni) (ang. <i>AUC 0 to Last Measurable Serum Concentration</i>)
AUC_%Ex-trap_obs(%)	Procent AUC ekstrapolowany z ostatniego mierzalnego stężenia w surowicy do nieskończoności (ang. <i>the Percentage of AUC Extrapolated From Last /measurable Serum COncentration Out to Infinity</i>)
C _{max}	Maksymalne stężenie w surowicy (ang. <i>Maximum Serum Concentration</i>)
T _{max}	Czas od podania dawki do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy (ang. <i>Time From Dosing To Maximum Serum Concentration</i>)
T _{last}	Czas do ostatniego mierzalnego stężenia (ang. <i>Time Of Last Measurable Concentration</i>)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
bTMB	Obciążenie nowotworu mutacjami badane we krwi (z ang. <i>blood Tumor Mutational Burden</i>)
CHMP	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
C _{max}	Największe stężenie leku obserwowane we krwi natychmiast po dożylnym jego podaniu lub po pewnym czasie, po podaniu pozanaczyniowym.
C _{max, SS}	Stężenie maksymalne leku we krwi w stanie równowagi

C _{min}	Minimalne stężenie leku w odstępie czasu pomiędzy podaniem dwóch dawek
C _{min, SS}	Stężenie minimalne leku we krwi w stanie równowagi
CPE	Cisplatyna + etopozyd
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Responce</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Cytotoksyczne powierzchniowe białko limfocytów T (z ang. <i>Cytotoxic T Cell Antigen 4</i>)
CTLA-4	Białko cytotoksyczne związane z limfocytami T (ang. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)
CTQS	Kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej (z ang. <i>Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire</i>)
C _{trough}	Minimalne stężenie osiągnięte przez lek bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Nazwa wywodzi się z pomysłu, że na wykresie stężenia w czasie linia tworzy dolinę w kształcie litery U w najniższym obszarze, zanim nowa dawka ponownie przeniesie ją wyżej. Zwykle kryterium jest stężenie w surowicy krwi, chociaż w niektórych przypadkach istotne jest miejscowe stężenie w tkankach.
C _{trough, SS}	Stężenie minimalne leku we krwi bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki, w stanie równowagi
CTSQ	Kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej (z ang. <i>Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire</i>)
CV	Współczynnik wariacji (z ang. <i>Coefficient of Variation</i>)
CV%	Współczynnik wariacji wyrażony w procentach
DCO	Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-Off</i>)
DFS	Okres wolny od wznowy choroby (z ang. <i>Disease-Free Interval</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DOC	Docetaksel
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration Of Response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
DURV	Durwalumab
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
ED	Choroba w stadium rozległym (z ang. <i>Extended Disease</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>)
EMEA	<i>European Medicine Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC IL57	Kwestionariusz Funkcjonowanie pacjentów i ogólny stan zdrowia (ang. <i>EORTC Quality Of Life Group Item Library</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>

ES-SCLC	Choroba rozległa – rak drobnokomórkowy płuc w zaawansowanym stadium (z ang. <i>Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer</i>)
F ₁	Biodostępność bezwzględna (całkowita) (ang. <i>Absolute Bioavailability</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	Populacja całkowita (z ang. <i>Full Analysis Set</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>)
FU	Okres obserwacji (z ang. <i>Follow-Up</i>)
GCS-F	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GGN	Górna granica normy
GHS	Globalny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL, z ang. <i>Global Health Status</i>); podskala kwestionariusza EORTC IL57
GM	Średnia geometryczna (z ang. <i>Geometric Mean</i>)
GMR	Stosunek średnich geometrycznych (z ang. <i>Geometric Mean Ratio</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCP	Kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia (z ang. <i>Health-Care Professional</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>)
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>
HTH	Hormonoterapia (z ang. <i>Hormonotherapy</i>)
IC	Komórki układu odpornościowego infiltrujące guz (z ang. <i>Tumor-Infiltrating Immune Cells</i>)
ICI	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoints Inhibitors</i>)
iDCC	Niezależny Ośrodek Koordynujący Dane (z ang. <i>independent Data Coordinating Center</i>)
iDMC	Niezależny Komitet Monitorujący Dane (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
IHC	Metoda immunohistochemiczna (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
IL	Interleukina
IL-10	Interleukina 10
IL-2	Interleukina 2
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych odczynników (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
INV	Ocena wykonywana przez badaczy (z ang. <i>Investigator-Assessed</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRF	Niezależna komisja rewizyjna (z ang. <i>Independent Review Facility</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>)
IV	Dożylnie (z ang. <i>Intravenous</i>)
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
K _a	Stała szybkości eliminacji/wchłaniania (ang. <i>absorption rate constant</i>) – stała szybkości pierwszego rzędu dla procesu eliminacji leku z organizmu na drodze wydalania i biotransformacji. Określa ułamek dawki leku eliminowany z organizmu w jednostce czasu.
K-M	Estymator Kaplana-Meiera prognozujący funkcję przeżycia
KPE	Karboplatyna + etopozyd
LD	Choroba w stadium ograniczonym (z ang. <i>Limited Disease</i>)
LPLV	Data ostatniej wizyty ostatniego pacjenta (z ang. <i>Last Patient, Last Visit</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
MCID	Różnica istotna klinicznie (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MLND	Całkowite wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia (z ang. <i>Mediastinal Lymph Node Dissection</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</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
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
npNDRP	Niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Objektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)

OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
p.c.	Powierzchnia ciała
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci (z ang. <i>Programmed Cell Death Protein 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
per	Percentyl
PF	Funkcjonowanie fizyczne (PF, z ang. <i>Physical Functioning</i>); podskala kwestionariusza EORTC ILS7
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PI	Przedział predykcji (z ang. <i>Prediction Interval</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PK	Farmakokinetyka (z ang. <i>Pharmacokinetics</i>)
PLT	Trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
pNDRP	Płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca
PP-PK	<i>Per Protocol PK-Evaluable Analysis Set</i>
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Responce</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PROs	Wyniki istotne z perspektywy pacjenta, oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Oriented Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSUR	Raport okresowy o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (z ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTT	Czas częściowej tromboplastyny (z ang. <i>Partial Thromboplastin Time</i>)
PUVA	Fotochemioterapia (ang. <i>Psoralen and UVA</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)

RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RF	Funkcjonowanie w roli społecznej (z ang. <i>Role Functioning</i>); podskala kwestionariusza EORTC IL57
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
RPSFT	Metoda statystyczna (z ang. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RTH	Radioterapia (z ang. <i>Radiotherapy</i>)
RWE	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAP	Plan analizy statystycznej (z ang. <i>Statistical Analysis Plan</i>)
SAS	Populacja oceny bezpieczeństwa (z ang. <i>Safety-Evaluable Analysis Set</i>)
SC	Podskórnice (łac. <i>Subcutis</i>)
SCAR	Ciężkie niepożądane reakcje skórne (z ang. <i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SJS	Zespół Stevensa-Johnsona (z ang. <i>Stevens Johnson syndrome</i>)
SLD	Suma najdłuższych średnic docelowej zmiany chorobowej (ang. <i>Sum Of Longest Diameters of Target Lesion</i>)
SS	Stan równowagi (z ang. <i>Stedy State</i>), stan, w którym szybkość wprowadzania leku do organizmu jest równa szybkości jego eliminacji. Osiągany jest podczas wlewu dożylnego prowadzonego przez czas równy co najmniej 4 – 5 biologicznym okresom półtrwania leku lub w wyniku wielokrotnego podawania leku dożylnie lub pozanaczyniowo przez ten sam okres.
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
t1/2 beta	Końcowy czas połowicznego rozpadu na podstawie szacunków parametrów post-hoc
TC	Komórki guza (z ang. <i>Tumor 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>)
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
t _{max}	Czas, po którym stężenie leku we krwi osiąga wartość maksymalną.
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple-Negative Breast Cancer</i>)
TNF-α	Czynnik martwicy nowotworów, TNF-alfa (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</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)
TR	Związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTD	Czas do pogorszenia objawów choroby (z ang. <i>Time to Deterioration</i>)
UC	Rak urotelialny (z ang. <i>Urothelial Carcinoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VALG	<i>Veterans Administration Lung Study Group</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych (SC, z ang. *subcutaneous*), zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych, w ramach programu lekowego, w populacji dorosłych (z ECOG 0-1 oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku NDRP niepłaskonabłonkowego) chorych na:

1. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$, w monoterapii;
2. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w monoterapii;
3. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III

z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), w monoterapii;

4. Drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej (ES, z ang. *extensive-stage*), w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).

Substancja czynna zawarta w ocenianym preparacie jest identyczna z zawartą we wcześniej zarejestrowanym i refundowanym leku zawierającym atezolizumab do wlewów dożylnych (IV, z ang. *intravenous*). Wskazania wnioskowane dla leku Tecentriq SC są tożsame ze wskazaniami, w których terapia atezolizumabem IV jest finansowana obecnie. Umożliwienie obok leczenia dożylnego terapii preparatem zawierającym atezolizumab do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w zakresie większego komfortu i oszczędności czasu z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowaniu, nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków.

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

24 października 2023 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 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych w docelowych populacjach.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**

- wiek powyżej 18 roku życia
- ECOG 0-1
- **Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji** (cecha R0) guza płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia i **pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny** zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia, **o wysokim ryzyku wznowy** (z zaawansowaniem pooperacyjnym wg 8. wersji klasyfikacji TNM IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2), i z odsetkiem komórek nowotworowych **z ekspresją PD-L1 \geq 50%** w materiale pooperacyjnym na komórkach guza oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, u których nie

stosowano wcześniejszego leczenia wstępnego (neo adiuwantowego); lub

- **Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego** (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), **w leczeniu 1-szej linii** (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), rak płaskonabłonkowy lub nie-płaskonabłonkowy z odsetkiem komórek nowotworowych **z ekspresją PD-L1 \geq 50%** oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, z obecnością zmian chorobowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub
- **Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego** (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), **w leczeniu kolejnej linii** (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), **we wszystkich typach NDRP**, po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, z obecnością zmian chorobowych umożliwiającą ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub
- **Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej**

wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM, z obecnością zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych.

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** atezolizumab roztwór do wstrzyknięć podskórnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP]
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** atezolizumab roztwór do infuzji dożylnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP]
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - farmakokinetyka
 - skuteczność kliniczna:
 - przeżycie całkowite / śmiertelność (OS);
 - przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [leczenie adiuwantowe NDRP];
 - przeżycie wolne od progresji (PFS);
 - odpowiedź kliniczna;
 - jakość życia;
 - bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane;
 - immunogenność;
 - ocena drogi podania:
 - korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentów (wszystkie wyniki raportowane w badaniach);
 - korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach)

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji i obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, opublikowane 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.

Wyniki

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dotyczącego atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w docelowych populacjach.

Atezolizumab roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC) vs roztwór do infuzji dożylnej (IV) – badanie z randomizacją i wstępną fazą oceny farmakokinetyki

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano tylko badanie RCT spełniające kryteria włączenia – *IMscin001* (NCT03735121, BP40657). Jest to globalne, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie fazy Ib/III, oceniające

farmakokinetykę (PK), bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną atezolizumabu SC w porównaniu do atezolizumabu IV u chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynach. Badanie składa się z dwóch części: części 1 (fazy Ib) i części 2 (fazy III). Celem części 1 było określenie dawki atezolizumabu podawanego podskórnie, która zapewniłaby ekspozycję porównywalną z ekspozycją po podaniu dożylnym (minimalne stężenie w surowicy, C_{trough}). Celem części 2 badania było wykazanie, że ATEZO SC jest nie gorszy (*non-inferiority*) niż ATEZO IV w zakresie ocenianych punktów końcowych – C_{trough} w cyklu 1 i modelowane AUC_{0-21d} . Dodatkowo porównywano także skuteczność kliniczną, immunogenność i bezpieczeństwo oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów i personel medyczny.

W pierwszej części badania wykazano, że atezolizumab SC w dawce 1800 mg co 3 tygodnie i 1200 mg co 2 tygodnie charakteryzował się podobnym profilem farmakokinetycznym – zapewniał podobne wartości C_{trough} i pola pod krzywą w cyklu 1 do odpowiednich wartości referencyjnych atezolizumabu dożylnego, był dobrze tolerowany i wykazywał profil bezpieczeństwa zgodny z ustalonym profilem dla preparatu dożylnego.

W drugiej części badania w grupie ATEZO SC, atezolizumab był podawany podskórnie (SC), w dawce 1875 mg co 3 tygodnie (Q3W) w monoterapii, a w grupie ATEZO IV, atezolizumab podawano dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W w monoterapii. Zmiana interwencji między grupami (*crossover*) była zabroniona. Atezolizumab podskórny podawany był w roztworze z ludzką rekombinowaną hialuronidazą (rHuPH20). Do 2 części badania *IMscin001* włączono i poddano randomizacji 371 pacjentów, spośród których

wszyscy otrzymali przydzielone leczenie – N = 247 ATEZO SC i N = 124 ATEZO IV.

Na etapie pierwszej analizy (odcięcie danych 26.04.2022) mediana okresu obserwacji wyniosła 4,7 miesiący (zakres: 0,1-16,7), a mediana okresu obserwacji dla uaktualnionej analizy wyniosła 9,5 miesiąca (odcięcie danych 16.01.2023).

Jakość badania oceniono na 3 z możliwych 5 punktów w skali JADAD – punktacja obniżona ze względu na brak zaślepienia stosowanych interwencji. Ogółem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *IMscin001* oceniono jako średnie dla obiektywnych punktów końcowych (farmakokinetyka, PFS, OS, ORR, immunogenność) i wysokie dla subiektywnych punktów końcowych (punkty oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych, bezpieczeństwo).

Wyniki części 1 badania *IMscin001* (faza 1b)

W części 1 badania *IMscin001* dotyczącym ustalenia dawki leku, wykazano, że obserwowana ekspozycja na atezolizumab po podaniu podskórnym jest dostatecznie zbliżona do tej obserwowanej po podaniu dożylnym i jest dobrze tolerowane

Dodatkowo na plakacie konferencyjnym *Liu 2023* przedstawiono ocenę farmakokinetyki (PK) atezolizumabu przy użyciu modelowania populacyjnego, w którym w wyniku przeprowadzonych symulacji stwierdzono, że zmiana z podawania dożylnego na podskórne skutkuje niewielkimi zmianami (<20%) w ekspozycji na atezolizumab w porównaniu z kontynuowaniem leczenia wyłącznie dożylnego (bez zmiany na SC) lub rozpoczęciem leczenia schematem podskórnym od pierwszej dawki (cykl 1) i nie oczekuje się, aby te niewielkie różnice w PK ATEZO w za-

leżności od dawkowania miały znaczenie kliniczne. Dane te sugerują, że pacjent może przejść z podawania atezolizumabu dożylnie na podawanie podskórne w dowolnym cyklu leczenia, niezależnie od początkowego schematu dawkowania, bez klinicznie znaczącej zmiany w ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (i utrzymaniu skuteczności klinicznej).

Wyniki części 2 badania *IMscin001* (faza 3)

Ocena farmakokinetyki (PK)

W badaniu *IMscin001* ocena farmakokinetyki stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi PK były obserwowane w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) najniższe stężenie w surowicy (C_{trough}) oraz modelowane (*model-predicted*) pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu od dnia 0 do 21 ($AUC_{0-21 d}$). Drugorzędnymi punktami końcowymi PK były: modelowane C_{trough} w cyklu 1 (C_{trough} cykl 1), modelowane C_{trough} w stanie równowagi (*steady state*) ($C_{trough, ss}$) oraz AUC w stanie równowagi (AUC_{ss}).

W badaniu testowano hipotezę nie mniejszej skuteczności (*noninferiority*) ATEZO SC od IV. Dolną granicę 90% przedziału ufności (CI) dla stosunku średniej geometrycznej (GMR) pomiędzy ramionami SC i IV dla obu głównych punktów końcowych ($C_{trough, SC}/C_{trough, IV}$ i $AUC_{0-21 d, SC}/AUC_{0-21 d, IV}$) porównano ze predefiniowanym marginesem *noninferiority* wynoszącym 0,8 – który stanowi dolną granicę zakresu biorównoważności zalecanego przez wytyczne FDA i EMA (*EMA 2010, FDA 2022c*).

Po podaniu pojedynczej dawki atezolizumabu średnia geometryczna C_{trough} w cyklu 1 (przed

podaniem dawki 2 cyklu) wyniosła 89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV 43%) dla atezolizumabu SC i 85 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV: 33%) dla atezolizumabu IV. Oszacowany przez autorów badania stosunek średnich geometrycznych był bliski jedności, co wskazuje na podobieństwo obu postaci leku i brak istotnych różnic między nimi, GMR = 1,05 (90% CI: 0,88; 1,24). Z kolei średnia geometryczna dla modelowanego $AUC_{0-21 d}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) wyniosła 2907 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ (CV: 32%) dla atezolizumabu SC w porównaniu z 3328 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ (CV: 20%) dla atezolizumabu IV, GMR = 0,87 (90% CI: 0,83; 0,92). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin*), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenie atezolizumabu podawanego w postaci podskórnej (ATEZO SC) jest nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylnej (ATEZO IV).

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że ekspozycja na stosowane obie drogi podawania atezolizumabu była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów AUC_{0-21} i AUC_{ss} .

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W ramach oceny skuteczności leczenia oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*), przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*).

OS. W dłuższym okresie obserwacji odsetek zgonów w grupach wyniósł 58% vs 64%. Mediany OS wyniosły 10,7 i 10,1 miesiące, odpo-

wiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV. Oszacowany hazard względny zgonu wskazywał na brak istotnych różnic między grupami we wpływie na przeżycie całkowite, HR = 0,88 (95% CI: 0,67; 1,16).

PFS. Zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji analiza wskazywała na brak różnic między ATEZO SC i ATEZO IV we wpływie na czas przeżycia wolny od progresji choroby. W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 9,5 miesiąca, mediany PFS wynosiły odpowiednio 2,8 i 2,9 miesięcy, a oszacowany HR = 1,05 (95% CI: 0,83; 1,33).

ORR. Zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji odsetek chorych uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie był zbliżony między grupami ATEZO SC i ATEZO IV, wynosił odpowiednio 11,0% vs 10,5% dla mediany 9,5 miesiąca obserwacji. Obliczona przez autorów badania różnica odsetków między grupami wyniosła RD = 0,54 (95% CI: -6,56; 7,63) p.p. w dłuższym okresie obserwacji. Obliczenia własne potwierdziły wnioskowanie o braku istotnych różnic między grupami: RB = 1,05 (95% CI: 0,56; 1,96), p = 0,8757.

DoR. W krótszym okresie obserwacji mediana DoR nie została osiągnięta w żadnej z grup, w momencie odcięcia danych dane były niedojrzałe do wykonania oceny. W momencie drugiego odcięcia danych, dla mediany okresu obserwacji 9,5 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie ATEZO SC wyniosła 15,1 miesięcy (95% CI: 5,6; NO) i 11,2 miesięcy (95% CI: 4,2; NO) w grupie ATEZO IV. Autorzy badania nie oceniali istotności różnic między grupami.

Immunogenność

Wyjściowo 2,9% (7/241) chorych z grupy ATEZO SC i 2,6% (3/115) chorych z grupy ATEZO IV wykazało dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi. W grupie otrzymującej ATEZO SC u 19,5% (43/221) chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia. Spośród nich, 2,3% (1/43) miało ADA zwiększone przez leczenie (*treatment-enhanced*), a 97,7% (42/43) miało ADA wywołane leczeniem (*treatment-induced*). W grupie leczonej atezolizumabem IV u 13,9% (15/108) pacjentów stwierdzono dodatni wynik testu na obecność ADA powstałych w związku z leczeniem, z których wszystkie były wywołane leczeniem (*treatment-induced*). W grupie otrzymującej atezolizumab SC wyjściowa częstość występowania (*prevalence*) i późniejsza zachorowalność (*incidence*) po rozpoczęciu leczenia dla przeciwciał przeciwko rHuPH20 wynosiła odpowiednio 11,4% (27/237 pacjentów) i 5,4% (12/224 pacjentów).

Punkty końcowe oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych

Funkcjonowanie pacjentów i ogólny stan zdrowia na przestrzeni czasu oceniano według kwestionariusza EORTC IL57. Średnia zmiana wyników w stosunku do wyników wyjściowych była podobna w czasie, zmiany mieściły się w granicach 10% w poszczególnych ramionach w zakresie ogólnego stanu zdrowia (ang. *global health status*), funkcjonowania fizycznego (ang. *physical functioning*) i roli społecznych (ang. *role functioning*) oraz zadowolenia z terapii w 14 cyklu.

W badaniu ocenę wykonywali również pracownicy medyczni (HCP, z ang. *health-care professionals*) oceniający sposób podawania leku. 75% respondentów zgodziło się, że podawanie ATEZO SC może zaoszczędzić czas personelu w porównaniu ze stosowaniem ATEZO IV. Ponadto, 79% respondentów uważało, że stosowanie ATEZO SC jest wygodne, 85% było zadowolonych/bardzo zadowolonych ze stosowania ATEZO SC, a 90% uważało podawanie ATEZO SC za całkiem łatwe/bardzo łatwe.

Ekspozycja na lek – porównanie z danymi literaturowymi

Autorzy badania wykonali porównanie równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych (obserwowane C_{trough} i modelowane AUC_{0-21d} w cyklu 1) z obserwowanymi i modelowanymi danymi PK z 11 badań rejestracyjnych (*label-enabling studies*), celem porównania ogólnoustrojowej ekspozycji na lek po podaniu atezolizumabu SC w leczeniu drugiej linii u pacjentów z NDRP w badaniu *IMScin001* z innymi zatwierdzonymi wskazaniami atezolizumabu IV. Autorzy stwierdzili, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu atezolizumabu podskórnego była zgodna z ekspozycją atezolizumabu dożylnego w innych zatwierdzonych badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i było monitorowane przez Komitet Monitorujący przez cały czas trwania badania. Odsetek pacjentów raportujących przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane był zbliżony w obu grupach, wynosił 85,8% i 83,9% odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV, a AEs związane z leczeniem stwierdzono u prawie 38% chorych w obu grupach. Żadne z AEs (bez

względu na nasilenie) nie występowało z częstością $\geq 5\%$ większą w grupie otrzymującej atezolizumab SC w porównaniu z grupą atezolizumabu IV, podczas gdy hiperglikemia (2,8 vs 8,1%, odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV) i hiperkreatyninemia (1,2% vs 6,5%) wystąpiła u większego odsetka pacjentów w grupie atezolizumabu IV w porównaniu z grupą atezolizumabu SC, a wyniki były istotne statystycznie. Oszacowane ryzyko względne ich wystąpienia wyniosło $RR = 0,35$ (95% CI: 0,14; 0,90), $NNT = 20$ (95% CI: 10; 9780), $p = 0,0295$ w przypadku hiperglikemii i $RR = 0,19$ (95% CI: 0,05; 0,70), $NNT = 20$ (95% CI: 11; 143), $p = 0,0124$ dla hiperkreatyninemii.

Odsetek pacjentów z ≥ 1 AEs o nasileniu 3-4 stopnia był niższy w grupie ATEZO SC niż ATEZO IV (17,8% vs 25,8%). Ciężkie AEs wystąpiły u 15,4% chorych otrzymujących atezolizumab SC i 17,7% atezolizumabu IV. Odsetek chorych, u których raportowano AEs specyficzne dla atezolizumabu (AESI) wyniósł 26,3% w grupie ATEZO SC i 21,8% w grupie ATEZO IV. Reakcje w miejscu iniekcji wystąpiły u 4,5% pacjentów w ramieniu SC, wszystkie z nich o nasileniu stopnia 1 ($n = 8$) lub stopnia 2 ($n = 3$); zgodnie z oczekiwaniami w grupie IV nie stwierdzono takich AEs. Z kolei reakcje związane z wlewem raportowano u 3,2% ($n = 4$) pacjentów tylko z ramienia IV. U pacjentów w grupy ATEZO SC raportujących reakcje w miejscu iniekcji nie stwierdzono czasowego wstrzymania, zakończenia lub opóźnienia podania leku, co wskazuje, że iniekcje SC były dobrze tolerowane. W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 9,5 miesiąca, obserwowany profil bezpieczeństwa był zgodny z prezentowanym w pierwszej analizie.

Atezolizumab roztwór do wstrzyknięć podskórnych (SC) vs roztwór do infuzji

dożylną (IV) – porównanie farmakokinetyki na podstawie badań rejestracyjnych

W badaniu *IMscin001* obecna była populacja chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, po niepowodzeniu terapii opartej na platynach (druga i dalsze linie leczenia), a więc bezpośrednio porównanie ATEZO SC z ATEZO IV dostępne było tylko dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań. W związku z tym podjęto próbę profilu farmakokinetyki PK formy podskórnej (na podstawie wyników badania *IMscin001*) z formą dożylną – z wynikami PK dostępnymi dla opublikowanych badań rejestracyjnych dla dożylnego atezolizumabu we wnioskowanych w niniejszym raporcie wskazaniach.

Wyniki oceny farmakokinetycznej atezolizumabu w formie dożylną zaczerpnięto z dokumentów EPAR dla poszczególnych zarejestrowanych wskazań atezolizumabu dożylnego, m.in. dla których wnioskowane jest poszerzenie dostępu o formę podskórną atezolizumabu. Porównanie profilu PK atezolizumabu SC (wyniki badania *IMscin001*, grupa ATEZO SC) z atezolizumabem IV wykonano na podstawie danych z badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: *IMscin001* (grupa ATEZO IV), *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*. Wszystkie badania, z wyjątkiem *BIRCH*, były randomizowanymi próbami klinicznymi prowadzonymi w układzie grup równoległych. Populacje włączone do poszczególnych badań dotyczyły różnych typów histologicznych i postaci raka płuca – w do większości badań włączano chorych na NDRP, a w badaniu *IMpower133* włączano chorych na DRP. Ponadto w przypadku NDRP, w badaniach oceniano leczenie atezolizumabem na różnych etapach choroby – we wczesnym stadium w leczeniu adiuwantowym, w leczeniu pierwszej linii oraz w leczeniu drugiej i kolejnych

linii. Porównanie farmakokinetyki jest zasadne, gdyż jest mało prawdopodobne, by rodzaj nowotworu mocno wpływał na farmakokinetykę leku. Zrezygnowano z porównania skuteczności leczenia atezolizumabu SC z IV w populacjach na różnych etapach leczenia raka płuca i różnych typach histologicznych, ponieważ skuteczność takiej terapii będzie się różniła w zależności od etapu zaawansowania choroby.

Należy zaznaczyć, że w badaniu *IMscin001* oceniano minimalne stężenie leku w 1. cyklu leczenia tuż przed podaniem dawki leku w 2. cyklu (C_{trough}), podczas gdy w badaniach rejestracyjnych dla atezolizumabu IV przedstawiono wartości stężenia minimalnego leku w 1. cyklu leczenia (C_{min}). C_{trough} i C_{min} to dwa różne parametry farmakokinetyczne, które są mierzone w różnych momentach po podaniu leku. C_{trough} to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone tuż przed kolejnym podaniem leku, natomiast C_{min} to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone w dowolnym momencie między kolejnymi podaniami leku. Mimo iż w teorii są to inne parametry, w praktyce można oczekiwać, iż stężenie leku będzie najmniejsze tuż przed podaniem kolejnej dawki leku, więc w praktyce można przyjąć, że powyższe parametry będą sobie odpowiadały.

Jak zaznaczono w *EPAR 2021*, zarówno oszacowane wartości wskaźników PK oceniane w cyklu 1, jak i w stanie równowagi, były podobne w innych badaniach z zastosowaniem atezolizumabu w monoterapii co 3 tygodnie u chorych na NDRP w pierwszej jak i drugiej linii, a także u chorych na DRP. Wartości obserwowane w badaniu *IMscin001* mieściły się w zakresie wartości obserwowanych w pozostałych badaniach. Na tej podstawie można stwierdzić, że wyniki PK badania *IMscin001* były podobne do wyników pozostałych badań.

Na podstawie wyników PK dostępnych w badaniu *IMscin001* oraz zaprezentowanych w dokumentach EPAR dla badań rejestracyjnych ATEZO IV w rozpatrywanych w niniejszym raporcie wskazaniach obliczono stosunek średnich geometrycznych (GMR) w grupach ATEZO SC względem ATEZO IV. We wszystkich analizowanych punktach końcowych – C_{\min} w cyklu 1 (przed podaniem dawki w drugim cyklu), modelowane $AUC_{0-21\text{ d}}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki w drugim cyklu), modelowane $C_{\min,ss}$ w stanie równowagi, modelowane AUC_{ss} w stanie równowagi – dolne przedziały ufności 90% CI dla GMR obliczonych dla porównania ATEZO SC vs ATEZO IV nie przekroczyły przyjętego progu *non-inferiority* wynoszącego 0,8. Na tej podstawie można wnioskować, że podskórna postać atezolizumabu jest nie gorsza niż postać dożylna tego leku w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki, we wszystkich rozpatrywanych wskazaniach rejestracyjnych leku, tj. na poszczególnych etapach leczenia NDRP oraz DRP.

Wnioski

Atezolizumab w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, zawierający dodatkowo rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20) zwiększającą dyspersję i wchłanianie substancji czynnej, charakteryzuje się nie gorszym (*non-inferiority*) profilem farmakokinetycznych od roztworu do infuzji dożylnych. Potwierdzono to w ramach badania z randomizacją *IMscin001* wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w 2 i kolejnych liniach leczenia, gdzie wykazano także podobną skuteczność kliniczną, immunogenność i co najmniej podobny profil bezpieczeństwa. W przypadku pozostałych rozpatrywanych wskazań obejmujących wcześniejsze etapy NDRP i DRP porównanie dostępnych

parametrów farmakokinetycznych postaci podskórnej i dożylnej również potwierdziło nie gorszą farmakokinetykę.

Nowa droga podawania atezolizumabu jako wstrzyknięcia podskórne jest nowocześniejszą, wygodniejszą, i potencjalnie lepiej tolerowaną formą podawania atezolizumabu, i wprowadzenie takiej postaci do programu lekowego zwiększy dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z rakiem płuca, a także umożliwi lekarzom prowadzącym leczenie takich pacjentów wybór terapii bardziej odpowiadającej ich indywidualnym potrzebom. Droga podskórna wiąże się ze skróceniem czasu podawania, wyeliminowaniem konieczności powtarzania zapewnienia dostępu dożylnego czy stosowania procedur zapewniających taki długotrwały dostęp, zmniejszeniem dyskomfortu pacjenta oraz umożliwieniem samodzielnego podawania leków chorym, bez konieczności częstych wizyt w placówkach medycznych, a także mniejszym obciążeniem personelu medycznego i uwolnieniem zasobów świadczeniodawców.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena farmakokinetyki, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych (SC, z ang. *subcutaneous*), zawierającego jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych, w ramach programu lekowego, w populacji dorosłych (z ECOG 0-1 oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku NDRP niepłaskonabłonkowego) chorych na:

1. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$, w monoterapii;
2. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w monoterapii;
3. Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), w monoterapii;
4. Drobnokomórkowego raka płuca (DRP), w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej (ES, z ang. *extensive-stage*), w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).

Substancja czynna zawarta w ocenianym preparacie jest identyczna z zawartą we wcześniej zarejestrowanym i refundowanym leku zawierającym atezolizumab do wlewów dożylnych (IV, z ang. *intravenous*). Wskazania wnioskowane dla leku Tecentriq SC są tożsame ze wskazaniami, w których terapia atezolizumabem IV jest finansowana obecnie. Umożliwienie obok leczenia dożylnego terapii preparatem zawierającym atezolizumab do podań podskórnych ma na celu uzyskanie korzyści w zakresie większego komfortu i oszczędności czasu z perspektywy chorych, a także w postaci zmniejszenia zużycia zasobów czasowych i personalnych – z perspektywy systemu ochrony zdrowia, przy zachowanej, nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie względem standardowych postaci leków.

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 24 października 2023 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 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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 [REDAKTOWANE] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDAKTOWANE] do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 06.03.2024 r.):

- *European Society For Medical Oncology (ESMO) Congress* – z lat 2019-2023;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting* – z lat 2019-2023;
- *World Conference on Lung Cancer (WCLC)* – z lat 2019-2023;
- *American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting* – z lat 2019-2023;
- *North America Conference on Lung Cancer (NACLC)* – z lat 2020, 2022-2023;
- *European Lung Cancer Virtual Congress* – 2021;
- *European Lung Cancer Congress (ELCC)* – 2022-2023.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab[all] OR atezolizumab[nm]
2	subcutaneous[all] OR (recombinant[all] AND hyaluronidase[tw]) OR rHuPH20[all]
3	#1 AND #2

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

Nr	Kwerendy
1	('atezolizumab'/exp OR atezolizumab) AND [embase]/lim
2	(subcutaneous OR (recombinant AND hyaluronidase) OR rhuph20) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

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

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab
2	subcutaneous OR (recombinant AND hyaluronidase) OR rHuPH20
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 06 marca 2024 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq SC 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 roku życia ECOG 0-1 Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji (cecha R0) guza płuca i limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersia i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> populacje inne niż określone dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych pod względem obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 poszukując wyników w populacji docelowej obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
	<p>nia, o wysokim ryzyku wznowy (z zaawansowaniem pooperacyjnym wg 8. wersji klasyfikacji TNM IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2), i z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% w materiale pooperacyjnym na komórkach guza oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadiuwantowego); lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), w leczeniu 1-szej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz brakiem obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, z obecnością zmian chorobowych umożliwiających ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), w leczeniu kolejnej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia), we wszystkich typach NDRP, po wykluczeniu mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS, z obecnością zmian chorobowych umożliwiających ocenę odpowiedzi z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST, z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym ukła- 	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
	<p>dzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM, z obecnością zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecnością pomiaralnych zmian niemierzalnych. 	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab roztwór do wstrzykiwań podskórnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP] 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych • dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab roztwór do infuzji dożylnych, stosowany zgodnie z aktualną ChPL, w monoterapii [w leczeniu NDRP] lub skojarzeniu z chemioterapią [tj. karboplatiną i etopozydem w leczeniu DRP] 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych • dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka • skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> o przeżycie całkowite / śmiertelność (OS); o przeżycie wolne od wznowy choroby (DFS) [leczenie adiuwantowe NDRP]; o przeżycie wolne od progresji (PFS); o odpowiedź kliniczna; o jakość życia; • bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> o zdarzenia niepożądane; o immunogenność; • ocena drogi podania: <ul style="list-style-type: none"> o korzyści pozakliniczne z perspektywy pacjentów (wszystkie wyniki raportowane w badaniach); o korzyści pozakliniczne z perspektywy personelu medycznego (wszystkie wyniki raportowane w badaniach); 	<ul style="list-style-type: none"> • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania)
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 i obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania przedkliniczne (modele zwierzęce, <i>in vitro</i>) • opisy przypadków; • analizy ekonomiczne; • badania nieopublikowane w pełnym tekście; • opracowania wtórne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/Uwagi
	punktów końcowych dla badań pełnotekstowych	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w docelowych populacjach, 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.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDAKTOWANE] 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 [REDAKTOWANE].

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [REDAKTOWANE], wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby [REDAKTOWANE] do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). 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, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023).

W porównawczej ocenie farmakokinetyki wyznaczano stosunek średnich geometrycznych (GMR) dla równorzędnych parametrów przy podaniu podskórnym i dożylnym wraz z 90% przedziałem ufności. Zgodnie z zaleceniami FDA i EMA przyjęto próg *non-inferiority* wynoszący 0,8 (EMA 2010, FDA 2022c), jeśli obliczone dolne granice 90% CI dla GMR były równe lub większe od predefiniowanego marginesu przyjmowano biorównoważność obu preparatów. Stosunek średnich geometrycznych obliczano na skali logarytmicznej, przyjmując, że błąd standardowy dla logarytmu średniej geometrycznej w danej grupie wynosił pierwiastek z logarytmu naturalnego współczynnika zmienności podniesionego do kwadratu i powiększonego o 1 [$SD \ln(\text{średnia}) = \text{pierwiastek}(\ln((CV\%/100)^2+1))$].

Wyniki kliniczne 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. 3.3.6 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 06 marca 2024 r. systematycznego wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 29 w Pubmed, 212 w Embase oraz 20 w Cochrane (łącznie 261, w tym 35 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 92 opracowania wtórne, spośród których 4 przeanalizowano w pełnym tekście jako opracowania potencjalnie do włączenia do raportu.

W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano informacje na temat atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych u chorych z:

- Niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, w monoterapii;
- Niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii;
- Niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, w monoterapii;
- Drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd), w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej (ES, z ang. *extensive-stage*).

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego założone kryteria włączenia.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 06 marca 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 29 w Pubmed, 212 w Embase oraz 20 w Cochrane (łącznie 261). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 35.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 226) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 217 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 20;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 17;
- brak odpowiednich komparatorów: 1;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 46.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (41) oraz opracowania wtórne (92). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (9) rekordy, spośród których 7 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 1;
- nieprawidłowa interwencja: 6;

Dodatkowo, w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji, nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do raportu. Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 1 abstrakt. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 2 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 1 pozycję dodatkową (abstrakt z doniesienia konferencyjnego), opisujące następujące badanie:

- Badanie RCT *IMscin001* [NCT03735121], bezpośrednio porównujące ATEZO SC vs ATEZO IV: publikacje *Burotto 2023*, *Felip 2021* oraz doniesienie konferencyjne *Burotto 2023a* – ocena biorównoważności – farmakokinetyki, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu Tecentriq® w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych (SC) i wlewów dożylnych (IV).

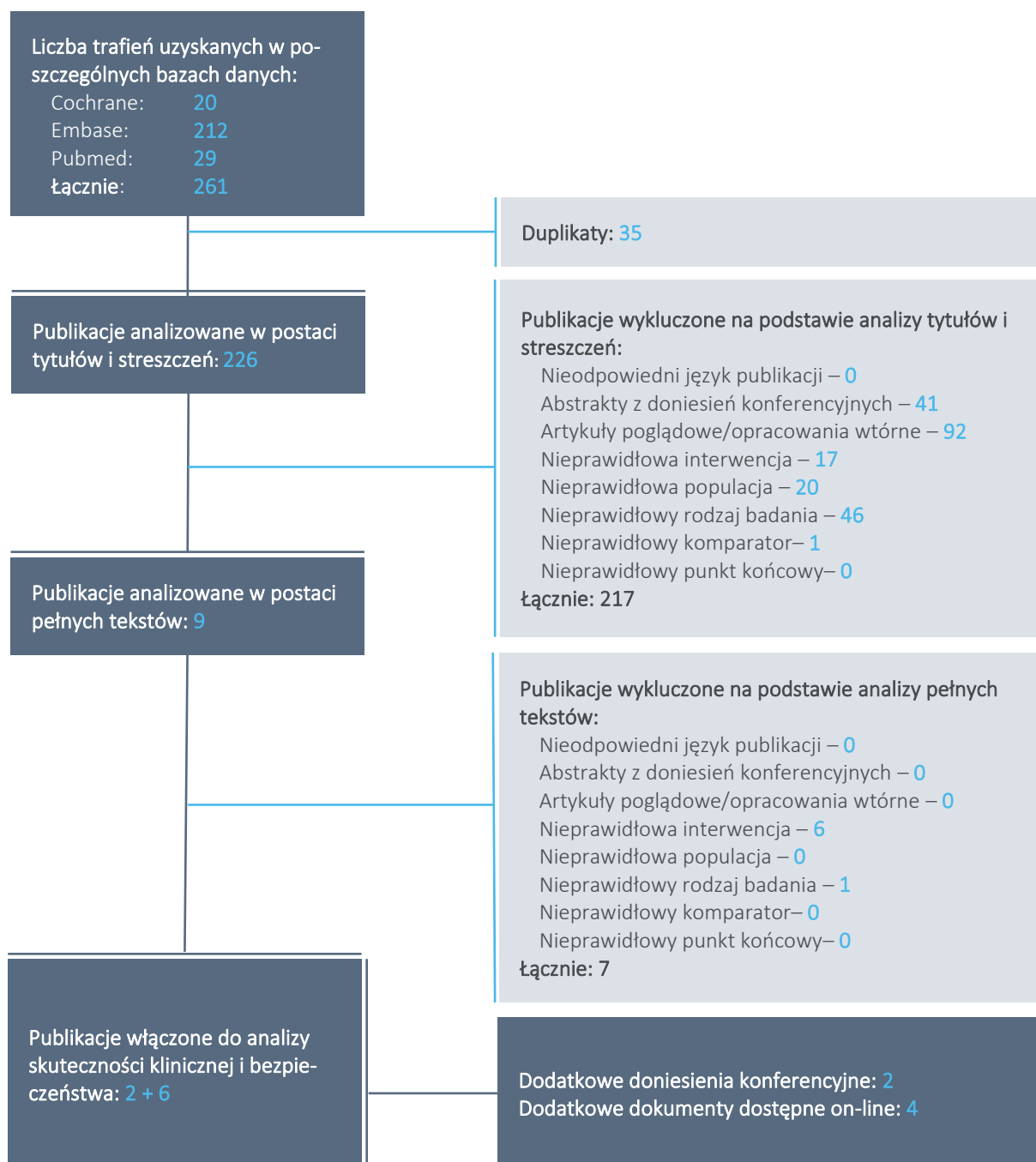
W raporcie uwzględniono również wyniki opublikowane dla badania *IMscin001* na stronie internetowej bazy danych dla badań w toku *clinicaltrials.gov* – *CT 2023*, a także dodatkowe wyniki oceny farmakokinetycznej opublikowane na stronie organizacji EMA – dokument *EPAR 2023*. Odnaleziono także (i uwzględniono w raporcie) plakat konferencyjny *Liu 2023*, w którym prezentowano analizę ekspozycji na atezolizumab po zmianie z podawania dożylnego na podskórne.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio podskórną i dożylną postać atezolizumabu – badanie to obejmowało dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium IIIB do IV. Włączano chorych z progresją choroby lub nawrotem w trakcie lub po leczeniu schematem zawierającym platynę miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP (a więc atezolizumab w badaniu stosowany był w ramach 2 lub późniejszej linii leczenia). Badanie obejmowało tylko jedną z zakładanych w niniejszej analizie populacji raka płuca, dla których będzie rozpatrywane wskazanie do stosowania atezolizumabu w formie podskórnej.

W związku z tym, mając na uwadze brak możliwości porównania atezolizumabu w postaci podskórnej z lekiem w postaci dożylny we wszystkich zakładanych populacjach na podstawie badań klinicznych (dostępne badanie *IMscin001* dla roztworu do wstrzyknięć podskórnych obejmuje dalsze linie zaawansowanego/przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, nie ma możliwości zatem odnieść jego wyników dotyczących skuteczności klinicznej do wyników postaci dożylny w innych typach i liniach raka płuca), postanowiono poszerzyć niniejszą analizę o zestawienie wyników oceny farmakokinetycznej atezolizumabu podawanego podskórnie (wyniki badania *IMscin001*) z wynikami oceny farmakokinetyki atezolizumabu podawanego dożylnie. Wyniki oceny farmakokinetycznej dla badań rejestracyjnych dotyczących oceny atezolizumabu stosowanego dożylnie w zakładanych populacjach chorych zaczerpnięto z dokumentów EPAR, dostępnych w sieci Internet (zidentyfikowanych w wyniku przeglądu stron organizacji EMA w poszukiwaniu dodatkowych materiałów istotnych dla niniejszej analizy): *EPAR 2021* oraz *EPAR 2022*.

Ostatecznie, w raporcie uwzględniono 2 publikacje zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego, 2 doniesienie konferencyjne zidentyfikowane w ramach przeglądu doniesień konferencyjnych, 3 dokumenty zidentyfikowane na stronach organizacji EMA oraz wyniki zamieszczone na stronie bazy *clinicaltrials.gov*. Wyniki wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 06 marca 2024 roku.

5 Atezolizumab rozwór do wstrzykiwań podskórnych (SC) vs rozwór do infuzji dożylniej (IV) – badanie z randomizacją i wstępną fazą oceny farmakokinetyki

Atezolizumab (Tecentriq; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland), inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych (ICI, z ang. *Immune Checkpoint Inhibitor*) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1). Uzyskał zgodę organów regulacyjnych w Europie, Stanach Zjednoczonych i wielu innych krajach oraz rejestrację jako monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią i/lub terapią celowaną w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (NDRP), drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP), potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), rakiem nabłonka dróg moczowych, rakiem wątrobowokomórkowym i czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami. Obecnie atezolizumab jest dostępny wyłącznie w postaci dożylniej (IV) podawanie podskórne (SC) okazało się alternatywną drogą wlewu dożylnego leku w postaci dużych białek terapeutycznych. Badania na innych przeciwciałach monoklonalnych (jak trastuzumab i rytuksymab) pokazują, że pacjenci wolą podanie SC w porównaniu z drogą dożylną. Preferencje dotyczące SC wiążą się z perspektywą spędzania mniej czasu w placówce medycznej, mniejszym bólem i dyskomfortem, łatwiejszym i krótszym czasem podawania w porównaniu z wlewem dożylnym oraz możliwością otrzymania wstrzyknięcia w domu zamiast w klinice. Co więcej, wielu klinicystów przytłoczonych codzienną liczbą pacjentów woli również podawanie podskórne od dożylnego ze względu na jego potencjał w zakresie poprawy efektywności przepływu pracy i elastyczności planowania, minimalnego wpływu na zasoby oraz ułatwienia leczenia pacjentów z ograniczeniami dotyczącymi podaży płynów (*fluid restrictions*) lub trudnym dostępem żylnym. Wykazano również, że preparaty SC zapewniają znaczną oszczędność czasu i kosztów w ośrodkach opieki zdrowotnej. Aby zapewnić te korzyści pacjentom i ośrodkom opieki zdrowotnej, opracowano produkt do stosowania podskórnego zawierający połączenie w jednym roztworze atezolizumabu i rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej PH20 (rHuPH20). rHuPH20 (Hylenex) został po raz pierwszy zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 2005 r. do stosowania w podawaniu płynów SC w celu uzyskania nawodnienia oraz zwiększenia dyspersji i wchłaniania innych wstrzykiwanych leków. Produkt i stężenie (2000 U/ml) rHuPH20 użyte w preparacie atezolizumabu SC są takie same, jak te zastosowane w zatwierdzonych formułacjach SC dla trastuzumabu, rytuksymabu, skojarzonej dawki pertuzumabu i trastuzumabu w stałej dawce oraz daratumumabu, wszystkich, dla których wykazano, że mają podobną farmakokinetykę (PK), skuteczność i profile bezpieczeństwa jak ich odpowiedniki podawane dożylnie (*Felip 2021, Burotto 2023*).

Ponieważ rekonstruowane przeciwciała monoklonalne często wymagają dużej objętości roztworu do rozpuszczenia, bezbolesne podawanie dużych objętości wstrzyknięć podskórnych może być wyzwaniem. Kwas hialuronowy (hialuronian), duży, endogenny glikozaminoglikan występujący w skórze i tkance podskórnej łączy się z wodą w tkance, tworząc barierę w postaci substancji żelowej. W rezultacie dostarczenie, dystrybucja i wchłanianie leków podawanych podskórnie może być ograniczona. Rekombinowana ludzka hialuronidaza PH20 (rHuPH20, technologia dostarczania leku ENHANZE; Halozyme, Inc, San Diego, Kalifornia) jest endoglikozydazą, która tymczasowo rozkłada kwas hialuronowy w miejscu podania podskórnego, co prowadzi do zwiększonej przepuszczalności tkanek, lepszej dystrybucji i wchłaniania dużych objętości jednocześnie podawanych leków, działa więc jako most między metodami dożylną i podskórną. Podawanie przeciwciał monoklonalnych drogą podskórną stało się ustaloną metodą leczenia guzów litych i hematologicznych, co doprowadziło w ostatnich latach do zatwierdzenia kilku preparatów opartych na formule podania z użyciem rHuPH20 w Stanach Zjednoczonych i Europie (Felip 2021).

Ogółem, istnieją programy rozwoju klinicznego dla przeciwciał monoklonalnych SC, w których stosuje się tzw. podejście pomostowe PK (*PK-bridging approach*) w przypadku preparatów wcześniej zatwierdzonych do stosowania dożylnego. Podstawowym założeniem tego podejścia jest to, że wybrana oceniana dawka SC osiągnie minimalne stężenie w surowicy (C_{trough}), które jest co najmniej tak wysokie, jak C_{trough} w surowicy wcześniej zatwierdzonej postaci dożylnej tego samego leku. W przypadku powodzenia preparat SC powinien osiągnąć ten sam stopień nasycenia receptorów, a zatem taką samą skuteczność, jak udokumentowano w przypadku leczenia dożylnego. Zidentyfikowana dawka SC jest następnie oceniana w celu wykazania równoważności ekspozycji PK w porównaniu z podawaniem dożylnym w oparciu o C_{trough} w cyklu 1 (tuż przed podaniem kolejnej dawki w cyklu 2) (Felip 2021).

Podsumowując, dożylny (IV) atezolizumab zatwierdzony jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i innych nowotworów. Aktualnie opracowany został atezolizumab podskórny (SC) w połączeniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (rHuPH20), będącą wzmacniaczem przenikania dla dyspersji i wchłaniania SC. Forma podskórna została opracowana w celu ulepszenia możliwości leczenia, zmniejszenia obciążenia systemu medycznego i zwiększenia wydajności dla pacjentów i lekarzy. W niniejszym rozdziale zaprezentowano porównanie nowej, podskórnej (SC) formy atezolizumabu – ATEZO SC, z zatwierdzoną, dożylną formacją – ATEZO IV, na podstawie wyników dwuczęściowego badania fazy 1b/3 *IMscin001*. Badanie zaprojektowano na tej samej zasadzie, co w przypadku innych badań wprowadzających formę SC przy obecnej i zatwierdzonej postaci IV, stosując tzw. podejście pomostowe PK (*PK-bridging approach*). Celem części 1 (faza 1b) badania było określenie dawki atezolizumabu podawanego

podskórnie, która zapewniłaby ekspozycję porównywalną z ekspozycją po podaniu dożylnym. Natomiast w drugiej części (faza 3) porównywano ekspozycję postaci SC z postacią IV w ramach hipotezy *non-inferiority*.

5.1 Opis metodyki włączonych badań

IMscin001 (NCT03735121, BP40657) to globalne, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie fazy Ib/III, oceniające farmakokinetykę (PK), bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną atezolizumabu SC w porównaniu do atezolizumabu IV u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, po niepowodzeniu terapii opartej na platynach. Badanie składa się z dwóch części: części 1 (fazy Ib) i części 2 (fazy III). Celem części 1 było określenie dawki atezolizumabu podawanego podskórnie, która zapewniłaby ekspozycję porównywalną z ekspozycją po podaniu dożylnym (minimalne stężenie w surowicy, C_{trough}). Celem części 2 badania było wykazanie, że ATEZO SC jest nie gorszy (*non-inferiority*) niż ATEZO IV w zakresie ocenianych punktów końcowych – C_{trough} w cyklu 1 i modelowane $AUC_{0-21 d}$. Dodatkowo porównywano także skuteczność kliniczną, immunogenność i bezpieczeństwo oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów i personel medyczny.

Celem części 1 było scharakteryzowanie profilu PK atezolizumabu podskórnego na podstawie stężeń atezolizumabu w surowicy w określonych punktach czasowych. Cele dotyczące bezpieczeństwa obejmowały częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (wg kryteriach CTCAE v. 5.0), a także częstość występowania i nasilenie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. W ramach pierwszej części badania, pacjenci włączeni do 3 kohort otrzymywali podskórnie atezolizumab w dwóch różnych dawkach (1200 mg i 1800 mg), podawany z różną częstością (jeden raz, co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie) i w różne miejsca (w udo lub w brzuch). Pacjentów włączano w odstępach 72-godzinnych celem oceny bezpieczeństwa i tolerancji badanego leku przed włączeniem kolejnego pacjenta. Wyniki tej części badania posłużyły do przygotowania gotowego do użycia (ang. *ready-to-use*) atezolizumabu SC w połączeniu z rHuPH20, w drugiej części badania, mającego na celu potwierdzenie profilu farmakokinetycznego. Na etapie pierwszej części badania wykazano, że atezolizumab SC w dawce 1800 mg co 3 tygodnie i 1200 mg co 2 tygodnie zapewniał podobne wartości C_{trough} i pola pod krzywą w cyklu 1 do odpowiednich wartości referencyjnych atezolizumabu dożylnego, był dobrze tolerowany i wykazywał profil bezpieczeństwa zgodny z ustalonym profilem dla preparatu dożylnego. Opis wyników części 1 badania przedstawiono w oddzielnym rozdziale 5.4.

Badanie *IMscin001* prowadzone było bez zaślepienia.

Badanie było finansowane przez F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protokół badania zatwierdzony był przez niezależną komisję etyczną, oddzielnie w każdym ośrodku badawczym. Aby wziąć udział w badaniu, pacjenci musieli mieć ukończone 18 lat oraz musieli wyrazić świadomą, pisemną zgodę. Badanie zostało przeprowadzone w pełnej zgodności z wytycznymi dotyczącymi Dobrej Praktyki Klinicznej oraz zasadami Deklaracji Helsińskiej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *IMscin001*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>IMscin001</i> [NCT03735121]	<i>noninferiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	9,5 mies. [^]	Tak	ATEZO SC: 247 ATEZO IV: 124	W zależności od punktu końcowego analizowano w różnie definiowanej populacji	89 (wg <i>clinicaltrials.gov</i>); 19 dla części 1 badania †	F. Hoffmann-La Roche Ltd

[^] Część 2 badania: mediana okresu obserwacji dla uaktualnionej daty odcięcia danych: 16.01.2023.; dla wcześniejszej daty odcięcia danych (26.04.2022) mediana FU wyniosła 4,7 mies. (zakres: 0,1-16,7);

† w protokole badania podano informację, że do 2 części badania zostanie włączonych około 327 pacjentów z około 150 ośrodków na całym świecie, natomiast na stronie *clinicaltrials.gov* podano, że liczba ośrodków biorących udział w badaniu wynosi 89; w publikacji *Burotto 2023* nie podano informacji o liczbie ośrodków.

Na etapie pierwszej analizy (odcięcie danych 26.04.2022) mediana okresu obserwacji wyniosła 4,7 miesięcy (zakres: 0,1-16,7), a mediana okresu obserwacji dla uaktualnionej analizy wyniosła 9,5 miesiąca (odcięcie danych 16.01.2023).

Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania *IMscin001*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
<i>IMscin001</i> [NCT03735121]	<i>Burotto 2023</i> [publikacja]	Mediana FU 4,7 mies. (zakres: 0,1-16,7); DCO: 26.04.2022	Wyniki części 2 badania – faza III
	<i>Burotto 2023a</i> [abstrakt i plakat]	Mediana FU 9,5 mies.; DCO: 16.01.2023	Aktualizacja wyników części 2 badania
	<i>Felip 2021</i> [publikacja]	DCO: 10.03.2020	Wyniki części 1 badania – faza Ib

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cutt-off*); FU – okres obserwacji (ang. *follow-up*).

W badaniu testowano hipotezę nie mniejszej skuteczności (*noninferiority*) ATEZO SC od IV, za pomocą jednostronnego testowania hipotez przy użyciu procedury Hochberga w oparciu o równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, C_{trough} w cyklu 1 i modelowane $AUC_{0-21 \text{ d}}$. Dolną granicę 90% przedziału ufności (CI) dla stosunku średniej geometrycznej (GMR) pomiędzy ramionami SC i IV dla obu głównych punktów końcowych ($C_{\text{trough, SC}}/C_{\text{trough, IV}}$ i $AUC_{0-21 \text{ d, SC}}/AUC_{0-21 \text{ d, IV}}$) porównano z predefiniowanym marginesem *noninferiority* wynoszącym 0,8 – który stanowi dolną granicę zakresu biorównoważności zalecanego przez wytyczne FDA i EMA. Predefiniowano kryterium odrzucenia założonej hipotezy zerowej

o mniejszej skuteczności (*inferiority*) postaci SC i stwierdzenia, że podawanie SC nie jest gorsze (*noninferiority*) od podawania IV w oparciu o równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, jeśli zaobserwowane dolne granice 90% CI dla GMR równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych były równe lub większe od predefiniowanego marginesu równoważności [0,8]. Zaplanowano włączenie do badania łącznie 355 pacjentów. Przy zaobserwowanej utracie pacjentów podlegających ocenie PK rzędu około 24%, wielkość próby oszacowano na ≥ 261 pacjentów podlegających ocenie PK, co zapewniało $\geq 80\%$ moc do stwierdzenia *noninferiority* postaci SC w porównaniu z IV dla C_{trough} i $AUC_{0-21 d}$ w 1 cyklu. Nie zaplanowano formalnej analizy *interim*. Ponadto w badaniu oceniano skuteczność kliniczną stosowanej terapii w ramach oceny drugorzędowych punktów końcowych – oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*), przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Ocena skuteczności klinicznej wykonywana była w populacji całkowitej (*full analysis set*) – populacja FAS, zdefiniowanej jako populacja chorych poddanych randomizacji, zgodnie z przydzielonym leczeniem. Ponadto oceniano immunogenność, bezpieczeństwo obu form podawania atezolizumabu. Przedstawiono również wyniki analizy punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (funkcjonowanie pacjentów i ogólny stan zdrowia za pomocą kwestionariusza EORTC IL57) i pracowników medycznych – oceniających sposób podawania leku (kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej, CTSQ).

Do części 1 badania zaplanowano włączenie około 60 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Natomiast w części 2 badania zaplanowano poddanie randomizacji około 327 pacjentów.

Zakończenie tego badania definiuje się jako datę ostatniej wizyty ostatniego pacjenta (LPLV, z ang. *last patient, last visit*) lub otrzymania ostatnich wyników wymaganych do analizy statystycznej lub kontroli bezpieczeństwa od ostatniego pacjenta, w zależności od tego, co nastąpi później. Założono, że zakończenie badania nastąpi po około 33 miesiącach od włączenia ostatniego pacjenta. Ponadto Sponsor może w dowolnym momencie podjąć decyzję o zakończeniu badania. Założono, że całkowity czas trwania badania, od momentu skryningu pierwszego pacjenta do zakończenia badania, wyniesie około 5,3 roku.

Tabela 9. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *IMscin001*.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>IMscin001</i> (Burotto 2023)	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja w stosunku 2:1	Zaślepienie: brak	Tak

Do 2 części badania *IMscin001* włączono i poddano randomizacji 371 pacjentów, spośród których wszyscy otrzymali przydzielone leczenie – N = 247 ATEZO SC i N = 124 ATEZO IV. Ponad połowa pacjentów w obu grupach (57,5% i 57,3%) zakończyła przedwcześnie leczenie ATEZO SC i IV. Spośród nich odpowiednio 36,0% i 33,1% zakończyło badanie, a 21,5% i 24,2% pozostawało w obserwacji (*in follow-up*). Główną przyczyną zakończenia badania był zgon pacjenta, odpowiednio 34,8% vs 29,8%. W momencie pierwszego odcięcia danych (26.04.2022) około 43% pacjentów w obu grupach kontynuowała leczenie ATEZO SC i IV. Wszyscy pacjenci włączeni do badania zostali uwzględnieni w populacji oceny bezpieczeństwa – populacja SAS (*safety-evaluable analysis set*). Populację analizy pierwszorzędných punktów końcowych, populację PP-PK (*per protocol PK-evaluable analysis set*) stanowiło N = 205 (83,0%) i N = 97 (78,2%) pacjentów odpowiednio dla grup ATEZO SC i ATEZO IV. Głównymi przyczynami wykluczenia chorych z populacji PP-PK był brak wyników oceny lub pomiar wykonany w nieodpowiednim czasie. Z kolei ocena farmakokinetyki dla pozostałych parametrów PK była wykonana w populacji PK (*PK-evaluable analysis set*), która liczyła odpowiednio 247 (100%) i 122 (98,4%) pacjentów. Dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *IMscin001* zawiera poniższa tabela.

Tabela 6. Przepływ pacjentów w badaniu *IMscin001*.

Źródło	<i>IMscin001</i>	
	ATEZO SC	ATEZO IV
Ramy czasowe badania	Burotto 2023 2.12.2020 – 30.03.2022	
Skryning	569	
▪ Wykluczenie	198 – Brak spełnienia kryteriów włączenia: 111 – Spełnienie kryteriów wykluczenia: 67 – Wycofanie zgody: 5 – Zgon: 2 – Inne: 13	
Randomizacja (ITT)	371	
Otrzymanie leczenia	247 (100%)	124 (100%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	142 (57,5%*)	71 (57,3%*)
– Zakończenie badania	89 (36,0%*)	41 (33,1%*)
- Zgon	86 (34,8%*)	37 (29,8%*)
- Wycofanie się pacjenta	2 (0,8%*)	4 (3,2%*)
- Utrata z obserwacji	1 (0,4%*)	0
– Pozostawanie w obserwacji (<i>in follow-up</i>)	53 (21,5%*)	30 (24,2%*)
Kontynuacja leczenia w momencie DCO	105 (42,5%)	53 (42,7%)

	IMscin001	
	ATEZO SC	ATEZO IV
Populacja SAS (<i>safety-evaluable analysis set</i>)	247 (100%)	124 (100%)
Populacja PP-PK (<i>per protocol PK-evaluable analysis set</i>)	205 (83,0%*)	97 (78,2%*)
– Wykluczenie z PP-PK	42 (17,0%*)	27 (21,8%*)
- Brakujące wyniki C _{trough} przed podaniem dawki w 1 dniu 2 cyklu	31 (12,6%*)	19 (15,3%*)
- Pomiar C _{trough} ≥2 dni od zaplanowanego pomiaru w 21 dniu	11 (4,5%*)	8 (6,5%*)
- Miejsce podania SC inne niż udo stosowane w cyklu 1	1 (0,4%*)	–
Populacja PK (<i>PK-evaluable analysis set</i>)	247 (100%)	122 (98,4%*)
- Brakujące pomiary PK po rozpoczęciu badania (<i>postbaseline</i>)	–	2 (1,6%*)

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *IMscin001* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *IMscin001* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Farmakokinetyka	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
PFS	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
OS	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
ORR	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Immunogenność	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Punkty oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych	Średnie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Bezpieczeństwo	Średnie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie

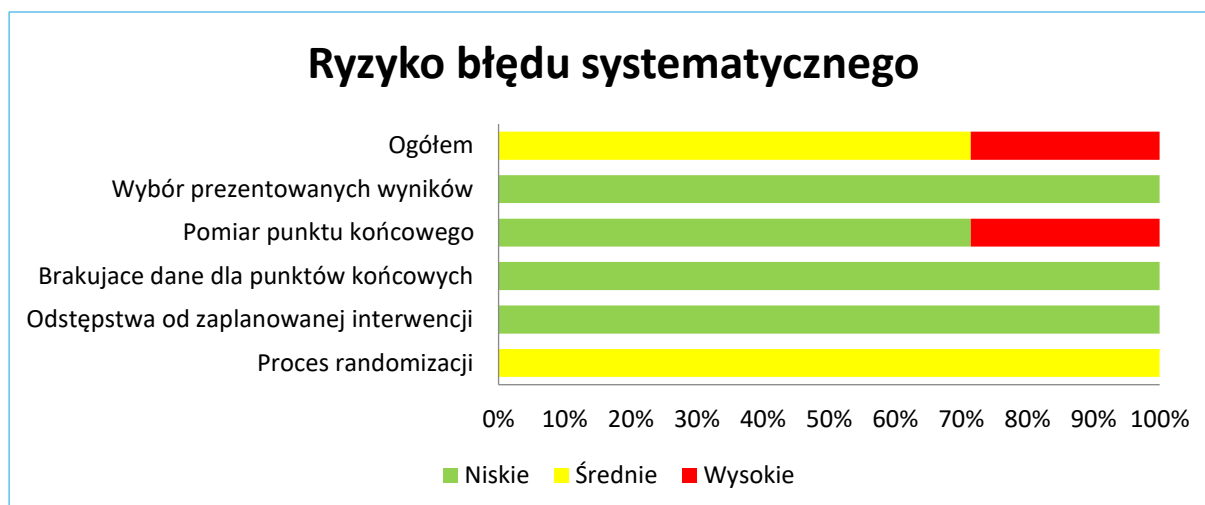
Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako średnie ze względu na brak jakiegokolwiek opisu zastosowanej metody przydziału pacjentów do grup. Zastosowano randomizację 2:1 do grup ATEZO SC i ATEZO IV. Charakterystyka populacji w większości była dobrze zbalansowana między grupami, z wyjątkiem pacjentów z guzami PD-L1 TCO i ICO w teście SP142 (SC: 49% w porównaniu z IV: 63%). Nie podano informacji o obecności odstępstw od stosowania zaplanowanych interwencji, ale liczebności chorych w poszczególnych analizowanych definicjach populacji wskazują na

brak takich odstępstw. W badaniu tylko jedna osoba została utracona z obserwacji (0,4%) i w związku z tym ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego oceniono jako niskie. Ponadto ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonywana była w całej włączonej populacji, a ocena farmakokinetyki, w zależności od punktu końcowego, u 205 (83,0%) i 97 (78,2%) chorych odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV w przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych, a drugorzędowe punkty końcowe odpowiednio u 247 (100%) i 122 (98,4%) chorych. Mniejsza liczba chorych wynikała z braku dostępnych wyników albo wykonania pomiarów w nieodpowiednim czasie.

W badaniu nie wprowadzono zaślepienia – zarówno pacjenci jak i badacze byli świadomi podawanych leków. Jednak w przypadku obiektywnych punktów końcowych ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego jest niskie. Ocena przeżycia nie może być zaburzona w żaden sposób, ponieważ rejestrowanym zdarzeniem jest zgon pacjenta. Ocena PFS i ORR odbywała się według kryteriów RECIST v1.1, a parametry farmakokinetyczne oraz immunogenność mierzone były wiarygodnymi i obiektywnymi metodami. Natomiast ocena bezpieczeństwa i punkty końcowe oceniane przez pacjentów lub pracowników medycznych mogła wpłynąć na zwiększenie ryzyka błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego – ryzyko takiego błędu oceniono na wysokie. Ocena takich punktów końcowych jest subiektywna i w przypadku posiadania informacji o stosowanej interwencji może wpłynąć na wynik oceny. Punkty oceniane przez pacjentów podlegają subiektywnej ocenie własnej, mimo iż wykorzystują zwalidowane kwestionariusze do oceny jakości życia. Również podczas oceny bezpieczeństwa znajomość stosowanej interwencji mogła wpłynąć na subiektywną ocenę wystąpienia zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjenta (np. ból), nie miała jednak wpływu na zdarzenia niepożądane raportowane na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że w badaniu w obydwu grupach stosowano ten sam lek, różniący się jedynie formą podania (podskórnie lub dożylnie), nie wydaje się więc bardzo prawdopodobne, aby pacjenci zgłaszając jakieś AE sugerowali się stosowaną interwencją.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Ogółem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *IMscin001* oceniono jako średnie dla obiektywnych punktów końcowych (farmakokinetyka, PFS, OS, ORR, immunogenność) i wysokie dla subiektywnych punktów końcowych (punkty oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych, bezpieczeństwo).

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *IMscin001*.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *IMscin001* włączano dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium IIIB do IV według klasyfikacji TNM 8 edycji, udokumentowanym histologicznie lub cytologicznie. Włączano chorych z progresją choroby lub nawrotem w trakcie lub po leczeniu schematem zawierającym platynę miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP. Choroba musiała być mierzalna według kryteriów RECIST v1.1.

Do badania włączano pacjentów w ogólnie dobrym stanie zdrowia, ocenionym na 0 lub 1 według ECOG. Oczekiwana długość życia musiała wynosić nie mniej niż 12 tygodni. Wymagano prawidłowej czynności narządów wewnętrznych oraz prawidłowych wartości parametrów hematologicznych.

Wcześniejsze stosowanie immunoterapii przeciwnowotworowej było niedozwolone, podobnie jak wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub terapią blokującą punkty kontrolne układu immunologicznego, w tym przeciwciałami terapeutycznymi anty-TIGIT, anty-PD-1 i anty-PD-L1. Do badania mogą warunkowo zostać włączeni pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni anty-CTLA-4. Pozostałe ograniczenia dotyczące wcześniejszego leczenia dotyczyły określonego okresu przed rozpoczęciem badania – szczegółowo opisano je w tabeli poniżej.

Chorzy nie mogli być zakażeni wirusem HIV, HCV, HBV, ani mieć aktywnej gruźlicy. Objawowe, nieleczone lub aktywnie progresujące przerzuty do OUN również stanowiły kryterium wykluczające z udziału

w badaniu. Z badania wykluczano również osoby z szeregiem jednostek chorobowych i stanów metabolicznych, które stanowiły przeciwwskazania do stosowania atezolizumabu, lub które mogłyby mieć wpływ na interpretację wyników lub mogłyby narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia.

Ogólne kryteria włączenia były jednakowe dla części 1 i części 2 badania. Ponadto w części 1 badania wymagano, aby włączane osoby miały BMI w zakresie 18-32 kg/m² włącznie. Natomiast w 2 części badania wymagano oceny genu EGFR u osób, u których guz może mieć mutację aktywującą (*sensitizing*), a wyniki testu muszą być znane w momencie randomizacji. Ocena wykonywana, aby zapewnić w badaniu populację pacjentów reprezentatywną dla standardowej praktyki klinicznej. Po włączeniu pacjentów z mutacją aktywującą EGFR stanowiących około 10% docelowej wielkości populacji pozostali chorzy z taką mutacją będą wykluczani. Monitorowano także inne biomarkery, takie jak poziomy ekspresji PD-L1 i, jeśli uznano to za stosowne, podejmowano działania w celu zapewnienia zrównoważonej dystrybucji w badanej populacji. Dopuszczano pacjentów z dowolną ekspresją PD-L1, ale wykluczano osoby z dodatnią ekspresją PD-L1, u których przeprowadzono już badania z zamiarem leczenia pacjenta. Nie kwalifikują się pacjenci, którzy mieli dostęp do terapii pierwszego rzutu PD-1 lub PD-L1 i zostali przebadani pod kątem ekspresji PD-L1, niezależnie od wyniku badania.

W badaniu nie mogły wziąć udziału kobiety w ciąży lub karmiące piersią, ani planujące ciążę w okresie badania i do 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu.

Tabela poniżej przedstawia pełny opis kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.

Tabela 12. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *IMscin001*.

<i>IMscin001</i> [na podstawie protokołu badania]	
Kryteria włączenia	
Kryteria ogólne, łącznie dla obu części badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP (np. stadium IIIB niekwalifikujący się do radykalnej chemioradioterapii do stadium IV wg klasyfikacji TNM 8 edycji), udokumentowany histologicznie lub cytologicznie (charakterystyka patologiczna może pochodzić z próbek nowotworu pobranych w czasie, gdy NDRP znajdował się we wcześniejszym stadium, ale musi być wystarczająca, aby określić pacjentów jako mających histologię płaskonabłonkową lub niepłaskonabłonkową) ▪ Brak stosowania wcześniej immunoterapii przeciwnowotworowej ▪ Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu schematem zawierającym platynę miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP lub nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy od leczenia schematem adiuwantowym/neo adiuwantowym schematem opartym na związkach platyny lub schematem skojarzonym (np. chemioradioterapią) z zamiarem wyleczenia[▲] ▪ Choroba mierzalna wg RECIST v. 1.1 (Wcześniej napromieniane zmiany chorobowe można uznać za mierzalną chorobę jedynie wtedy, gdy w danym miejscu jednoznacznie udokumentowano progresję choroby od

IMscin001
[na podstawie protokołu badania]

czasu napromieniania i wcześniej napromieniana zmiana nie jest jedynym umiejscowieniem choroby)

- ECOG 0 lub 1
- Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni
- Prawidłowe wartości parametrów hematologicznych i prawidłowa czynność narządów wewnętrznych na podstawie oceny odpowiednich parametrów laboratoryjnych
 - ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($1500/\mu l$) bez wsparcia czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów
 - Liczba limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ($500/\mu l$)
 - Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ ($100\ 000/\mu l$) (bez transfuzji)
 - Hemoglobina $\geq 90\ g/l$ ($9\ g/dl$) (aby spełnić to kryterium, pacjenci mogą zostać poddani transfuzji)
 - AST, ALT i ALP $\leq 2,5 \times GGN$, z następującymi wyjątkami: pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: AST i ALT $\leq 5 \times GGN$; pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub do kości: ALP $\leq 5 \times GGN$
 - Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times GGN$, z następującym wyjątkiem: pacjenci ze stwierdzoną chorobą Gilberta: stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 3 \times GGN$
 - Kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times GGN$
 - Albumina surowicy $\geq 25\ g/l$ ($2,5\ g/dl$)
 - W przypadku pacjentów nieotrzymujących terapeutycznego leczenia przeciwzakrzepowego: INR lub aPTT $\leq 1,5 \times GGN$
- Ujemny wynik testu na obecność wirusa HIV podczas skryningu
- Ujemny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) podczas skryningu
- Ujemny wynik testu na obecność całkowitego przeciwciała przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBcAb) podczas skryningu lub dodatni wynik testu na całkowite HBcAb, a następnie ujemny wynik testu DNA na wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) podczas skryningu (test DNA na HBV wykonywany wyłącznie u pacjentów z dodatnim wynikiem testu całkowitego HBcAb)
- Ujemny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) podczas skryningu lub dodatni wynik testu na obecność przeciwciał HCV, a następnie ujemny wynik testu na obecność RNA HCV podczas skryningu (badanie RNA HCV wykonywane wyłącznie u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał HCV)
- Dla pacjentów otrzymujących terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe: stabilny schemat leczenia przeciwzakrzepowego
- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcji
- Pacjenci muszą wyzdrowieć (tj. uzyskać poprawę do stopnia 1. lub lepszą) po wszystkich ostrych toksycznościach występujących podczas poprzedniego leczenia, z wyjątkiem łysienia (w przypadku neuropatii obwodowej akceptowalna jest poprawa do stopnia ≤ 2)
- Nienaruszona, normalna skóra, bez potencjalnie zasłaniających tatuaży, przebarwień lub zmian w miejscu planowanego wstrzyknięcia
- Pisemna zgoda na udział w badaniu
- Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza

Kryteria dodatkowe do Części 1 ▪ BMI w zakresie $18-32\ kg/m^2$ włącznie

Kryteria dodatkowe do Części 2

- W przypadku pacjentów, u których guz może mutację aktywującą (*sensitizing*) w genie *EGFR*, wyniki testu genu *EGFR* muszą być znane w momencie randomizacji
- Pacjentów, u których może występować mutacja aktywująca *EGFR*, definiuje się jako pacjentów z histologią inną niż płaskonabłonkowa (w tym pacjentów z histologią mieszaną obejmującą jakikolwiek komponent inny niż płaskonabłonkowy) i bez żadnej innej znanej mutacji kierującej (*driver*) (np. status KRAS typu dzikiego/nieznany, status BRAF typu dzikiego/nieznany lub fuzja onkogenu ALK ujemna/nieznana).
- Testy genu *EGFR* można ocenić lokalnie lub przekazać do badań w laboratorium centralnym. Jeśli to możliwe, lokalnie oceniany status *EGFR* należy przeprowadzić na próbkach

IMscin001
[na podstawie protokołu badania]

tkanek przy użyciu zwalidowanego, zatwierdzonego przez organ ds. zdrowia testu, który wykrywa mutacje w eksonach 18–21. Pacjenci rekrutowani w Chinach muszą być badani centralnie, nawet jeśli dostępne są wyniki lokalne.

- Jeśli pacjenci są rekrutowani w Chinach lub jeśli nie są dostępne wyniki lokalne, próbkę tkanki należy dostarczyć do testu w centralnym laboratorium tak szybko, jak to możliwe, bezwzględnie przed randomizacją.
- Po włączeniu pacjentów z mutacją aktywującą EGFR stanowiących około 10% docelowej wielkości populacji pozostali chorzy z taką mutacją będą wykluczani.

- Dostępność reprezentatywnej próbki nowotworu utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE) w bloku parafinowym (preferowane) przed badaniem lub ≥ 6 szkiełek zawierających niezabarwione, świeżo wycięte seryjne skrawki próbki guza FFPE do eksploracyjnej analizy biomarkerów (np. PD-L1).

W przypadku pacjentów rekrutowanych w Chinach dostępność 9 preparatów (w tym 6 do eksploracyjnego badania biomarkerów) zawierających niezabarwione, świeżo wycięte, seryjne skrawki z reprezentatywnej próbki nowotworu utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE) przed leczeniem.

Zarówno w przypadku pacjentów rekrutowanych w Chinach, jak i w krajach na terenach byłych Chin, jeśli na początku badania dostępna była mniejsza liczba preparatów, w przypadku niepowodzenia testu można zażądać dodatkowych preparatów.

- ▲ Pacjenci mogli otrzymać jeden dodatkowy schemat chemioterapii cytotoksycznej, pod warunkiem, że nie wystąpiła progresja choroby w okresie pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia (ang. *interval disease progression*). Schematy chemioterapii będą liczone na podstawie progresji choroby w okresie między kolejnymi cyklami leczenia, a nie liczby leków lub zmian leków (np. terapia pierwszej linii składająca się z kilku cykli podwójnej platyny i następnie terapia podtrzymująca, która wprowadza lub zmienia lek chemioterapeutyczny bez progresji choroby w okresie między kolejnymi cyklami, będą uważane za jeden schemat chemioterapii).

Chemioterapia adiuwantowa/neo adiuwantowa lub chemioradioterapia liczy się jako wcześniejszy schemat chemioterapii, jeśli między ostatnią dawką a datą nawrotu upłynęło < 6 miesięcy. Leczenie skojarzone z chemioterapią i radioterapią stanowi pojedynczy schemat; zabieg chirurgiczny nie jest uważany za schemat.

U pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca i mutacją aktywującą (*sensitizing*) EGFR dodatkowo wymagano, aby wystąpiła progresja choroby (w trakcie lub po leczeniu) lub nietolerancja ≥ 1 inhibitorów EGFR TKI odpowiednich do leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR, jak opisano poniżej:

- Do badania kwalifikują się pacjenci, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia ozymertynibem pierwszej rzutu lub innymi EGFR TKI trzeciej generacji.
- Kwalifikują się pacjenci, u których wystąpiła progresja lub nietolerancja EGFR TKI pierwszej lub drugiej generacji (na przykład: erlotynib, gefitynib, afatynib, dakomitynib), u których nie ma dowodów na mutację EGFR T790M w tkance nowotworowej po kwalifikacji do terapii TKI. Pacjenci, których status mutacji T790M jest nieznan, również kwalifikują się, jeśli jest to zgodne z lokalną standardową praktyką.
- Pacjenci, u których wystąpiła progresja lub którzy nie tolerowali EGFR TKI pierwszej lub drugiej generacji i u których po leczeniu TKI występują dowody mutacji EGFR T790M w tkance nowotworowej, musieli również wykazywać progresję, nietolerancję lub brak dostępu do TKI trzeciej generacji, takiej jak ozymertynib i inne.

U pacjentów z wcześniej wykrytym onkogenem fuzyjnym genu ALK musi dodatkowo wystąpić progresja choroby (w trakcie lub po leczeniu) lub nietolerancja leczenia jednym lub większą liczbą inhibitorów ALK (np. alektynibem, kryzotynibem, brygatynibem, cerytynibem, lorlatynibem lub innymi) odpowiednimi do leczenia NDRP u pacjentów z onkogenem fuzyjnym genu ALK.

Ostatnią dawkę wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej należy podać ≥ 21 dni przed włączeniem/randomizacją, z wyjątkiem sytuacji, gdy TKI zatwierdzone do leczenia NDRP należy odstawić ≥ 7 dni przed 1. dniem 1. cyklu. Początkowy

IMscin001
[na podstawie protokołu badania]

skan należy wykonać po zaprzestaniu stosowania wcześniejszych TKI (przed uzyskaniem skanu nie jest wymagane wyfukowanie leku).

Ostatnia dawka leczenia jakimkolwiek lekiem będącym w fazie badań lub udział w innym badaniu klinicznym musiały zakończyć się ≥ 28 dni przed włączeniem/randomizacją.

Leki przeciwnowotworowe stosowane w pleurodzie nie są wliczane do linii leczenia.

Wcześniejsza radioterapia jest dozwolona pod warunkiem, że u pacjenta ustąpiły wszelkie jej toksyczne efekty.

Kryteria wykluczenia

- Objawowe, nieleczone lub aktywnie progresujące przerzuty do OUN. Pacjenci bezobjawowi z leczonymi przerzutami do OUN kwalifikują się do badania, pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów:
 - Choroba mierzalna, zgodnie z RECIST v1.1, musi występować poza OUN
 - Brak krwotoków śródczaszkowych i krwotoków do rdzenia kręgowego w przeszłości
 - Nie stosowanie radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu ani resekcji neurochirurgicznej w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
 - Pacjent nie ma stałego zapotrzebowania na kortykosteroidy w leczeniu chorób OUN. Dopuszczalna jest terapia przeciwdrgawkowa w stałej dawce
 - Przerzuty są ograniczone do mózdzku lub okolicy nadnamiotowej (tj. brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia lub rdzenia kręgowego)
 - Brak dowodów na progresję choroby w okresie pomiędzy ukończeniem terapii ukierunkowanej na OUN i rozpoczęciem leczenia w badaniu.
 - Uwaga: Pacjenci z nowymi, bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas skryningu muszą zostać poddani radioterapii i/lub operacji z powodu przerzutów do OUN. Po leczeniu ci pacjenci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności wykonywania dodatkowego badania mózgu przed włączeniem, jeśli spełnione są wszystkie pozostałe kryteria.
- **Kryteria ogólne, łącznie dla obu części badania**
 - Wcześniejsza immunoterapia przeciwnowotworowa
 - Wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub terapią blokującą punkty kontrolne układu immunologicznego, w tym przeciwciałami terapeutycznymi anty-TIGIT, anty-PD-1 i anty-PD-L1. Do badania mogą zostać włączeni pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni anty-CTLA-4, pod warunkiem że spełnione są następujące warunki:
 - Ostatnia dawka anty-CTLA-4 ≥ 6 tygodni przed włączeniem do badania
 - Brak poważnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym spowodowanych anty-CTLA-4 (wg CTCAE stopnia 3 lub 4)
 - Leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunostymulującymi (w tym między innymi interferonem i interleukiną 2 [IL-2]) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed rozpoczęciem leczenia badanego. Dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie szczepionkami przeciwnowotworowymi
 - Leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi (w tym między innymi kortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i lekami anty-TNF- α) w ciągu 2 tygodni przed włączeniem. Do badania mogą zostać włączeni pacjenci, którzy otrzymywali ostre (*acute*), małe dawki (≤ 10 mg doustnie prednizonu lub odpowiednika) ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. Dopuszczalne jest stosowanie kortykosteroidów (≤ 10 mg prednizonu doustnie lub jego odpowiednika) w przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, mineralokortykoidów (np. fludrokortyzonu) u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym oraz dodatkowych kortykosteroidów w małych dawkach w przypadku niewydolności kory nadnerczy
 - Ucisk rdzenia kręgowego niewyleczony chirurgicznie i/lub radioterapią lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów na to, że choroba była stabilna klinicznie w okresie ≥ 2 tygodni przed włączeniem do badania

IMscin001
[na podstawie protokołu badania]

- Choroba opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie
- Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające powtarzających się zabiegów drenażowych (raz w miesiącu lub częściej). Dopuszczalni są pacjenci z założonymi na stałe cewnikami (np. PleurX®)
- Niekontrolowany ból związany z nowotworem.
 - Pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego w momencie rozpoczęcia badania muszą otrzymywać stały schemat leczenia.
 - Zmiany objawowe (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące uszkodzenie nerwów) kwalifikujące się do radioterapii paliatywnej należy leczyć przed włączeniem do badania. U pacjentów muszą ustąpić negatywne skutki promieniowania. Nie ma wymaganego minimalnego okresu rekonwalescencji.
 - Przed włączeniem do badania należy w stosownych przypadkach rozważyć leczenie miejscowe w przypadku bezobjawowych zmian przerzutowych, które w miarę dalszego wzrostu prawdopodobnie powodowałyby zaburzenia czynnościowe lub nieuleczalny ból (np. przerzuty w nadtwardówce, które obecnie nie są powiązane z uciskiem rdzenia kręgowego).
- Niekontrolowana lub objawowa hipokalcemia (wapń zjonizowany >1,5 mmol/l, wapń >12 mg/dl lub skorygowany poziom wapnia w surowicy > GGN)
- Nowotwór w wywiadzie inny niż NDRP w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem nowotworów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu, leczonych z zamiarem wyleczenia (takich jak odpowiednio leczony rak *in situ* szyjki macicy, podstawonokomórkowy lub płaskonabłonkowy rak skóry, miejscowy rak prostaty leczony z zamiarem wyleczenia lub rak przewodowy *in situ* leczony chirurgicznie z zamiarem wyleczenia)
- Aktywna lub przebyta choroba autoimmunologiczna lub niedobór odporności, w tym m.in. miażdżycy, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit, zespół przeciwciał antyfosfolipidowych, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół Sjögrena, zespół Guillain-Barré lub stwardnienie rozsiane, z następującymi wyjątkami:
 - Do badania kwalifikują się pacjenci z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, przyjmujący hormon zastępczy tarczycy.
 - Do badania kwalifikują się pacjenci z kontrolowaną cukrzycą typu 1, którzy stosują insulinę
 - Do badania kwalifikują się pacjenci z egzemą, łuszczycą, liszajem pospolitym lub bielactwem nabytym wyłącznie z objawami dermatologicznymi (np. wyklucza się pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów), pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych warunków:
 - Wysypka obejmująca <10% powierzchni ciała
 - Dobrze kontrolowana choroba i wymagane są jedynie miejscowe kortykosteroidy o małej sile działania
 - Brak ostrego zaostrzenia choroby podstawowej wymagające psoralenu i promieniowania ultrafioletowego A, metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny lub kortykosteroidów o dużej mocy lub doustnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- Idiopatyczne zwłóknienie płuc w wywiadzie, organizujące się zapalenie płuc (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc lub idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody aktywnego zapalenia płuc w podczas skryningu w TK klatki piersiowej. Dopuszczalne jest popromienne zapalenie płuc w polu promieniowania (zwłóknienie) w wywiadzie.
- Aktywna gruźlica
- Aktualne leczenie przeciwwirusowe HBV
- Ciężka infekcja w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w tym m.in. hospitalizacja z powodu powikłań infekcji, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc lub jakakolwiek aktywna infekcja, która w opinii badacza może mieć wpływ na bezpieczeństwo pacjenta

IMscin001
[na podstawie protokołu badania]

- Leczenie antybiotykami doustnymi lub dożylnymi w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Kwalifikują się pacjenci otrzymujący profilaktyczne antybiotyki (np. w celu zapobiegania zakażeniom dróg moczowych lub przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc)
- Poważna choroba układu krążenia, taka jak choroba serca klasy II lub wyższa wg NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa.
 - Wykluczano pacjentów z LVEF <40%
 - Pacjenci ze stwierdzoną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub LVEF <50% muszą otrzymywać leczenie w ustabilizowanym dawkowaniu, zoptymalizowane w opinii lekarza prowadzącego, w razie potrzeby po konsultacji z kardiologiem
- Ciężkie reakcje anafilaktyczne na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne
- Alergia lub nadwrażliwość na produkty z komórek jajnika chomika chińskiego, którykolwiek składnik atezolizumabu lub na hialuronidazę, jad pszczele lub osy lub jakiegokolwiek inny składnik preparatu rHuPH20
- Poważny zabieg chirurgiczny, inny niż diagnostyczny, w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub przewidywana konieczność przeprowadzenia dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub narządu litego
- Otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub przewidywane zapotrzebowanie na taką szczepionkę w trakcie leczenia atezolizumabem lub w ciągu 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu
- Jakiegokolwiek inna choroba, zaburzenie metaboliczne, wynik badania fizykalnego lub wyniki badań laboratoryjnych, które są przeciwwskazaniem do stosowania badanego leku lub które mogą mieć wpływ na interpretację wyników lub mogą narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia
- Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu lub nietolerancja terapii celowanej u pacjentów z mutacją aktywującą (*sensitizing*) w genie *EGFR* lub rearanżacją w genie *ALK*. Testowanie genów *EGFR* i *ALK* mogło być wykonywane lokalnie lub próbki mogły zostać przekazane do centralnego laboratorium. U pacjentów z histologią inną niż płaskonabłonkowa i bez innych znanych mutacji kierunkowych (*driver*) w momencie randomizacji wymagane były znane wyniki testu genu *EGFR*.
- Wymagano dostarczenia próbek tkanki celem analizy PD-L1, wykonywanej w centralnym laboratorium za pomocą testu immunohistochemicznego SP142 (Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ). Dopuszczano pacjentów z dowolną ekspresją PD-L1, ale wykluczano osoby z dodatnią ekspresją PD-L1, u których przeprowadzono już badania z zamiarem leczenia pacjenta
- Cięża lub karmienie piersią albo zamiar zajścia w ciążę w trakcie leczenia objętego badaniem lub w ciągu 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu
- Kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego w surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia

Kryteria dodatkowe do Części 1 ▪ Zaburzenia lub stany (np. obrzęk kończyn dolnych, zapalenie tkanki łącznej, zaburzenia limfatyczne lub wcześniejsza operacja, istniejący zespół bólowy, wcześniejsze rozwarstwienie węzłów chłonnych itp.), które mogą zakłócać jakąkolwiek ocenę wyniku określonej w protokole (np. PK)

Kryteria dodatkowe do Części 2 ▪ Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na ekspresję PD-L1 leczeni z zamiarem leczenia pacjenta:

- Nie kwalifikują się pacjenci, którzy mieli dostęp do terapii pierwszego rzutu PD-1 lub PD-L1 i zostali przebadani pod kątem ekspresji PD-L1, niezależnie od wyniku badania

IMscin001
[na podstawie protokołu badania]

- Pacjenci, którzy nie mieli dostępu do terapii pierwszego rzutu PD-1 lub PD-L1, ale mimo braku dostępu zostali przebadani w ramach rutynowych badań, kwalifikują się niezależnie od wyniku badania

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do 2 części badania włączano pacjentów w okresie od 2 grudnia 2020 do 30 marca 2022. Spośród 569 pacjentów poddanych skryningowi, randomizacji do dwóch grup poddano 371 chorych na NDRP – 247 włączono do grupy ATEZO SC, a 124 do grupy ATEZO IV. Mediana wieku włączonej populacji wyniosła 64,0 lata (zakres: 27-85). Wyjściowe charakterystyki były podobne pomiędzy grupami leczenia (różnice ≤ 10 p.p.), z wyjątkiem pacjentów z guzami PD-L1 TCO i ICO w teście SP142 (ATEZO SC: 49% w porównaniu z ATEZO IV: 63%).

Około dwie trzecie włączonej populacji stanowili mężczyźni (71% vs 66%, odpowiednio w grupach ATEZO SC i IV). Większość rasy białej (70% vs 60%) albo azjatyckiej (19% vs 37%). Ponadto, większość pacjentów miała dobry status sprawności, oceniony na 1 wg ECOG (73% vs 77%), pozostali mieli bardzo dobry status sprawności – 0 wg ECOG (27% vs 23%). Przeważająca większość chorych używała nikotyny w przeszłości (55% vs 52%) lub aktualnie (16% vs 16%).

Prawie wszyscy chorzy mieli przerzutowego NDRP (95% vs 92%), u pozostałych rak był miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny (3% vs 8%) lub wznowa miejscowa (2% vs 0%). Ponad 60% pacjentów miała niepłaskonabłonkowy typ NDRP (67% vs 61%, odpowiednio w grupach ATEZO SC i IV), a pozostali mieli nowotwór o typie płaskonabłonkowym (33% vs 39%). W momencie diagnozy najwięcej chorych było w stadium nowotworu IVA (37% vs 42%) lub IVB (28% vs 24%), stadium IIIA do IIIC stwierdzono u około jednej trzeciej (28% vs 23%). Chorzy w stadium IA-IIIB stanowili poniżej 10%. Mediana liczby miejsc przerzutów wyniosła 3,0 w obu grupach. Przeważająca większość pacjentów nie miała przerzutów do mózgu (83% vs 85%).

Około 80% pacjentów było wcześniej leczonych jedną linią terapii (81% vs 78%), a 2 linie terapii otrzymało 17% pacjentów.

Przeważająca większość chorych, zgodnie z założeniami protokołu, nie miała stwierdzonej mutacji genu *EGFR* (ujemny wynik testu u 80% vs 77%), natomiast obecność mutacji wykazano u kilku procent chorych

(dodatni wynik testu u 4% vs 6%). U pozostałych chorych nie wykonano oceny (13%) lub była ona niemożliwa do oceny bądź status był nieznany. Również około 80% chorych nie miało rearanżacji genu *ALK* (ujemny wynik testu u 79% vs 81%), a u 2% pacjentów wynik testu był dodatni. Kilkanaście procent chorych nie miało wykonanej oceny (18% vs 15%), u pozostałych był niemożliwy do oceny. Poziom ekspresji PD-L1 w teście SP142 IHC oceniono u 88% i 93% chorych. Najwięcej pacjentów nie wykazywało ekspresji PD-L1 (TC0 i IC0) – 49% w grupie ATEZO SC i 63% w grupie ATEZO IV. Ekspresję PD-L1 (TC1/2/3 lub IC1/2/3) stwierdzono odpowiednio u 39% i 30% pacjentów, spośród których kilkanaście procent (15% vs 11%) miało ekspresję 10%-49% (TC2/3 lub IC2/3). Natomiast wysoką ekspresję PD-L1 $\geq 50\%$ (TC3 lub IC3) stwierdzono u niewielkiego odsetka chorych (5% vs 2%).

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę populacji włączonej do 2 części badania *IMscin001*.

Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *IMscin001* część 2.

Parametr	<i>IMscin001</i> część 2 (Burotto 2023)	
	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124
Liczba chorych		
N	247	124
Wiek		
Mediana (zakres) [lata]	63,0 (27-85)	66,0 (42-85)
Średnia (SD) [lata]	bd.	bd.
<65 lat	137 (55%)	58 (47%)
≥ 65 lat	110 (45%)	66 (53%)
Płeć		
Mężczyźni, n (%)	175 (71%)	82 (66%)
Kobiety, n (%)	72 (29%)	42 (34%)
Rasa		
Biała	174 (70%)	74 (60%)
Azjatycka	47 (19%)	33 (27%)
Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	15 (6%)	9 (7%)
Czarna lub Afroamerykanie	2 (<1%)	1 (<1%)
Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub terenów okołopacyficznych	1 (<1%)	2 (2%)
Wielorasowi	6 (2%)	5 (4%)
Nieznana	2 (<1%)	0 (0%)
Status ECOG		

Parametr	IMscin001 część 2 (Burotto 2023)	
	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124
0	67 (27%)	28 (23%)
1	180 (73%)	96 (77%)
Używanie nikotyny		
W przeszłości	136 (55%)	64 (52%)
Aktualnie	40 (16%)	20 (16%)
Nigdy	71 (29%)	40 (32%)
Typ histologiczny NDRP		
Niepłaskonabłonkowy	165 (67%)	76 (61%)
Płaskonabłonkowy	82 (33%)	48 (39%)
Stadium nowotworu w momencie diagnozy		
IA	4 (2%)	2 (2%)
IB	3 (1%)	3 (2%)
IIA	3 (1%)	2 (2%)
IIB	9 (4%)	6 (5%)
IIIA	32 (13%)	10 (8%)
IIIB	25 (10%)	14 (11%)
IIIC	9 (4%)	5 (4%)
IVA	92 (37%)	52 (42%)
IVB	70 (28%)	30 (24%)
Aktualny status choroby		
Wznowa miejscowa	4 (2%)	0 (0%)
Miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny	8 (3%)	10 (8%)
Przerzutowy	235 (95%)	114 (92%)
Przerzuty do mózgu		
Tak	42 (17%)	19 (15%)
Nie	205 (83%)	105 (85%)
Liczba miejsc przerzutów		
Mediana (zakres)	3,0 (1-8)	3,0 (1-7)
Liczba wcześniejszych terapii		
1	200 (81%)	97 (78%)
2	41 (17%)	21 (17%)
3	6 (2%)	5 (4%)
4	0 (0%)	1 (<1%)
Status mutacji genu EGFR		

Parametr	IMscin001 część 2 (Burotto 2023)	
	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124
Dodatni	11 (4%)	8 (6%)
Ujemny	198 (80%)	95 (77%)
Niemożliwy do oceny	2 (<1%)	2 (2%)
Nie wykonano oceny	33 (13%)	16 (13%)
Nieznany	3 (1%)	3 (2%)
Status rearanżacji genu <i>EML4-ALK</i>		
Dodatni	4 (2%)	2 (2%)
Ujemny	196 (79%)	100 (81%)
Niemożliwy do oceny	3 (1%)	3 (2%)
Nie wykonano oceny	44 (18%)	19 (15%)
Poziom ekspresji PD-L1 w teście SP142 IHC		
Oceniony	218 (88%)	115 (93%)
TC0 i IC0	121 (49%)	78 (63%)
TC1/2/3 lub IC1/2/3	97 (39%)	37 (30%)
TC2/3 lub IC2/3	38 (15%)	14 (11%)
TC3 lub IC3	13 (5%)	3 (2%)

Z kolei pierwszą część badania *IMscin001* prowadzono w 19 ośrodkach na całym świecie. Włączenie do badania rozpoczęto 27 grudnia 2018. Ogółem włączono 67 pacjentów: 13 do kohorty 1, 15 do kohorty 2, 39 do kohorty 3. Wszyscy chorzy byli oceniani pod kątem bezpieczeństwa (*safety-evaluable population*). Średnia wieku włączonej populacji wyniosła 64,2 lata, odsetek mężczyzn 61,2%, a odsetek pacjentów rasy białej 82,1%. Prawie dwie trzecie (65,7%) pacjentów miało status ECOG oceniony na 1. Prawie wszyscy chorzy (95,5%) miało chorobę przerzutową, u 9,0% pacjentów obecne były przerzuty do mózgu, a u 14,9% do wątroby. Szczegółowy opis populacji włączonej do 1 części badania zawiera tabela poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *IMscin001* część 1.

Parametr	IMscin001 część 1 (Felip 2021)			
	Ogółem, N=67	Kohorta 1, ATEZO SC 1800 mg C1, N=13	Kohorta 2, ATEZO SC 1200 mg Q2W C3, N=15	Kohorta 3, ATEZO SC 1800 mg Q3W C3, N=39
Liczba chorych				
N	67	13	15	39
Wiek				
Mediana (zakres) [lata]	64,0 (31-83)	60,0 (49-81)	65,0 (40-82)	66,0 (31-83)
Średnia (SD) [lata]	64,2 (10,7)	62,7 (9,9)	62,9 (11,8)	65,2 (10,7)

Parametr	IMscin001 część 1 (Felip 2021)			
	Ogółem, N=67	Kohorta 1, ATEZO SC 1800 mg C1, N=13	Kohorta 2, ATEZO SC 1200 mg Q2W C3, N=15	Kohorta 3, ATEZO SC 1800 mg Q3W C3, N=39
<65 lat	34 (50,7%)	8 (61,5%)	7 (46,7%)	19 (48,7%)
≥65 lat	33 (49,3%)	5 (38,5%)	8 (53,3%)	20 (51,3%)
Płeć				
Mężczyźni, n (%)	41 (61,2%)	5 (38,5%)	9 (60,0%)	27 (69,2%)
Kobiety, n (%)	26 (38,8%)	8 (61,5%)	6 (40,0%)	12 (30,8%)
Pochodzenie etniczne				
Hiszpańskie lub Latynoski	55 (82,1%)	8 (61,5%)	11 (73,3%)	36 (92,3%)
Nie hiszpańskie ani latynoskie	5 (7,5%)	2 (15,4%)	2 (13,3%)	1 (2,6%)
Nie podano	7 (10,4%)	3 (23,1%)	2 (13,3%)	2 (5,1%)
Rasa				
Biała	55 (82,1%)	8 (61,5%)	11 (73,3%)	36 (92,3%)
Azjatycka	5 (7,5%)	2 (15,4%)	2 (13,3%)	1 (2,6%)
Nieznana	7 (10,4%)	3 (23,1%)	2 (13,3%)	2 (5,1%)
Masa ciała				
N	65	12	15	38
Mediana (zakres) [kg]	71,00 (43,6; 112,8)	65,35 (49,0; 89,0)	70,00 (52,0; 112,8)	73,20 (43,6; 94,0)
Średnia (SD) [kg]	71,37 (14,21)	66,35 (10,97)	72,43 (17,12)	72,54 (13,88)
Wzrost				
N	65	12	15	38
Mediana (zakres) [cm]	168,00 (148,0; 187,0)	168,05 (155,0; 175,0)	168,00 (148,0; 180,0)	168,00 (150,0; 187,0)
Średnia (SD) [cm]	166,52 (8,36)	165,41 (7,18)	166,01 (8,72)	167,07 (8,72)
BMI				
N	65	12	15	38
Mediana (zakres) [kg/m ²]	26,00 (18,0; 37,0)	23,00 (19,0; 29,0)	26,00 (18,0; 37,0)	26,00 (18,0; 32,0)
Średnia (SD) [kg/m ²]	25,58 (4,07)	24,08 (3,23)	26,07 (4,73)	25,87 (4,02)
Status ECOG				
0	23 (34,3%)	3 (23,1%)	7 (46,7%)	13 (33,3%)
1	44 (65,7%)	10 (76,9%)	8 (53,3%)	26 (66,7%)
Aktualny status choroby				
Przerzutowy	64 (95,5%)	13 (100%)	15 (100%)	36 (92,3%)
Brak przerzutów lub status nieznan	3 (4,5%)	0	0	3 (7,7%)
Przerzuty do mózgu				
Tak	23 (34,3%)	0	1 (6,7%)	5 (12,8%)

<i>IMscin001</i> część 1 (<i>Felip 2021</i>)				
Parametr	Ogółem, N=67	Kohorta 1, ATEZO SC 1800 mg C1, N=13	Kohorta 2, ATEZO SC 1200 mg Q2W C3, N=15	Kohorta 3, ATEZO SC 1800 mg Q3W C3, N=39
Nie lub nie wiadomo	61 (91,0%)	13 (100%)	14 (93,3%)	34 (87,2%)
Przerzuty do wątroby				
Tak	10 (14,9%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	8 (20,5%)
Nie lub nie wiadomo	57 (85,1%)	12 (92,3%)	14 (93,3%)	31 (79,5%)

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

Badanie *IMscin001* składa się z dwóch części: części 1 (fazy Ib) i części 2 (fazy III). Celem części 1 było określenie dawki atezolizumabu podawanego podskórnie, która zapewniłaby ekspozycję porównywalną z ekspozycją po podaniu dożylnym (minimalne stężenie w surowicy, C_{trough}). Celem części 2 badania było wykazanie, że ATEZO SC jest nie gorszy (*non-inferiority*) niż ATEZO IV w zakresie ocenianych punktów końcowych – C_{trough} w cyklu 1 i modelowane $AUC_{0-21 d}$.

Atezolizumab podskórny podawany był w roztworze z ludzką rekombinowaną hialuronidazą (rHuPH20). Preparat i stężenie rHuPH20 stosowane w tym badaniu były takie same, jak stosowane w preparatach podskórnych trastuzumabu, rytuksymabu, preparatu złożonego pertuzumabu i trastuzumabu w ustalonej dawce (*fixed-dose*) oraz daratumumabu w badaniach porównujących formy SC z IV dla tych leków. W części 1 badania atezolizumab SC był mieszany z rHuPH20 2000 U/ml przez farmaceutę w ośrodku badawczym. Natomiast w 2 części badania atezolizumab SC (15 ml) podawany był w postaci roztworu gotowego do użycia zawierającego 1875 mg atezolizumabu (125 mg/ml) i 30000 U rHuPH20 (2000 U/ml) w przednią część uda pacjenta przez personel medyczny (sugerowany czas iniekcji <10 minut). Atezolizumab IV podawano zgodnie z wytycznymi dotyczącymi produktu, przy czym zalecano, aby wlew leku był podawany początkowo przez 1 godzinę, a następnie przez 30 minut w kolejnych wlewach (jeśli dobrze tolerowany).

Pierwsza część badania składała się z trzech kohort oceniających dwie różne dawki atezolizumabu SC (1200 mg i 1800 mg), podawane z różnią częstotliwością (raz, co 2 tygodnie [Q2W], co 3 tygodnie [Q3W]) i w różne miejsce (udo lub brzuch). W kohorcie 1 chorzy otrzymali ATEZO SC w dawce 1800 mg, w udo, w 1 cyklu [21 dni]. W kohorcie 2 chorzy otrzymywali ATEZO SC w dawce 1200 mg, w udo, co 2 tygodnie

[14 dni], przez 3 cykle. Z kolei w kohorcie 3 chorzy otrzymywali ATEZO SC w dawce 1800 mg, co 3 tygodnie [21 dni], przez 3 cykle, w brzuch w 1 cyklu, w udo w 2 i 3 cyklu. Włączenie pierwszych 6 pacjentów do kohorty 1 zostało rozłożone w czasie, aby stworzyć 72-godzinny odstęp dla oceny bezpieczeństwa i tolerancji badanego leku przed włączeniem kolejnego pacjenta. W kolejnych cyklach pacjenci ze wszystkich kohort otrzymywali ATEZO IV w dawce 1200 mg co 3 tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby, utraty korzyści klinicznej, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.

W części 2 badania pacjenci byli losowo przydzieleni do jednego z dwóch ramion leczenia: atezolizumabu SC lub atezolizumabu IV. Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1, aby zapewnić zrównoważony przydział chorych do każdego ramienia, randomizację przeprowadzono metodą bloków permutacyjnych.

Zaplanowano, że pacjenci powinni otrzymać pierwszą dawkę badanego leku w dniu włączenia do części 1 lub w dniu randomizacji do części 2. Jeżeli nie jest to możliwe, pierwszą dawkę należy podać w ciągu 5 dni od włączenia do badania/randomizacji.

W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanej interwencji – zarówno pacjenci jak i personel medyczny mieli informacje o tym, kto otrzymuje atezolizumab podskórny, a kto dożylny.

Zmiana interwencji między grupami (*crossover*) była zabroniona.

W części 1 badania w kohorcie 1 próbki do oceny farmakokinetyki (PK) atezolizumabu pobierano od pacjentów podczas cyklu 1, w dniu 1 przed podaniem leku i 8 godzin po podaniu; w dniach 2, 4 i 8; w cyklach 2, 3, 4, 8, 12 i 16 w dniu 1 przed podaniem leku i w ciągu 30 minut po wlewie atezolizumabu IV; oraz podczas wizyty, w czasie której leczenie zostało zakończone. Moment pobierania próbek w kohortach 2 i 3 był podobny, z wyjątkiem cykli 2, 3, 8, 12 i 16, podczas których w pierwszym dniu pobrano tylko próbkę przed podaniem dawki, a dodatkową próbkę pobrano w cyklu 5 w dniu 1 przed podaniem leku i 8 godzin po podaniu, a dodatkowe próbki po podaniu leku pobrano podczas cyklu 2 w kohorcie 3. Próbkę PK analizowano za pomocą zwalidowanych testów w laboratorium centralnym.

W 2 części badania ocenę PK atezolizumabu przeprowadzono w grupie SC w 1 dniu (przed podaniem dawki leku i 8 godzin po podaniu), 2, 4 i 8 dniu cyklu 1; w 1 dniu (tylko przed podaniem) cykli 2, 3, 4, 8, 12 i 16; oraz podczas wizyty kończącej leczenie. Odpowiadające oceny PK przeprowadzono w grupie otrzymującej ATEZO IV w dniach 1 (przed podaniem dawki i 30 minut po podaniu), 4 i 8 cyklu 1; w 1 dniu (przed podaniem dawki i 30 minut po podaniu) cyklu 2; dniu 1 (przed podaniem dawki leku) cykli 3, 4, 8, 12 i 16; oraz podczas wizyty kończącej leczenie. Natomiast ocenę guza przeprowadzono co 6 tygodni

(± 3 dni robocze) przez pierwsze 36 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 9 tygodni (± 7 dni), niezależnie od opóźnień w leczeniu. U pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż progresja choroby lub utrata korzyści klinicznych, ocenę nowotworu kontynuowano zgodnie ze schematem, nawet jeśli rozpoczęli nową terapię przeciwnowotworową. Gromadzenie danych kontrolnych, w tym status przeżycia i kolejne terapie przeciwnowotworowe, kontynuowano u każdego pacjenta aż do śmierci, utraty obserwacji, wycofania zgody lub zakończenia badania przez sponsora, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Bez względu na sposób podania leku (SC lub IV), leczenie atezolizumabem będzie podawane zgodnie ze wskazaniem do czasu wystąpienia progresji choroby, utraty korzyści klinicznej, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Pacjenci mogą kontynuować leczenie atezolizumabem pomimo stwierdzenia radiograficznej progresji choroby wg kryteriów RECIST v. 1.1, pod warunkiem występowania u nich korzyści klinicznej stwierdzonej przez badacza po zintegrowanej ocenie radiograficznej i biochemicznej, wynikach miejscowej biopsji (jeśli dostępne) i obrazie klinicznym (np. pogorszenie objawów takich jak ból wynikający z choroby). Ze względu na możliwość początkowego wzrostu wielkości guza spowodowanego naciekiem komórek odpornościowych w związku z odpowiedzią limfocytów T (nazywane pseudoprogresją) na leczenie atezolizumabem, radiograficzna progresja wg RECIST v. 1.1 może nie wskazywać rzeczywistej progresji choroby. Przy braku nieakceptowalnej toksyczności, pacjenci spełniający kryteria progresji choroby wg RECIST v. 1.1 w trakcie leczenia atezolizumabem mogą otrzymać pozwolenie na kontynuację stosowania atezolizumabu jeśli spełnią wszystkie poniższe kryteria:

- dowody korzyści klinicznej, określone przez badacza na podstawie oceny wszystkich dostępnych danych,
- brak objawów przedmiotowych i podmiotowych (w tym wyników badań laboratoryjnych, takich jak nowa lub pogłębiająca się hiperkalcemia) wskazujących na jednoznaczną progresję choroby,
- brak pogorszenia statusu sprawności wg ECOG, który można by przypisać progresji choroby,
- brak progresji nowotworu w krytycznych miejscach anatomicznych (np. choroba opon mózgowo-rdzeniowych), której nie można opanować za pomocą interwencji medycznych dozwolonych w protokole.

Pacjenci, którzy przerwali przyjmowanie badanego leku z powodów innych niż progresja choroby (np. toksyczność), powinni w dalszym ciągu poddawać się zaplanowanym badaniom nowotworu z taką samą częstotliwością, jaka miałyby miejsce, gdyby pacjent kontynuował przyjmowanie badanego leku aż do śmierci, progresji choroby, utraty korzyści klinicznych, cofnięcia zgody lub do czasu zakończenia badania,

w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Pacjenci, którzy rozpoczynają nową terapię przeciwnowotworową w przypadku braku progresji choroby, powinni być obserwowani zgodnie ze schematem protokołu aż do progresji choroby, śmierci, wycofania zgody lub zakończenia badania przez Sponsora, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Modyfikacja dawki atezolizumabu jest zabroniona.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu *IMscin001*.

Badanie <i>IMscin001</i>	Informacje
Część pierwsza	<ul style="list-style-type: none"> • Preparat i stężenie rHuPH20 stosowane w tym badaniu były takie same, jak stosowane w preparatach podskórnych trastuzumabu, rytuksymabu, preparatu złożonego pertuzumabu i trastuzumabu w ustalonej dawce (<i>fixed-dose</i>) oraz daratumumabu w badaniach porównujących formy SC z IV dla tych leków. Atezolizumab SC był mieszany z rHuPH20 2000 U/ml przez farmaceutę w ośrodku badawczym. • <u>Kohorta 1</u>: ATEZO SC w dawce 1800 mg, w udo, w 1 cyklu [21 dni]. • <u>Kohorta 2</u>: ATEZO SC w dawce 1200 mg, w udo, co 2 tygodnie [14 dni], przez 3 cykle. • <u>Kohorta 3</u>: ATEZO SC w dawce 1800 mg, co 3 tygodnie [21 dni], przez 3 cykle, w brzuch w 1 cyklu, w udo w 2 i 3 cyklu. • W kolejnych cyklach pacjenci ze wszystkich kohort otrzymywali ATEZO IV w dawce 1200 mg co 3 tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby, utraty korzyści klinicznej, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.
Część druga	<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO SC: podawany podskórnie (SC), w dawce 1875 mg co 3 tygodnie (Q3W), w monoterapii. • ATEZO IV: podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii. • Leki podawane w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu, do momentu wystąpienia progresji choroby (PD) wg kryteriów RECIST v. 1.1, utraty korzyści klinicznej lub nieakceptowalnej toksyczności. • Zamiana interwencji na przeciwną (<i>crossover</i>) zabroniona. • Atezolizumab SC (15 ml) podawany był jako gotowa do użycia formuła w dawce 1875 mg atezolizumabu (125 mg/ml) i 30000 jednostek rHuPH20 (rekombinowana ludzka hialuronidaza, ang. <i>recombinant human hyaluronidase</i>) (2000 U/ml) do przedniej części uda pacjenta przez pracownika służby zdrowia, z sugerowanym czasem podania poniżej 10 minut. • Atezolizumab IV podawany był zgodnie z wytycznymi produktu, zaleca się podanie infuzji początkowo przez 1 godzinę, a następnie przez 30 minut dla kolejnych infuzji, jeśli są dobrze tolerowane.
ATEZO SC do mieszania (część 1 badania)	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab SC do mieszania (<i>co-mix</i>) dostarczany w postaci sterylnego płynu o stężeniu 125 mg/ml. Fiolka jest przeznaczona do dostarczenia 20,0 ml (2500 mg) roztworu atezolizumabu (tj. nominalne wypełnienie 20,0 ml atezolizumabu w 20-ml fiolkach).
rHuPH20	<ul style="list-style-type: none"> • rHuPH20 do ręcznego zmieszania z atezolizumabem SC dostarczany w postaci sterylnej cieczy o stężeniu 110 K U/ml. Fiolka zawiera 0,5 ml (55 000 jednostek) roztworu rHuPH20.
ATEZO SC	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab SC dostarczany w postaci sterylnego płynu o stężeniu 125 mg/ml. rHuPH20 będzie łączony z atezolizumabem w postaci atezolizumabu SC w stężeniu 2000 U/ml.
ATEZO IV	<ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab IV dostarczany w postaci sterylnej cieczy w jednorazowej szklanej fiolce o pojemności 20 ml, która zawiera około 20,0 ml (1200 mg) roztworu atezolizumabu (tj. nominalne wypełnienie 20,0 ml atezolizumabu w fiolkach o pojemności 20 ml).
Premedykacja	<ul style="list-style-type: none"> • Zabroniona premedykacja pierwszej dawki atezolizumabu SC <i>co-mix</i> lub atezolizumabu SC lub atezolizumabu IV. Od cyklu 2 można zastosować premedykację wg uznania lekarza prowadzącego. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanego w miejscu wstrzyknięcia SC, miejsca zostaną sfotografowane cyfrowo

Badanie IMscin001	Informacje
Reakcje niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wystąpienia u pacjenta niedopuszczalnej toksyczności po wstrzyknięciu podskórnym atezolizumabu, można kontynuować leczenie wlewem dożylnym. W przypadku wystąpienia u pacjenta objawów toksyczności związanych z leczeniem atezolizumabem, niezależnie od formy podania (podskórnie lub dożylnie), nie zaleca się dalszej kontynuacji leczenia
Dozwolone leczenie dodatkowe	<p>W trakcie badania pacjenci mogą stosować następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Doustne środki antykoncepcyjne Hormonalna terapia zastępcza Profilaktyczne lub terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna w stałej dawce lub heparyna drobnocząsteczkowa) Szczepienia (takie jak grypa, Covid-19); Niedozwolone są żywe, atenuowane szczepionki Octan megestrolu podawany jako środek pobudzający apetyt Mineralokortykoidy (np. fludrokortyzon) Kortykosteroidy (≤ 10 mg doustnego prednizonu lub jego odpowiednika) podawane w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub astmy Kortykosteroidy w małych dawkach podawane w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego lub niewydolności kory nadnerczy Radioterapia paliatywna (np. leczenie znanych przerzutów do kości), pod warunkiem, że nie zakłóca oceny docelowych zmian nowotworowych (np. napromieniana zmiana nie jest jedynym umiejscowieniem choroby, ponieważ spowodowałoby to, że pacjent nie byłby w stanie ocenić odpowiedzi na leczenie metodą ocena nowotworu zgodnie z RECIST v1.1) Wstrzymywanie stosowania atezolizumabu podczas radioterapii paliatywnej nie jest konieczne. Premedykację lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i (lub) przeciwbólowymi można zastosować wyłącznie przy drugim i kolejnym podaniu atezolizumabu, według uznania badacza. Pacjenci, u których wystąpią objawy związane z wlewem, mogą być leczeni objawowo acetaminofenem, ibuprofenem, difenhydraminą i (lub) antagonistami receptora H₂ (np. famotydyną, cymetydyną) lub równoważnymi lekami zgodnie z lokalną standardową praktyką. Poważne zdarzenia związane z wlewem objawiające się dusznością, niedociśnieniem, świszczącym oddechem, skurczem oskrzeli, tachykardią, zmniejszonym nasyceniem tlenem lub zaburzeniami oddechowymi należy leczyć za pomocą terapii wspomagającej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. suplementacja tlenu i agonistów receptorów β_2-adrenergicznych). Kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo, leki immunosupresyjne i inhibitory TNF-α mogą osłabiać potencjalne korzystne skutki immunologiczne leczenia atezolizumabem. Dlatego w sytuacjach, w których rutynowo podawane są kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, leki immunosupresyjne lub inhibitory TNF-α, należy rozważyć alternatywne rozwiązania, w tym leki przeciwhistaminowe. Jeżeli alternatywne metody nie są możliwe, badacz może zastosować ogólnoustrojowe kortykosteroidy, leki immunosupresyjne i inhibitory TNF-α. Według uznania badacza zaleca się stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub leków immunosupresyjnych w leczeniu określonych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią atezolizumabem.
Niezalecane leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się jednoczesnego stosowania terapii ziołowych, ponieważ ich farmakokinetyka, profil bezpieczeństwa i potencjalne interakcje między lekami są ogólnie nieznane. Jednakże, według uznania badacza, w trakcie badania można zastosować terapie ziołowe nieprzeznaczone do leczenia raka.
Zabronione leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> Jednoczesna terapia mająca na celu leczenie raka (w tym między innymi chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia, radioterapia i terapia ziołowa), niezależnie od tego, czy zatwierdzona do stosowania, czy będąca w fazie badań klinicznych, jest zabroniona przez różne okresy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu w okresie zależnym od leku oraz w trakcie stosowania leku w badaniu, aż do udokumentowania progresji choroby i przerwania leczenia, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej i terapii miejscowej w określonych okolicznościach

Badanie IMscin001	Informacje
	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia będąca w fazie badań klinicznych zabroniona w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania i w trakcie leczenia • Stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek (np. FluMist®) jest zabronione w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, w trakcie leczenia atezolizumabem i przez 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki atezolizumabu • Ogólnoustrojowe środki immunostymulujące (w tym między innymi interferony i IL-2) są zabronione w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed rozpoczęciem badania i w trakcie leczenia, ponieważ środki te mogą potencjalnie zwiększać ryzyko chorób autoimmunologicznych, gdy podawane w skojarzeniu z atezolizumabem

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku AEs związanych ze stosowaniem atezolizumabu

Toksyczność związaną lub prawdopodobnie związaną z leczeniem atezolizumabem należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Jeśli jest to wskazane klinicznie, należy wykonać dodatkowe badania, aby ocenić możliwą etiologię immunogenną. Chociaż większość AEs o podłożu immunologicznym obserwowanych podczas stosowania atezolizumabu ma charakter łagodny i samoograniczający się (*self-limiting*), zdarzenia takie należy rozpoznawać wcześnie i niezwłocznie leczyć, aby uniknąć potencjalnych poważnych powikłań. Przerwanie stosowania atezolizumabu może nie mieć natychmiastowego efektu terapeutycznego, a w ciężkich przypadkach toksyczność o podłożu immunologicznym może wymagać doraźnego leczenia kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, kortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo lub innymi lekami immunosupresyjnymi. Poniżej znajdują się ogólne zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wszelkich innych zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić:

- Leczenie atezolizumabem należy kontynuować, ściśle monitorując pod kątem AEs stopnia 1, z wyjątkiem niektórych AEs neurologicznych.
- Należy rozważyć wstrzymanie stosowania atezolizumabu w przypadku większości AEs stopnia 2 i wznowić leczenie, gdy objawy i/lub wyniki badań laboratoryjnych ustąpią do stopnia ≤ 1 . Można podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg/dobę prednizonu lub równoważna dawka).
- W przypadku nawracających lub trwałych (trwających dłużej niż 5 dni) AEs stopnia 2 należy je traktować jako zdarzenie stopnia 3.
- Należy wstrzymać atezolizumab w przypadku AEs stopnia 3 i rozpocząć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów (1-2 mg/kg/dobę prednizonu lub odpowiednika). Przed wznowieniem leczenia atezolizumabem należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w ciągu 1 miesiąca do 10 mg/dobę doustnie prednizonu lub jego odpowiednika. Jeśli objawy nie ustąpią w

ciągu 48 do 72 godzin po zastosowaniu dużych dawek kortykosteroidów, w przypadku niektórych AEs można zastosować inne leki immunosupresyjne.

- AEs 4. stopnia uzasadnia trwałe przerwanie leczenia atezolizumabem, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą.
- Przed ponownym rozpoczęciem podawania atezolizumabu badacz powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Wznowienie stosowania atezolizumabu można rozważyć u pacjentów, którzy odnieśli korzyści i którzy w pełni wyzdrowieli po zdarzeniu o podłożu immunologicznym. Decyzja o ponownym włączeniu pacjentów do leczenia atezolizumabem powinna być oparta na dokonanej przez badacza ocenie korzyści i ryzyka oraz powinna być przez niego udokumentowana (możliwe doradztwo monitora klinicznego).

Czasowe wstrzymanie leczenia atezolizumabem

Leczenie atezolizumabem można czasowo wstrzymać u pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane uznane za związane z leczeniem. Jeżeli w celu leczenia toksyczności rozpoczyna się leczenie kortykosteroidami, należy je stopniowo zmniejszać w ciągu ≥ 1 miesiąca do dawki odpowiadającej ≤ 10 mg/dobę doustnego prednizonu, zanim będzie można wznowić leczenie atezolizumabem. Jeżeli leczenie atezolizumabem zostanie wstrzymane na >12 tygodni od wystąpienia zdarzenia, leczenie atezolizumabem zostanie całkowicie przerwane. Jednakże podawanie atezolizumabu można wstrzymać na ponad 12 tygodni, aby umożliwić pacjentom zmniejszenie dawki kortykosteroidów przed wznowieniem leczenia. Leczenie atezolizumabem można wznowić po przerwie trwającej >12 tygodni, jeśli prawdopodobne jest, że pacjent odniesie korzyść kliniczną. Decyzja o ponownym rozpoczęciu leczenia atezolizumabem powinna zostać podjęta na podstawie oceny korzyści i ryzyka dokonanej przez badacza i przez niego udokumentowana (możliwe doradztwo monitora klinicznego). Leczenie atezolizumabem można zawiesić z powodów innych niż toksyczność (np. zabiegi chirurgiczne). Dopuszczalna długość przerwy w leczeniu musi być oparta na ocenie korzyści i ryzyka dokonanej przez badacza oraz zgodna z wymogami protokołu dotyczącymi czasu trwania leczenia i udokumentowana przez badacza (możliwe doradztwo monitora klinicznego).

Poniżej zaprezentowano kryteria zakończenia leczenia oraz zakończenia badania *IMscin001*.

Tabela 14. Kryteria zakończenia badania *IMscin001*.

Badanie <i>IMscin001</i>	Kryteria zakończenia
Zakończenie leczenia	W dowolnym momencie i bez podania przyczyny pacjenci mogą wycofać zgodę na zaprzestanie leczenia w badaniu.

Badanie <i>IMscin001</i>	Kryteria zakończenia
	<p>Pacjenci muszą trwale przerwać leczenie objęte badaniem (atezolizumab SC co-mix, atezolizumab IV lub atezolizumab SC), w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedopuszczalna toksyczność związana z badanym leczeniem, w tym wystąpienie zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym, uznanego przez badacza za nieakceptowalne, biorąc pod uwagę potencjalną reakcję konkretnego pacjenta na leczenie i ciężkość zdarzenia • Wszelkie stany, które mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta, jeśli będzie on kontynuował leczenie objęte badaniem • Decyzja badacza lub sponsora, że przerwanie leczenia leży w najlepszym interesie pacjenta • Zastosowanie innej, niezgodnej z protokołem terapii przeciwnowotworowej • Cięża • Utrata korzyści klinicznych stwierdzona przez badacza po całościowej ocenie wyników radiograficznych i biochemicznych, wyników miejscowej biopsji (jeśli są dostępne) i stanu klinicznego (np. pogorszenie objawów, takich jak ból związany z chorobą). <p>W Części 1 badania pacjenci, którzy przedwcześnie przegrali leczenie, mogą zostać zastąpieni, jeśli nie zostaną uznani za kwalifikujących się do oceny. W Części 2 badania pacjenci, którzy przedwcześnie przegrali leczenie, nie zostaną zastąpieni, z wyjątkiem pacjentów, którzy wycofali się przed otrzymaniem pierwszej dawki leku.</p> <p>Ostatnia wizyta kończąca leczenie odbywa się w okresie ≤ 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Wizytę, podczas której ocena odpowiedzi wskazuje na progresję choroby, można potraktować jako wizytę kończąca leczenia. Po zakończeniu leczenia zdarzenia niepożądane będą nadal rejestrowane zgodnie z harmonogramem.</p> <p>W Części 2 badania pacjenci, którzy zakończyli leczenie z jakiegokolwiek powodu innego niż progresja choroby lub utrata korzyści klinicznych, muszą w dalszym ciągu poddawać się ocenie odpowiedzi nowotworu zgodnie z harmonogramem. Po zakończeniu leczenia informacje na temat obserwacji przeżycia i stosowania nowej terapii przeciwnowotworowej będą zbierane za pośrednictwem rozmów telefonicznych, dokumentacji medycznej pacjenta i/lub wizyt w klinice mniej więcej co 2-3 miesiące aż do śmierci (chyba że pacjent wycofa zgodę lub Sponsor zakończy badanie).</p>
<p>Zakończenie badania</p>	<p>Pacjenci mają prawo dobrowolnie wycofać się z badania w dowolnym momencie i bez podania przyczyny. Ponadto badacz ma prawo w dowolnym momencie wycofać pacjenta z badania. Przyczyny wycofania się z badania mogą obejmować między innymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wycofanie zgody przez pacjenta • Zakończenie badania lub zamknięcie ośrodka • Nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjenta, definiowane jako nieprzestrzeganie wymagań protokołu określonych przez badacza lub Sponsora • Zmiany skutkujące niespełnieniem kryteriów włączenia (np. cięża) • Decyzja badacza lub sponsora, że przerwanie leczenia leży w najlepszym interesie pacjenta. <p>Pacjenci, którzy wycofają się z Części 1 badania, mogą zostać zastąpieni, jeśli nie zostaną uznani za kwalifikujących się do oceny. W Części 2 pacjenci, którzy wycofali się z leczenia, mogą zostać zastąpieni, jeśli wycofanie nastąpi przed podaniem pierwszej dawki. Decyzja o zastąpieniu wycofanego uczestnika zostanie podjęta przez Sponsora w zależności od ogólnej liczby przedwczesnych wycofań. W Części 2 żaden pacjent przedwcześnie wycofany z badania z jakiegokolwiek powodu po otrzymaniu co najmniej jednej dawki leku nie zostanie zastąpiony. Jeśli pacjent wycofa się z badania, personel badawczy może skorzystać z publicznego źródła informacji (np. dokumentacji medycznej) w celu uzyskania informacji na temat statusu przeżycia.</p>

Wybór dawki w części 1 badania *IMscin001*

W 1 części badania atezolizumab SC zostanie opracowany w celu wybrania dawki, która zapewni C_{trough} w surowicy porównywalny z wartością uzyskiwaną w przypadku atezolizumabu podawanego dożylnie w

dawce 1200 mg co 3 tygodnie. Ponieważ atezolizumab nie był podawany w postaci podskórnej w badaniu klinicznym, zakresy dawek dla postaci podskórnej wybrano przy założeniu dostępności biologicznej (*bioavailability*) wynoszącej 70% w oparciu o wcześniejsze doświadczenia kliniczne z innymi przeciwciałami monoklonalnymi podawanymi z użyciem rHuPH20. Dlatego też obliczono, że dla atezolizumabu SC do mieszania (*co-mix*) w dawce 1800 mg, C_{trough} w surowicy będzie porównywalny z atezolizumabem IV w dawce 1200 mg. co 3 tygodnie. Dawki dla kohort 2 i 3 można dostosować w oparciu o wyniki kohorty 1. Kohorty te zostaną włączone po ocenie i ukończeniu leczenia w ramach kohorty 1. Na podstawie bieżącej oceny danych dotyczących dostępności biologicznej (*bioavailability*) może być konieczne dostosowanie dawki w tej samej kohorcie.

W przypadku, gdy dawka atezolizumabu SC do mieszania (*co-mix*) w dawce 1800 mg spowoduje ekspozycję na atezolizumab spójną z dawką atezolizumabu dożylnego wynoszącą 1200 mg, oczekuje się, że roztwór atezolizumabu SC w dawce 1200 mg lub atezolizumabu SC co 2 tygodnie spowoduje, że C_{trough} atezolizumabu w surowicy będzie porównywalne z C_{trough} dawką 840 mg atezolizumabu IV Q2W w surowicy. Jeżeli jednak charakterystyka PK atezolizumabu SC nie będzie spójna, schematy dawkowania dla kohort 2 i 3 można zmodyfikować w celu uzyskania ekspozycji porównywalnej do tej obserwowanej po podaniu dawki 1200 mg dożylnie.

5.4 Wyniki części 1 badania *IMscin001* (faza 1b)

Do pierwszej części badania *IMscin001* włączono 67 pacjentów (populacja ITT) z 19 ośrodków na całym świecie: 13 pacjentów do kohorty 1, 15 do kohorty 2 i 39 do kohorty 3. Wszyscy chorzy podlegali ocenie bezpieczeństwa. Włączenie do pierwszej części badania rozpoczęto 27 grudnia 2018 roku, a odcięcie danych nastąpiło 10 marca 2020. Średni czas leczenia atezolizumabem SC wyniósł 22,0 dni (SD: 0,0) dla kohorty 1, 45,1 dni (SD: 15,3) dla kohorty 2 i 56,1 dni (SD: 22,1) dla kohorty 3.

Do pomiaru stężenia atezolizumabu w próbkach surowicy wykorzystano zwalidowany test immunoenzymatyczny. Test wykazał akceptowalną precyzję wewnątrz testu: procentowy współczynnik zmienności (CV%) i dokładność (różnica procentowa) w zakresach odpowiednio 6,02% do 12,6% i 0,2% do 4,17%. Zakres kalibracji wynosił od 0,06 do 2,0 $\mu\text{g/ml}$, a granica czułości wynosiła 0,06 $\mu\text{g/ml}$. Podczas walidacji zmienność wewnątrz dnia i pomiędzy dniami (CV%) dla próbek kontroli jakości w 5 stężeniach wyniosła $\leq 4,12\%$ i $\leq 4,59\%$.

Ocenę stężenia (indywidualną oraz średnią) atezolizumabu w surowicy w funkcji czasu wykreślono oddzielnie dla każdej z kohort. Farmakokinetykę (PK) atezolizumabu scharakteryzowano poprzez oszacowanie parametrów PK cyklu 1: C_{trough} na końcu cyklu 1, pole powierzchni pod krzywą stężenia od czasu (AUC) od czasu 0 do dnia 21 (AUC_{0-21} ; kohorty 1 i 3), AUC od czasu 0 do dnia 14 (AUC_{0-14} ; kohorta 2), stężenie maksymalne (C_{max}) i czas do osiągnięcia C_{max} . Oceny tych parametrów zostały podsumowane przez autorów badania za pomocą średnich, odchyłeń standardowych, średnich geometrycznych, procentowego współczynnika zmienności (CV%), median, zakresów.

W części 1 badania *IMscin001* średni czas trwania leczenia dla ATEZO SC w kohorcie 1 wyniósł 22,0 dni (SD: 0,0), w kohorcie 2 45,1 dni (SD: 15,3) i w kohorcie 3 56,1 dni (SD: 22,1).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Ocena farmakokinetyki, cykl 1; badanie *IMscin001* część 1.

Parametry PK, Cykl 1		Kohorta 1	Kohorta 2	Kohorta 3
		ATEZO SC 1800 mg C1 (udo) N=13	ATEZO SC 1200 mg Q2W C3 (udo) N=14	ATEZO SC 1800 mg Q3W C3 (brzuch) N=30
C_{trough} [µg/ml]	GM (CV%)	121 (42,8%)	83,2 (43,1%)	97,3 (43,0%)
	Średnia (SD)	130 (49,9)	89,6 (33,8)	105 (40,9)
C_{max} [µg/ml]	GM (CV%)	251 (40,9%)	129 (42,5%)	181 (38,3%)
	Średnia (SD)	268 (97,4)	139 (54,4)	192 (63,3)
t_{max} [dni]	mediana (zakres)	3,02 (2,93; 7,80)	3,45 (3,00; 8,95)	3,92 (2,99; 7,11)
AUC [µg·dni/ml]	GM (CV%)	3870 (38,6%)	1410 (41,8%)	2820 (38,6%)
	Średnia (SD)	4100 (1340)	1520 (564)	2990 (974)
		AUC_{0-21}	AUC_{0-14}	AUC_{0-21}

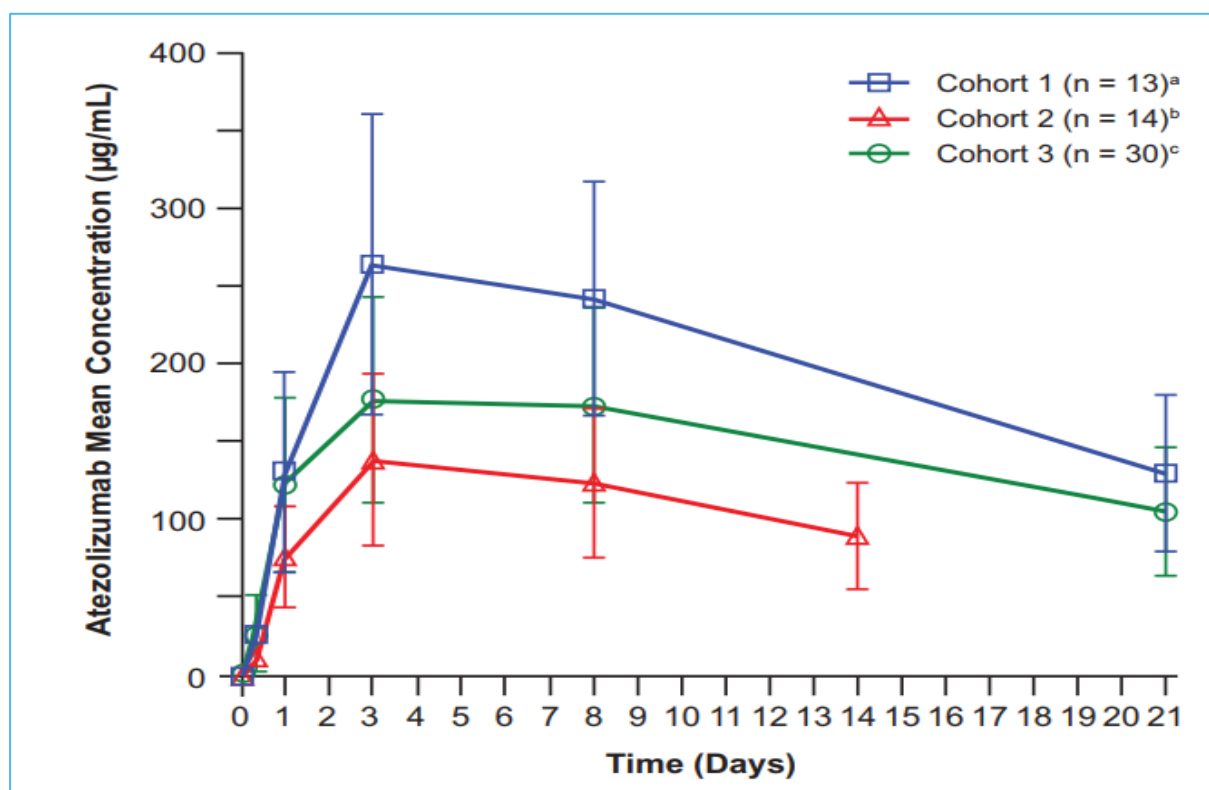
C1 – jeden cykl; C3 – trzy cykle; Q2W – co 2 tygodnie; Q3W – co 3 tygodnie.

Spośród 67 pacjentów z dostępnymi danymi PK, dane od 57 pacjentów wykorzystano do analizy niekompartmentowej (analizy farmakokinetycznej). 10 pacjentów wykluczono z tej analizy (1 [6,7%] z kohorty 2 i 9 [23,1%] z kohorty 3) z powodu niekompletnego profilu PK (n = 5), wykonania pomiaru C_{trough} w cyklu 1 w czasie >2 dni od zaplanowanej daty (n = 4) oraz zduplikowanego czasu wykonania pomiaru (n = 1). Po podaniu ATEZO SC w czasie 1. cyklu, średnia geometryczna C_{trough} wyniosła 121 µg/ml w kohorcie 1 (ATEZO SC 1800 mg C1, udo), 83,2 µg/ml w kohorcie 2 (ATEZO SC 1200 mg Q2W C3, udo), 97,3 µg/ml w kohorcie 3 (ATEZO SC 1800 mg Q3W C3, brzuch). Stężenie maksymalne (średnia geometryczna C_{max}) w powyższych kohortach wyniosło odpowiednio 251, 129 i 181 µg/ml, a uzyskano je w czasie o medianie równej odpowiednio 3,02, 3,45 i 3,92 dni.

Ekspozycja na lek po iniekcji podskórnej w brzuch (kohorta 3) była mniejsza niż obserwowana po podaniu podskórnym w udo (kohorta 1). W szczególności parametry PK cyklu 1 dla C_{trough} , C_{max} i AUC_{0-21} były odpowiednio o 20%, 28% i 27% niższe po wstrzyknięciu atezolizumabu SC 1800 mg w brzuch (kohorta 3) niż w udo (kohorta 1). Po podaniu dawek 1800 mg w kohortach 1 i 3 oraz 1200 mg w kohorcie 2, stężenia atezolizumabu podawanego podskórnym w surowicy wykazywały zależny od dawki wzrost ekspozycji. W każdej kohorcie czas do osiągnięcia C_{max} osiągnano w ciągu 3 do 4 dni.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnie stężenie atezolizumabu SC w surowicy w trakcie cyklu 1.

Wykres 3. Średnie stężenie atezolizumabu SC w surowicy w cyklu 1 (\pm SD).



a Kohorta 1: 1800 mg atezolizumabu SC C1 (w udo);

b Kohorta 2: 1200 mg atezolizumabu SC Q2W C3 (w udo);

c Kohorta 3: 1800 mg atezolizumabu SC Q3W C3 (w brzuch).

Wyniki analizy PK były następnie porównywane z danymi referencyjnymi dla ATEZO IV z badania OAK (NCT02008227) i *Impassion130* (NCT02425891) – badaniami 3 fazy, oceniającymi atezolizumab odpowiednio u wcześniej leczonych miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych chorych na NDRP i wcześniej nieleczonych przerzutowych chorych na potrójnie ujemnego raka piersi.

Wykorzystując wyniki części 1 badania *IMscin001*, w badaniu przeprowadzono symulacje oparte na modelu w celu dalszego wsparcia wyboru dawki w części 2 badania. W symulacji komputerowej (*in silico*)

zbadano cztery dawki ATEZO SC: 1600, 1800, 1875 i 2000 mg, każdą podawaną w udo w schemacie co 3 tygodnie. Dla każdej dawki przeprowadzono symulację tysiąca badań, naśladując badanie fazy 3 (część 2 badania *IMscin001*), aby obliczyć prawdopodobieństwo zapewnienia ekspozycji na lek nie mniejszej niż dla atezolizumabu podawanego dożylnie w dawce 1200 mg co 3 tygodnie w ocenie C_{trough} i AUC_{0-21} cyklu 1 i w stanie równowagi (*steady state*). Dla każdej symulacji, obliczono stosunek średniej geometrycznej (GMR; SC/IV) dla wybranych parametrów PK (C_{trough} w cyklu 1 [tj. przed podaniem dawki w cyklu 2], C_{trough} w stanie równowagi [tj. przed podaniem dawki w cyklu 11] i AUC_{0-21} w cyklu 1 i w stanie równowagi). Odsetek symulacji z dolną granicą 90% przedziału ufności obliczonego GMR >0,8 zestawiono w tabeli, aby oszacować prawdopodobieństwo powodzenia dla każdej wybranej dawki. Prawdopodobieństwa wynikające z symulacji wykorzystano do potwierdzenia wyboru dawki atezolizumabu podawanej podskórnie (ATEZO SC), dzięki której prawdopodobnie umożliwi ekspozycję nie mniejszą niż obserwowana w przypadku atezolizumabu podawanego dożylnie (ATEZO IV) w 2 części badania *IMscin001* (faza 3). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ocena farmakokinetyki, cykl 1; badanie *IMscin001* część 1.

Parametry PK		Dawka ATEZO				
		SC, mg				IV, mg
		1600	1800	1875	2000	1200
Cykl 1 C_{trough} [μ g/ml]	Prawdopodobieństwo, %	100	100	100	100	bd.
	GM (CV%)	88,1 (52,5)	99,3 (52,3)	103 (52,3)	110 (52,2)	76,2 (42,7)
	[90% CI]	[37,6; 177]	[42,4; 199]	[44,2; 207]	[47,1; 221]	[38,6; 141]
Cykl 1 AUC_{0-21} [μ g·dni/ml]	Prawdopodobieństwo, %	67,2	99,0	99,9	100	bd.
	GM (CV%)	2625 (39,8)	2953 (39,8)	3076 (39,8)	3281 (39,8)	2990 (23,5)
	[90% CI]	[1322; 4400]	[1487; 4950]	[1549; 5156]	[1652; 5500]	[2096; 4403]
$C_{trough, SS}$ [μ g/ml]	Prawdopodobieństwo, %	100	100	100	100	bd.
	GM (CV%)	194 (65,5)	218 (65,5)	227 (65,5)	243 (65,5)	169 (61,3)
	[90% CI]	[69,9; 473]	[78,6; 532]	[81,8; 555]	[87,3; 592]	[65,9; 399]
$AUC_{0-21, SS}$ [μ g·dni/ml]	Prawdopodobieństwo, %	95,0	100	100	100	bd.
	GM (CV%)	5810 (50,2)	6536 (50,2)	6808 (50,2)	7262 (50,2)	5823 (38)
	[90% CI]	[2589; 1648]	[2912; 13 103]	[3034; 13 649]	[3237; 14 558]	[3237; 10 523]
Cykl 1 C_{trough} <6 μ g/ml	%	0,0907	0,0697	0,0630	0,0525	0,0134%

Analizę w populacji PK (popPK) przeprowadzono na danych od 67 pacjentów uzyskanych w części 1, po podaniu zarówno podskórnym, jak i dożylnym. Podejście to umożliwiło wiarygodne oszacowanie parametrów wchłaniania atezolizumabu SC. Jako podstawę wykorzystano model popPK opracowany na podstawie danych PK atezolizumabu dożylnie, który został rozszerzony o stałą szybkości wchłaniania (k_a , ang. *absorption rate constant*) i biodostępność bezwzględną (całkowitą) (F_1 , ang. *absolute bioavailability*) pierwszego rzędu. Parametry absorpcji k_a dla uda oraz F_1 dla uda i brzucha oszacowano z dużą precyzją (względny SE $\leq 8\%$). Biodostępność oszacowano na 82,9% w przypadku wstrzyknięcia w udo i 71,1% w przypadku wstrzyknięcia w brzuch, przy dużej zmienności międzypersonicznej wynoszącej 124%. Indywidualne szacunki biodostępności wahały się od 36,6% do 97,7% w przypadku uda i 29,7% do 95,5% w przypadku brzucha. Z łącznej liczby 67 pacjentów, tylko u 1 pacjenta (1,5%) spośród kohort indywidualne oszacowanie F_1 wynosiło $<30,0\%$. Wysoką skuteczność przewidywania modelu potwierdzono porównując uzyskane modelowane wyniki z rzeczywistymi obserwacjami: nie stwierdzono istotnych różnic na wykresach kontrolnych obu wartości (obserwowany profil PK ogółem oraz rzeczywiste wartości C_{trough} po podaniu SC mieściły się w przedziałach wyznaczonych przez model).

Po dożylnym podaniu atezolizumabu w dawce 1200 mg co 3 tygodnie w badaniu *OAK* obserwowane C_{trough} w 1 cyklu wyniosło 76,0 $\mu\text{g/ml}$. W 1 części badania *IMscin001* (faza 1b) po podskórnym podaniu atezolizumabu wartość C_{trough} wynosiła 121,1 $\mu\text{g/ml}$ w kohorcie 1 (atezolizumab 1800 mg, w udo) i 94,3 $\mu\text{g/ml}$ w kohorcie 3 (atezolizumab 1800 mg co 3 tygodnie, w brzuch). Ponadto w badaniu *OAK* modelowana wartość AUC dla cyklu 1 wyniosła 2978 $\mu\text{g}\cdot\text{dni/ml}$, podczas gdy AUC dla części 1 badania *IMscin001* wyniosła 3868 $\mu\text{g}\cdot\text{dni/ml}$ w kohorcie 1 (1800 mg, w udo) i 2824 $\mu\text{g}\cdot\text{dni/ml}$ w kohorcie 3 (1800 mg Q3W, w brzuch).

W porównaniu z modelowanymi danymi dla 14. dnia dla atezolizumabu IV z badania *IMpassion130* (u pacjentek z wcześniej nieleczonym potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami) [wyniki modelowania zaprezentowano w postaci plakatu na konferencji NCLC, *Liu 2023* – jego wyniki przedstawiono w rozdziale 5.4.2], parametry PK C_{trough} w 1 cyklu obserwowane w kohorcie 2 (1800 mg, w udo) były podobne (83,2 i 85,1 $\mu\text{g/ml}$). Mediana AUC_{0-14} cyklu 1 w kohorcie 2 była liczbowo niższa niż przewidywana w modelu w badaniu *IMpassion130* (1410 w porównaniu z 1914 $\mu\text{g}\cdot\text{dni/ml}$), ale w znacznym stopniu pokrywała się.

Spośród 822 pomiarów stężenia atezolizumabu zebranych u 67 pacjentów, tylko 12 wartości było poniżej stężenia docelowego wynoszącego 6 $\mu\text{g/ml}$ (wybranego jako przewidywane stężenie docelowe, za-

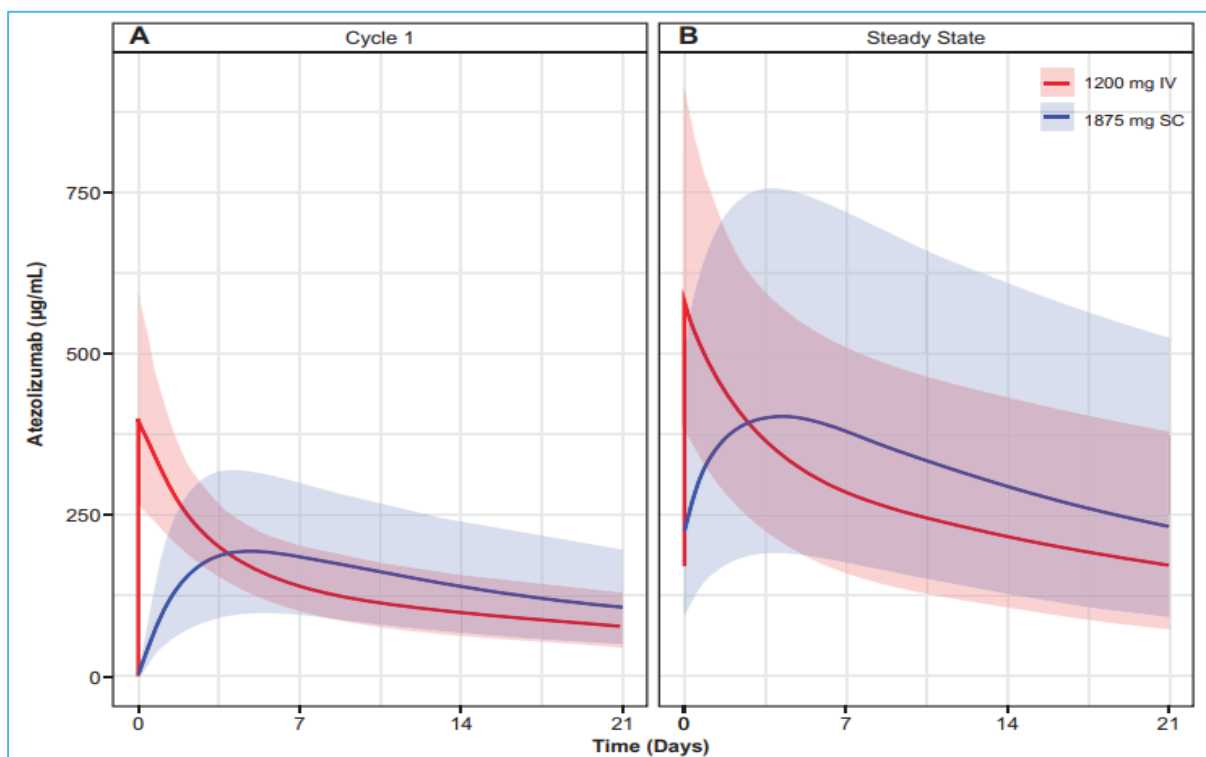
pewniające 95% wysycenie receptorów nowotworowych potrzebne do uzyskania skuteczności, w oparciu o dowody przedkliniczne) i żadne z tych stężeń nie odpowiadało próbkom C_{through} w żadnym cyklu. Dziewięć z tych próbek zebrano w pierwszym dniu 1 cyklu, w 8-godzinnym punkcie czasowym, w którym oczekuje się niskich stężeń na początku fazy absorpcji. Trzy pozostałe próbki pobrano 35 dni (1 próbka) i 99 dni (2 próbki) po ostatniej podanej dawce.

Modelowane symulacje przeprowadzone zostały w celu wsparcia wyboru dawki dla części 2 badania *IMscin001* (faza 3). W przypadku podawania w udo dawka 1800 mg co 3 tygodnie zapewniała wysokie prawdopodobieństwo ekspozycji nie mniejszej niż w przypadku podawania dożylnego dawki 1200 mg, przy zastosowaniu wszystkich wybranych wskaźników ekspozycji. W przypadku podawania w brzuch nie można było zagwarantować wystarczająco bliskiej ekspozycji, nawet przy wyższej dawce 2000 mg podskórnie, szczególnie w przypadku parametru AUC_{0-21} dla cyklu 1.

Dawka atezolizumabu SC wynosząca 1800 mg (ze stężenia w fiole 125 mg/ml) odpowiada objętości 14,4 ml. Biorąc pod uwagę ograniczenia oznaczeń strzykawek (podziałka co 1 ml na strzykawkę o pojemności 20 ml), oczekuje się, że atezolizumab podskórnie będzie podawany w objętości 15 ml, co odpowiada dawce 1875 mg. Prawdopodobieństwo powodzenia 2 części badania *IMscin001* (faza 3) z dawką 1875 mg ATEZO SC w oparciu o dolną granicę 90% przedziału ufności dla GMR i podsumowanie symulowanych wskaźników narażenia podano również w tabeli powyżej.

Zgodnie z oczekiwaniami symulowana ekspozycja po podaniu podskórnym dawki 1875 mg była zbliżona do obserwowanej po podaniu dawki 1800 mg. Dlatego też oczekuje się, że profil bezpieczeństwa będzie podobny. Oczekuje się, że odsetek próbek o minimalnym C_{trough} cyklu 1 wynoszących $<6 \mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 1875 mg podskórnie co 3 tygodnie w udo, będzie bardzo niski (0,063%). Wykres poniżej przedstawia symulowane typowe profile PK po podaniu ATEZO SC w wybranej dawce 1875 mg co 3 tygodnie w udo, nałożone na odpowiednie symulacje dla dawki 1200 mg ATEZO IV.

Wykres 4. Symulowane profile PK dla ATEZO SC w dawce 1875 mg Q3W w udo w cyklu 1 (A) i w stanie równowagi (B), nałożone na odpowiednie symulacje dla dawki 1200 mg ATEZO IV.



Linie ciągłe to mediany średnich geometrycznych dla każdej symulowanej dawki; zacienione obszary to przedział 5. i 95. percentyla średnich geometrycznych dla każdej symulowanej dawki.

Analiza bezpieczeństwa

Wszystkie dawki leku w części 1 badania podawano w warunkach monitorowanych, a przed podaniem kolejnej dawki przeprowadzano ocenę pacjenta pod kątem bezpieczeństwa stosowanego leku. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę atezolizumabu podskórnie lub atezolizumabu dożylnie. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych, oceny frakcji wyrzutowej lewej komory oraz zmian w wynikach badań laboratoryjnych. Udokumentowano ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) i zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane niezależnie od drogi podania. Badacze byli odpowiedzialni za ocenę występowania, nasilenia i ciężkości działań niepożądanych oraz określenie związku z badanym leczeniem. Leczenie atezolizumabem podskórnym lub dożylnym przerywano, jeśli u pacjenta wystąpiła toksyczność niemożliwa do zniesienia, określona jako związana z badanym leczeniem i uznana przez badacza za niedopuszczalną, biorąc pod uwagę potencjalną reakcję konkretnego pacjenta na leczenie i ciężkość zdarzenia. Zdarzenia niepożądane występujące podczas lub po podaniu badanego leku, uznane za związane z wlewem lub wstrzyknięciem badanego leku, wpisano jako

„reakcja związana z wlewem” lub „reakcja związana z wstrzyknięciem” w formularzu działań niepożądanych. Po zaprzestaniu leczenia pacjenci odbyli wizytę w celu zakończenia leczenia w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem 90-dniowego okresu obserwacji.

Wyniki oceny bezpieczeństwa zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa; badanie *IMscin001* część 1.

AEs	Kohorta 1	Kohorta 2	Kohorta 3
	ATEZO SC 1800 mg (udo) N=13	ATEZO SC 1200 mg (udo) N=15	ATEZO SC 1800 mg (brzuch, potem udo) N=39
≥1 AE	13 (100%)	13 (86,7%)	31 (79,5%)
Liczba AEs	84	111	198
TRAEs	11 (84,6%)	8 (53,3%)	25 (64,1%)
AEs 3-4 stopnia	1 (7,7%)	4 (26,7%)	9 (23,1%)
TRAEs 3-4 stopnia	1 (7,7%)	2 (13,3%)	5 (12,8%)
AEs 5 stopnia	1 (7,7%)	1 (6,7%)	2 (5,1%)
TRAEs 5 stopnia	0	0	0
SAEs	2 (15,4%)	4 (26,7%)	9 (23,1%)
TR SAEs	0	1 (6,7%)	3 (7,7%)
AEs prowadzące do zakończenia ATEZO	0	1 (6,7%)	2 (5,1%)
AEs prowadzące do czasowego prze- rwanienia ATEZO	3 (23,1%)	3 (20,0%)	4 (10,3%)

Atezolizumab SC był dobrze tolerowany, a obserwowany profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem ryzyka związanym z podawaniem atezolizumabu dożylnego. Bezpieczeństwo było porównywalne dla wszystkich kohort, nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy kohortami.

Ogółem, przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowano u 57 pacjentów (85,1%), w tym u 14 (20,9%) wystąpiły AEs o nasileniu 3-4 stopnia, a u 4 (6,0%) AEs 5 stopnia (zgon). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 44 pacjentów (65,7%), spośród których u 8 (11,9%) miały nasilenie 3-4 stopnia. Nie odnotowano AEs związanych z leczeniem o nasileniu 5 stopnia. Najczęstszymi AEs (raportowanymi u ≥15% pacjentów) były niedokrwistość, astenia, kaszel, zmęczenie i nudności. W obrębie poszczególnych kohort, odsetek pacjentów z AEs o nasileniu 3-4 stopnia wyniósł 7,7% (n=1) w kohorcie 1, 26,7% (n=4) w kohorcie 2 i 23,1% (n=9) w kohorcie 3. Dwóch pacjentów (15,4%) w kohorcie 1 miało

stwierdzone SAEs, podczas gdy częstość SAEs w kohorcie 2 (4 pacjentów, 26,7%) i kohorcie 3 (9 pacjentów, 23,1%) była porównywalna. SAEs odnotowanymi u ≥ 2 pacjentów (3,0% wszystkich chorych) były zapalenie płuc (1 w kohorcie 1 i 1 w kohorcie 3).

Zgłoszone zdarzenia niepożądane 5 stopnia obejmowały: udar naczyniowo-mózgowy (1 pacjent [7,7%] w kohorcie 1), zatorowość płucną (1 pacjent [6,7%] w kohorcie 2), niewyjaśniony zgon i udar niedokrwienny mózgu (2 pacjentów [5,1%] w kohorcie 3). Jeden z 4 przypadków (niewyjaśniona śmierć) miał miejsce w trakcie podawania SC. Wszystkie te działania niepożądane zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane ze stosowanym leczeniem. U 3 pacjentów z incydentem naczyniowo-mózgowym, zatorowością płucną i udarem niedokrwiennym mózgu wystąpiły odpowiednie zdarzenia podczas wlewu dożylnego, a u każdego z nich występowały wcześniej czynniki ryzyka, zgodnie z ich historią medyczną. Dostępne są ograniczone informacje na temat pacjenta, u którego wystąpiło zdarzenie zgłoszone jako śmierć podczas podawania SC, ponieważ hospitalizacja odbyła się w ośrodku innym niż badanie.

We wszystkich kohortach większość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (21 z 26, 80,8%) miała nasilenie 1 lub 2 stopnia. W żadnej z kohort nie zgłoszono żadnych reakcji związanych z wlewem ani reakcji anafilaktycznych. Zaobserwowane zdarzenia były zgodne ze znanym profilem atezolizumabu. Podobnie większość zdarzeń niepożądanych występujących podczas cyklu 1 (po podaniu podskórnym) miała nasilenie 1 lub 2 stopnia (71 z 77 [92,2%]), co wskazuje na brak dodatkowych sygnałów bezpieczeństwa z podskórnego podania atezolizumabu lub miejsca podania. U siedmiu z 11 pacjentów wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia w cyklu 1. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 4 pacjentów (30,8%) w kohorcie 1, 2 pacjentów (13,3%) w kohorcie 2 i 5 pacjentów (12,8%) w kohorcie 3. Prawie wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia (10/11, 90,9%) miało nasilenie 1 stopnia; u 1 pacjenta (6,7%) w kohorcie 2 wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia 2 stopnia, która ustąpiła całkowicie. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból i rumień w miejscu wstrzyknięcia. Zdarzenia niepożądane specyficzne dla miejsca wstrzyknięcia podskórnego i otaczającego obszaru skóry miały na ogół niewielkie nasilenie i były dobrze tolerowane (stopień 1, 16/17 [94,1%] i stopień 2, 1/17 [5,9%]).

Przerwanie leczenia atezolizumabem z powodu AEs odnotowano u trzech pacjentów (w kohorcie 2: n=1 [6,7%, zatorowość płucna] i w kohorcie 3: n=2 [5,1%, zapalenie oskrzeli 2 stopnia; oraz niewyjaśniony zgon]). Tylko 1 zdarzenie niepożądane (1,5%, niewyjaśniony zgon) w kohorcie 3 doprowadził do przerwania leczenia atezolizumabem podawanym podskórnym, a pozostałe przerwania miały miejsce podczas podawania dożylnego. Wszystkie te zdarzenia niepożądane były uznane za niezwiązane ze stosowanym leczeniem.

Wnioski fazy 1b

W części 1 badania *IMscin001* dotyczącym ustalenia dawki leku, podawanie podskórne (SC) atezolizumabu wydawało się wykonalne i dobrze tolerowane. Na podstawie uzyskanych wyników uznano, że dalsze prace nad atezolizumabem podskórnym można rozpocząć w ramach 2 części badania *IMscin001*, badania fazy 3 mającego na celu potwierdzenie, że obserwowana ekspozycja na atezolizumab po podaniu podskórnym jest dostatecznie zbliżona do tej obserwowanej po podaniu dożylnym.

5.4.1 Uaktualnione wyniki części 1 badania *IMscin001*

W dokumencie *EPAR 2023* (opublikowanym na stronie EMA 12 lutego 2024 r.) oraz na stronie *clinicaltrials.gov* (pierwsza publikacja danych: 13.06.2023; ostatnia aktualizacja: 22.12.2023; *CT 2023*) przedstawiono dodatkowe dane farmakokinetyki dla części pierwszej badania *IMscin001*, które zestawiono z historycznymi wynikami dla ATEZO IV 1200 mg Q3W z badania *OAK*. Wyniki te przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Zaktualizowana ocena farmakokinetyki, cykl 1; badanie *IMscin001* część 1 (*EPAR 2023, CT 2023*).

Parametry PK, Cykl 1	<i>IMscin001</i> cz.1, Ko-horta 1	<i>IMscin001</i> cz.1, Ko-horta 2	<i>IMscin001</i> cz.1, Ko-horta 3	<i>OAK</i>
	ATEZO SC 1800 mg C1 (udo) N=13	ATEZO SC 1200 mg Q2W C3 (udo) N=15	ATEZO SC 1800 mg Q3W C3 (brzuch) N=35	ATEZO IV 1200 mg Q3W N=534
GM (CV%)	121 (42,8%)	77,5 (51,4%) [^]	78,3 (88,6%)	74,9 (66,9%)
C_{trough} [μ g/ml]	Średnia (SD) [CV%] 130 (49,9) [38,3%]	bd.	94,7 (46,8) [49,4%]	83,2 (31,0) [37,3%]
	Mediana (zakres) 131 (61,9-236)	bd.	93,6 (5,15-191)	81,8 (0,03-184)

[^] dane z *CT 2023*.

Dodatkowe wyniki potwierdziły, że dawka ATEZO SC 1875 mg Q3W umożliwia uzyskanie podobnej (*non-inferior*) ekspozycji na lek co ATEZO IV 1200 mg Q3W.

Poniżej przedstawiono uaktualnione dane części 1 badania *IMscin001*, wykorzystane w symulacji opartej na modelu celem dalszego wsparcia wyboru dawki leku w 2 części badania. W symulacji komputerowej badano cztery dawki ATEZO SC: 1600, 1800, 1875 i 2000 mg, każdą podawaną w udo w schemacie co 3 tygodnie. Symulacje te wykazały wysokie prawdopodobieństwo (>0,99), że atezolizumab SC w dawce 1800 mg co 3 tygodnie w udo spowoduje równoważną (*non-inferior*) ekspozycję ocenioną na podstawie wyników C_{trough} i AUC_{0-21d} w cyklu 1 w porównaniu z atezolizumabem IV 1200 mg co 3 tygodnie. Niższa

dawka 1600 mg SC w udo mogła zapewnić niewystarczające pokrycie AUC dla schematu dawkowania 1200 mg IV Q3W (GM 2625 $\mu\text{g}\cdot\text{dzień}/\text{ml}$ w porównaniu z 2990 $\mu\text{g}\cdot\text{dzień}/\text{ml}$ dla $\text{AUC}_{0-21\text{ d}}$ cyklu 1). Ponadto wyniki sugerują, że dawka 1875 mg SC podana w brzuch zapewniała niewystarczającą ekspozycję AUC dla schematu dawkowania 1200 mg IV Q3W (GM 2322 $\mu\text{g}\cdot\text{dzień}/\text{ml}$ w porównaniu z 2990 $\mu\text{g}\cdot\text{dzień}/\text{ml}$ dla cyklu 1 $\text{AUC}_{0-21\text{ d}}$).

Tabela 12. Ocena farmakokinetyki, cykl 1; badanie *IMscin001* część 1.

Parametry PK		Dawka ATEZO				
		SC, mg				IV, mg
		1600	1800	1875	2000	1200
Cykl 1 C_{trough} [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	GM (CV%)	71,6 (65,6%)	80,7 (65,1%)	84,1 (64,8%)	89,8 (64,6%)	76,2 (42,7%)
	[90% CI]	[24,6; 160]	[27,7; 180]	[28,9; 187]	[30,9; 199]	[38,6; 141]
Cykl 1 $\text{AUC}_{0-21\text{ d}}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{dni}/\text{ml}$]	GM (CV%)	1981 (54,1%)	2229 (54,1%)	2322 (54,1%)	2476 (54,1%)	2990 (23,5%)
	[90% CI]	[732; 3811]	[823; 4288]	[857; 4467]	[914; 4764]	[2096; 4403]
$C_{\text{trough, SS}}$ [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	GM (CV%)	166 (75,8%)	186 (75,6%)	194 (75,6%)	207 (75,5%)	169 (61,3%)
	[90% CI]	[50,6; 439]	[57,0; 494]	[59,4; 514]	[63,4; 549]	[65,9; 399]
$\text{AUC}_{0-21\text{ d, SS}}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{dni}/\text{ml}$]	GM (CV%)	4724 (62,8%)	5315 (62,8%)	5537 (62,8%)	5906 (62,8%)	5823 (38%)
	[90% CI]	[1676; 10484]	[1885; 11797]	[1963; 12289]	[2093; 13108]	[3237; 10 523]
Cykl 1 $C_{\text{trough}} < 6 \mu\text{g}/\text{ml}$	%	0,0823%	0,0692%	0,0643%	0,0599%	0,0134%

Na podstawie wyników Części 1 oraz w celu umożliwienia bardziej precyzyjnego dawkowania, do Części 2 wybrano dawkę ATEZO 1875 mg (15 ml) SC Q3W podawaną w udo, aby osiągnąć ekspozycję na lek nie mniejszą (*non-inferior*) niż zatwierdzone dawkowanie atezolizumabu IV 1200 mg Q3W (ocena za pomocą wyników obserwowanej wartości C_{trough} w surowicy i modelowane $\text{AUC}_{0-21\text{ d}}$ w cyklu 1) nie gorsze od zatwierdzonego schematu dawkowania atezolizumabu dożylnie 1200 mg co 3 tygodnie.

Przy użyciu zaktualizowanego modelu PopPK biodostępność u typowego pacjenta oszacowano na 61%, przy zmienności międzyosobniczej na 68,3%.

Uaktualnione wyniki nie zmieniły wnioskowania.

5.4.2 Ocena farmakokinetyki atezolizumabu (PK) przy użyciu modelowania populacyjnego

Atezolizumab (inhibitor PD-L1) został zatwierdzony w postaci dożylnej (IV) jako monoterapia lub terapia skojarzona w leczeniu różnych typów guzów litych w 3 wymiennych schematach dawkowania: 1200 mg

co 3 tygodnie (Q3W), 840 mg co 2 tygodnie (Q2W)) i 1680 mg co 4 tygodnie (Q4W). W badaniu *IMscin001* wykazano równoważną farmakokinetykę (PK) oraz podobną skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność atezolizumabu podawanego podskórnie (SC; 1875 mg Q3W) w porównaniu z atezolizumabem dożylnym (IV; 1200 mg Q3W) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) leczonym w ramach terapii drugiego rzutu. Średni czas podawania atezolizumabu SC wyniósł od 4 do 8 minut w porównaniu z 30 do 60 minut w przypadku atezolizumabu IV, co odzwierciedla znaczną oszczędność czasu dla pacjentów i pracowników służby zdrowia. Mimo iż wyniki badania *IMscin001* potwierdzają, że atezolizumab SC stanowi alternatywę dla podawania dożylnego, nie ma opublikowanych danych klinicznych dotyczących pacjentów otrzymujących którykolwiek z 3 schematów dawkowania atezolizumabu dożylnego, którzy następnie mieli zmieniony lek IV na atezolizumab SC. Na przykład, leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego/przerzutowego NDRP za pomocą atezolizumabu IV jest zatwierdzone w skojarzeniu z chemioterapią przez maksymalnie 4 do 6 cykli, 1-3, po czym może być preferowane, aby pacjent zmienił leczenie dożylnie na atezolizumab w monoterapii podawany SC.

W plakacie konferencyjnym *Liu 2023* przedstawiono opartą na modelowaniu (*model-based assessment*) ocenę ekspozycji na atezolizumab po zmianie z podawania dożylnego [IV] (co 2 tygodnie [Q2W], co 3 tygodnie [Q3W] lub co 4 tygodnie [Q4W]) na podawanie podskórne [SC], w porównaniu z podawaniem wyłącznie dożylnym lub SC (bez zmiany) u wirtualnych pacjentów z NDRP po resekcji całkowitej (*IMpower010*; NCT02486718) lub miejscowo zaawansowanym/przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, *IMpassion130*; NCT02425891).

Przeprowadzono symulacje komputerowe, stosując rozszerzenie ustalonych modeli populacyjnych farmakokinetyki dla atezolizumabu IV i SC. Próbkę charakterystyki pacjentów z badania *IMpower010* i *IMpassion130* pobierano losowo metodą losowania ze zwracaniem (*randomly sampled with replacement*). W symulacji uwzględniono zmienność (*variability*) modelu i niepewność (*uncertainty*) wynikającą z oszacowań parametrów. W wyniku uzyskano profile PK dla wirtualnych pacjentów (100 symulacji po 200 pacjentów) po zmianie na atezolizumab SC w dawce 1875 mg co 3 tygodnie podskórnie po 1, 4 lub 6 dawkach dożylnych (1200 mg Q3W lub 1680 mg Q4W [*IMpower010*] lub 840 mg Q2W [*IMpassion130*]) w porównaniu z podawaniem wyłącznie dożylnym (wyniki w tabeli poniżej).

Wskaźniki ekspozycji pochodzące z modelu (*model-derived exposure metrics*) (tj. minimalne stężenie przed podaniem kolejnej dawki [C_{trough}] i tygodniowe pole pod krzywą stężenia w czasie [AUC]) uzyskano

z symulowanych profili PK w oparciu analizę niekompartmentową (*noncompartmental analysis approaches*). Wyniki podsumowano najpierw w obrębie (*within*), a następnie w pomiędzy (*across*) powtórzeniami, celem uzyskania mediany i 90% przedziału predykcji (PI, z ang. *Prediction Interval*). Ze względu na różnice w odstępach między dawkami dożylnymi (tj. co 2 tygodnie, co 3 tygodnie, co 4 tygodnie) tygodniowe AUC określono poprzez obliczenie AUC od tygodnia 0 do tau (określanego jako odstęp między dawkami w tygodniach) podzielonego przez liczbę tygodni w odstępie między dawkami. Wyniki podsumowano jako C_{trough} i tygodniowe AUC dla cykli 2, 5 i 7 (bezpośrednio po zmianie) oraz w stanie równowagi (SS, z ang. *Steady State*). Estymację modelu przeprowadzono w NONMEM, a symulacje przeprowadzono i przeanalizowano za pomocą pakietu R (wersja 3.6.3) i pakietu mrgsolve.

Tabela 13. Scenariusz symulacji.

Jednostka chorobowa	Dawkowanie	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4	Cykl 5	Cykl 6	Cykl 7	Stan równowagi
ATEZO w ramach leczenia adiuwantowego NDRP po całkowitej resekcji (<i>IMpower010</i>)	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	Cykl 12
	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	Cykl 12
	Zmiana po Cyklu 1	1200 mg Q3W IV	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	Cykl 7
	Zmiana po Cyklu 4	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	Cykl 10
	Zmiana po Cyklu 6	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1200 mg Q3W IV	1875 mg Q3W SC	Cykl 12
	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	Cykl 12
	Zmiana po Cyklu 1	1680 mg Q4W IV	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	Cykl 7
	Zmiana po Cyklu 4	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	Cykl 10
Zmiana po Cyklu 6	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1680 mg Q4W IV	1875 mg Q3W SC	Cykl 12	
ATEZO w 1L nieoperacyjnego, miejscowo zaawanowanego lub przerzutowego TNBC (<i>IMpassion130</i>)	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	Cykl 12
	Zmiana po Cyklu 1	840 mg Q2W IV	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	Cykl 7
	Zmiana po Cyklu 4	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	1875 mg Q3W SC	Cykl 10
	Zmiana po Cyklu 6	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	840 mg Q2W IV	1875 mg Q3W SC	Cykl 12

W poniższej tabeli zebrano wyjściowe charakterystyki pacjentów otrzymujących atezolizumab w badaniach *IMpower010* i *IMpassion130*. Pacjenci w badaniu *IMpower010* mieli większą medianę masy ciała

niż pacjenci z badania *IMpassion130* (71,9 vs 68,2 kg). W *IMpower010* było mniej kobiet niż w *IMpassion130* (33,5% vs 99,3%).

Tabela 14. Wyjściowe charakterystyki pacjentów leczonych atezolizumabem w badaniach *IMpower010* i *IMpassion130* wykorzystanych jako kowariaty w modelu populacyjnym PK.

		<i>IMpower010</i> , N=481	<i>IMpassion130</i> , N=451
Typ nowotworu		NDRP po całkowitej resekcji	TNBC miejscowo zaawansowany/przerzutowy
Masa ciała	Średnia (SD)	73,5 (17,2)	71,2 (17,4)
	Mediana (zakres)	71,9 (40,1-165)	68,2 (37,9-162)
Płeć, n (%)	Kobiety	161 (33,5%)	448 (99,3%)
	Mężczyźni	320 (66,5%)	3 (0,7%)
Obciążenie chorobą [mm]	Średnia (SD)	bd,	72,8 (51,8)
	Mediana (zakres)	bd,	62,0 (10,0-386)
Status ADA związanych z leczeniem, n (%)	Ujemny	331 (68,8)	394 (87,4)
	Dodatni	150 (31,2)	57 (12,6)
Stężenie albuminy [g/l]	Średnia (SD)	41,8 (4,1)	40,4 (5,0)
	Mediana (zakres)	42,0 (29,2-56,8)	41,0 (4,30-53,0)
Stężenie hemoglobiny [g/l]	Średnia (SD)	116 (14,5)	126 (14,3)
	Mediana (zakres)	116 (82,0-165)	128 (59,0-165)

Ocena PK

Dawkowanie 1200 mg Q3W IV zmieniane na 1875 mg Q3W SC po cyklu 1, 4 lub 6, w porównaniu z podawaniem wyłącznie IV (bez zmiany na SC), skutkowało wyższymi wartościami średniej geometrycznej C_{trough} w cyklach 2, 5 lub 7 (po zmianie dawki), odpowiednio o 6% do 8%. Nowa wartość C_{trough} w stanie równowagi była o 15% wyższa. Odpowiadające średnie geometryczne wartości tygodniowego AUC w cyklu 2, 5 lub 7 były o 4% do 6% niższe po zmianie dawkowania. Nowa wartość tygodniowej AUC w stanie równowagi była o 4% wyższa.

Dawkowanie 1200 mg Q3W zmieniane na 1875 mg Q3W SC po cyklu 1, 4 lub 6, w porównaniu z podawaniem wyłącznie SC (bez zmiany na SC), skutkowało niższymi wartościami średniej geometrycznej C_{trough} w cyklach 2, 5 lub 7 (po zmianie dawki), odpowiednio o 3% do 6%. Nowa wartość C_{trough} w stanie równowagi była o 2% wyższa. Odpowiadające średnie geometryczne wartości tygodniowego AUC w cyklu 2, 5 lub 7 były o 4% do 5% niższe po zmianie dawkowania. Nowa wartość tygodniowej AUC w stanie równowagi była o 3% wyższa.

Dawkowanie 1680 mg Q4W IV zmieniane na 1875 mg Q3W SC po cyklu 1, 4 lub 6, w porównaniu z podawaniem wyłącznie IV (bez zmiany na SC), skutkowało wyższymi wartościami średniej geometrycznej C_{trough} w cyklach 2, 5 lub 7 (po zmianie dawki), odpowiednio o 6% do 12%. Nowa wartość C_{trough} w stanie równowagi była o 22% wyższa. Odpowiadające średnie geometryczne wartości tygodniowego AUC w cyklu 2, 5 lub 7 były o 9% do 15% niższe po zmianie dawkowania. Nowa wartość tygodniowej AUC w stanie równowagi była o 1% niższa.

Dawkowanie 840 mg Q2W IV zmieniane na 1875 mg Q3W SC po cyklu 1, 4 lub 6, w porównaniu z podawaniem wyłącznie IV (bez zmiany na SC), skutkowało wyższymi wartościami średniej geometrycznej C_{trough} w cyklach 2, 5 lub 7 (po zmianie dawki), odpowiednio o 3% do 17%. Nowa wartość C_{trough} w stanie równowagi była o 10% wyższa. Odpowiadające średnie geometryczne wartości tygodniowego AUC w cyklu 2, 5 lub 7 były o 2% do 7% wyższe po zmianie dawkowania. Nowa wartość tygodniowej AUC w stanie równowagi była o 8% wyższa.

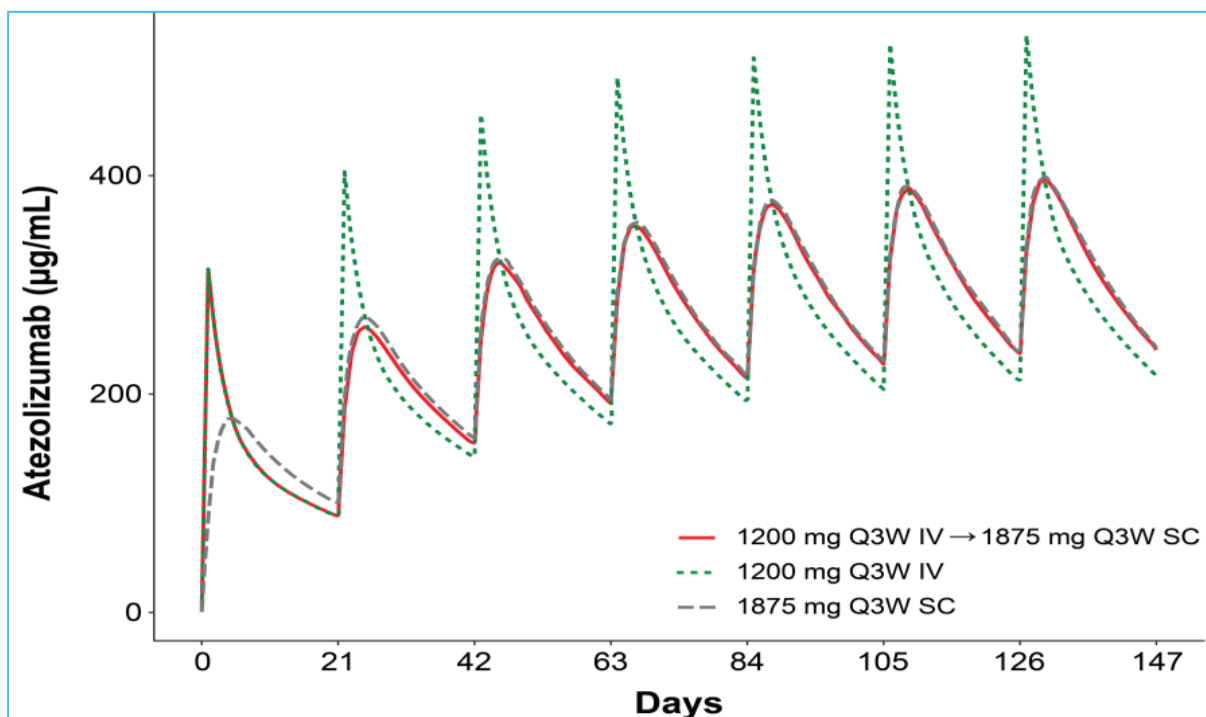
Wyniki zebrano poniżej w tabeli oraz na wykresach.

Tabela 15. Wyniki C_{trough} i tygodniowego AUC w stanie równowagi dla symulowanych schematów dawkowania.

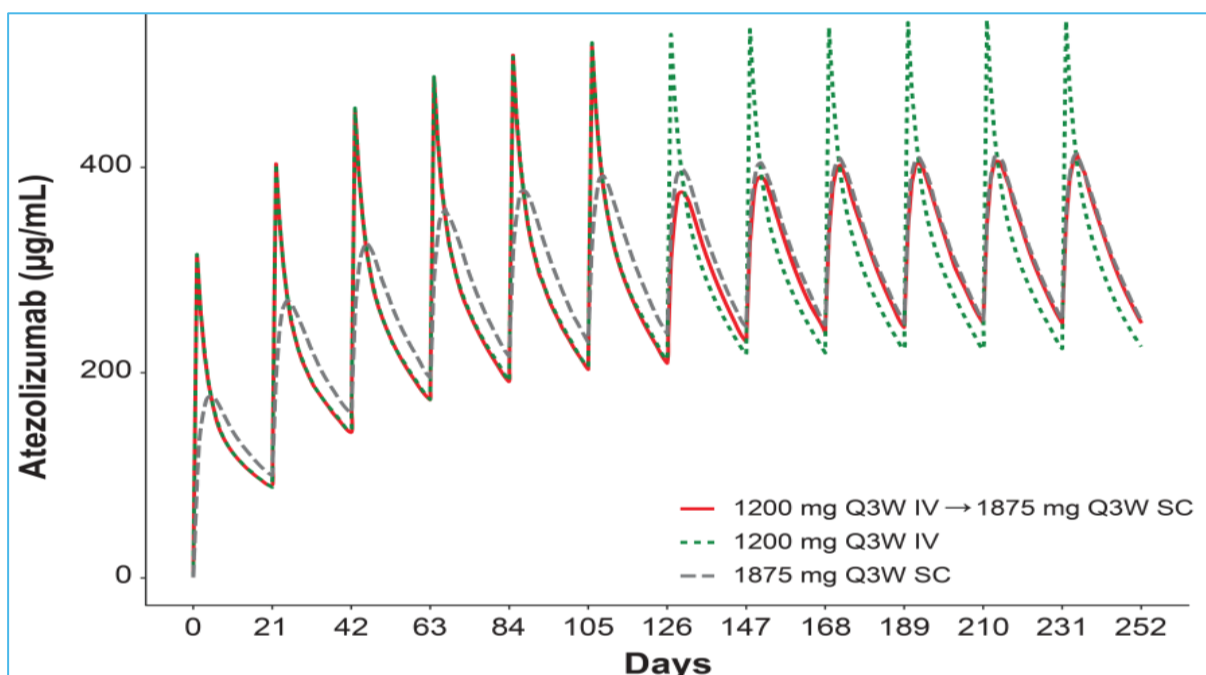
Schemat dawkowania		C_{trough} w stanie równowagi [µg/ml]	Tygodniowy AUC w stanie równowagi [day•µg/ml]
1200 mg Q3W IV	Tylko IV	217 (93,7; 441)	2285 (1320; 3750)
	IV zmiana na 1875 mg Q3W SC	249 (96,3; 565)	2382 (1115; 4502)
Tylko 1875 mg Q3W SC		244 (94,2; 538)	2315 (1087; 4362)
1680 mg Q4W IV	Tylko IV	207 (84,2; 458)	2427 (1388; 4133)
	IV zmiana na 1875 mg Q3W SC	253 (97,8; 576)	2414 (1131; 4630)
840 mg Q2W IV	Tylko IV	207 (84,7; 451)	2117 (1148; 3653)
	IV zmiana na 1875 mg Q3W SC	227 (75,8; 583)	2298 (993; 4783)

Wykres 5. Symulowane profile mediany stężenia w czasie dla 100 symulacji po 200 wirtualnych pacjentów z NDRP po całkowitej resekcji (*IMpower010*) otrzymujących tylko 1200 mg Q3W IV (bez

zmiany), tylko 1875 mg Q3W SC (bez zmiany) lub przechodzących z 1200 mg Q3W IV na 1875 mg Q3W SC po cyklu 1.



Wykres 6. Symulowane profile mediany stężenia w czasie dla 100 symulacji po 200 wirtualnych pacjentów z NDRP po całkowitej resekcji (*IMpower010*) otrzymujących tylko 1200 mg Q3W IV (bez zmiany), tylko 1875 mg Q3W SC (bez zmiany) lub przechodzących z 1200 mg Q3W IV na 1875 mg Q3W SC po cyklu 6.



Wnioski

Zmiana z dawkowania dożylnego na dawkowanie podskórne skutkowała niewielkimi zmianami (<20%) w ekspozycji na atezolizumab w porównaniu z kontynuowaniem leczenia wyłącznie dożylnego (bez zmiany na SC) lub rozpoczęciem leczenia schematem podskórnym od pierwszej dawki (cykl 1). Nie oczekuje się, aby niewielkie różnice w farmakokinetyce atezolizumabu w zależności od dawkowania miały znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę płaską zależność krzywej ekspozycja-odpowiedź (*exposure-response*) na atezolizumab. Wśród wylosowanych danych występowały różnice w wyjściowych cechach demograficznych i przebiegu choroby pomiędzy badanymi populacjami (zgodnie z oczekiwaniami), ale różnice te nie skutkowały klinicznie znaczącą różnicą farmakokinetyki atezolizumabu pomiędzy postacią podskórną i dożylną. **Dane te sugerują, że pacjent może przejść z podawania atezolizumabu dożylnie na podawanie podskórne w dowolnym cyklu leczenia, niezależnie od początkowego schematu dawkowania, bez klinicznie znaczącej zmiany w ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (skuteczność utrzymana).**

5.5 Wyniki części 2 badania IMscin001 (faza 3)

5.5.1 Ocena farmakokinetyki (PK)

W badaniu *IMscin001* ocena farmakokinetyki stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi PK były obserwowane w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) najniższe stężenie w surowicy (C_{trough}) oraz modelowane (*model-predicted*) pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu od dnia 0 do 21 ($AUC_{0-21 d}$). Drugorzędnymi punktami końcowymi PK były: modelowane C_{trough} w cyklu 1 (C_{trough} cykl 1), modelowane C_{trough} w stanie równowagi (*steady state*) ($C_{trough, ss}$) oraz AUC w stanie równowagi (AUC_{ss}).

Ocenę farmakokinetyki (PK) atezolizumabu przeprowadzono w ramieniu SC w 1. dniu (przed podaniem dawki i 8 godzin po podaniu), 2., 4. i 8. cyklu 1; 1. dniu (tylko przed podaniem) cykli 2, 3, 4, 8, 12, 16 i oraz podczas wizyty kończącej leczenie. Odpowiadające oceny PK przeprowadzono w grupie otrzymującej atezolizumab dożylnie w dniach: 1. (przed podaniem dawki i 30 minut po podaniu), 4. i 8. cyklu 1; dniu 1. (przed podaniem dawki i 30 minut po podaniu) cyklu 2; dniu 1. (przed podaniem) cykli 3, 4, 8, 12 i 16, oraz podczas wizyty kończącej leczenie.

W badaniu testowano hipotezę nie mniejszej skuteczności (*noninferiority*) ATEZO SC od IV, za pomocą jednostronnego testowania hipotez przy użyciu procedury Hochberga w oparciu o równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, C_{trough} w cyklu 1 i modelowane $AUC_{0-21 d}$. Dolną granicę 90% przedziału

ufności (CI) dla stosunku średniej geometrycznej (GMR) pomiędzy ramionami SC i IV dla obu głównych punktów końcowych ($C_{\text{trough, SC}}/C_{\text{trough, IV}}$ i $AUC_{0-21 \text{ d, SC}}/AUC_{0-21 \text{ d, IV}}$) porównano z predefiniowanym marginesem *noninferiority* wynoszącym 0,8 – który stanowi dolną granicę zakresu biorównoważności zalecanego przez wytyczne FDA i EMA (EMA 2010, FDA 2022c). Predefiniowano kryterium odrzucenia założonej hipotezy zerowej o mniejszej skuteczności (*inferiority*) postaci SC i stwierdzenia, że podawanie SC nie jest gorsze (*noninferiority*) od podawania IV w oparciu o równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, jeśli zaobserwowane dolne granice 90% CI dla GMR równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych były równe lub większe od predefiniowanego marginesu równoważności [0,8]. Zaplanowano włączenie do badania łącznie 355 pacjentów. Przy zaobserwowanej utracie pacjentów podlegających ocenie PK rzędu około 24%, wielkość próby oszacowano na ≥ 261 pacjentów podlegających ocenie PK, co zapewniało $\geq 80\%$ moc do stwierdzenia *noninferiority* postaci SC w porównaniu z IV dla C_{trough} i $AUC_{0-21 \text{ d}}$ w 1 cyklu.

Analiza C_{trough} w 1 cyklu była wykonywana w populacji możliwej do oceny PK zgodnej z protokołem (*per-protocol PK-evaluable*) – populacja PP-PK, zdefiniowanej jako populacja chorych w grupach ATEZO SC i ATEZO IV, u których nie wystąpiły zaburzenia protokołu (*protocol deviations*), które mogłyby wpłynąć na wyniki C_{trough} obserwowane w 1 cyklu. Pacjentów wykluczano z populacji PP-PK, jeśli brakowało pomiaru PK C_{trough} w 1 cyklu, a pomiar C_{trough} był wykonywany poza wcześniej określonym oknem (dzień 21 ± 2 dni), podano wielkość dawki różniącą się od dawki planowanej o $>20\%$ w cyklu 1, w cyklu 1 podano wstrzyknięcie w miejsce inne niż udo lub zduplikowano pomiary C_{trough} dla cyklu 1.

Modelowane punkty końcowe PK (np. $AUC_{0-21 \text{ d}}$, C_{trough} cykl 1, $C_{\text{trough ss}}$ i AUC_{ss}) były wykonywane w populacji możliwej do oceny PK (*PK-evaluable*) – populacja PK, zdefiniowanej jako pacjenci poddani randomizacji z ≥ 1 pomiarem PK po rozpoczęciu badania (*postbaseline*).

Wyniki porównania farmakokinetyki ATEZO SC i ATEZO IV przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Ocena farmakokinetyki; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2.

Punkt końcowy	Dane	ATEZO SC	ATEZO IV	GMR (90% CI)
Pierwszorzędowe punkty końcowe				
C_{trough} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g/ml}$]	średnia geometryczna (CV%)	89 (43%) N=205	85 (33%) N=97	1,05 (0,88; 1,24)
Modelowane $AUC_{0-21 \text{ d}}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$]	średnia geometryczna (CV%)	2907 (32%) N=247	3328 (20%) N=122	0,87 (0,83; 0,92)
Drugorzędowe punkty końcowe, N=246 vs N=122				

Punkt końcowy	Dane	ATEZO SC	ATEZO IV	GMR (90% CI)
Modelowane C_{trough} w cyklu 1 [µg/ml]	średnia geometryczna (CV%)	97 (36%)	89 (26%)	1,09 (1,03; 1,15) [^]
Modelowane $C_{trough, ss}$ [µg/ml]*	średnia geometryczna (CV%)	205 (46%)	179 (36%)	1,15 (1,07; 1,23) [^]
Modelowane AUC_{ss} [µg·d/ml]*	średnia geometryczna (CV%)	6163 (40%)	6107 (26%)	1,01 (0,95; 1,07) [^]

* modelowana ekspozycja przewidziana na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej;

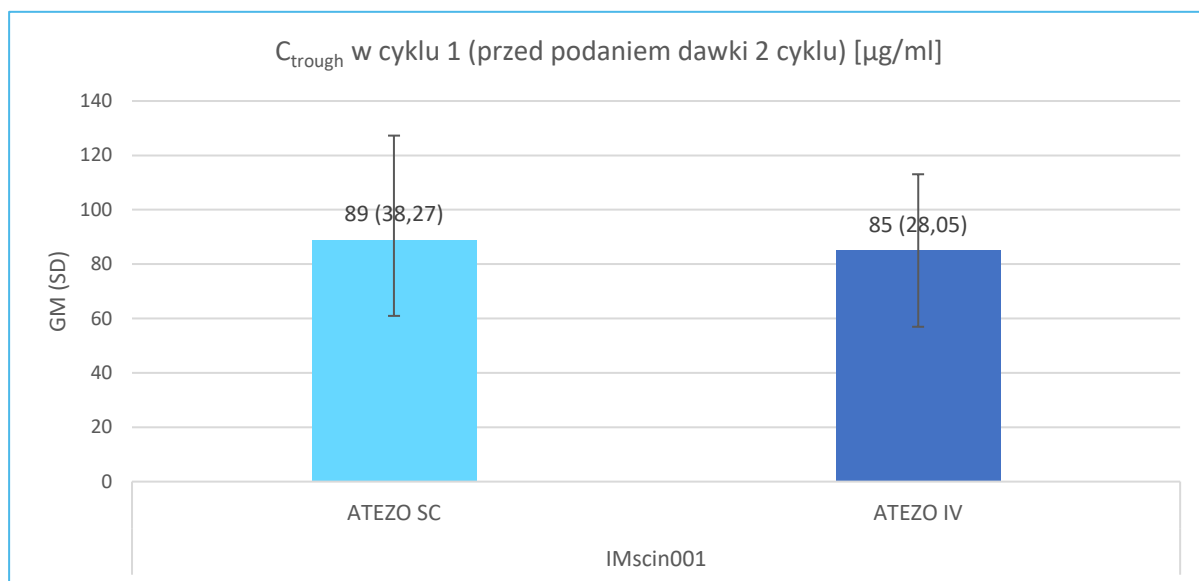
[^] stosunek średnich geometrycznych w grupach ATEZO SC i ATEZO IV; obliczenia własne tego parametru z 90% CI, stosunek średnich geometrycznych obliczano na skali logarytmicznej, przyjmując że błąd standardowy dla logarytmu średniej geometrycznej w danej grupie wynosił pierwiastek z logarytmu naturalnego współczynnika zmienności podniesionego do kwadratu i powiększonego o 1 [$SD \ln(\text{średnia}) = \sqrt{\ln((CV\%/100)^2 + 1)}$];

CV% – współczynnik zmienności w % (z ang. *Coefficient of Variation* %); GMR – stosunek średnich geometrycznych (z ang. *Geometric Mean Ratio*).

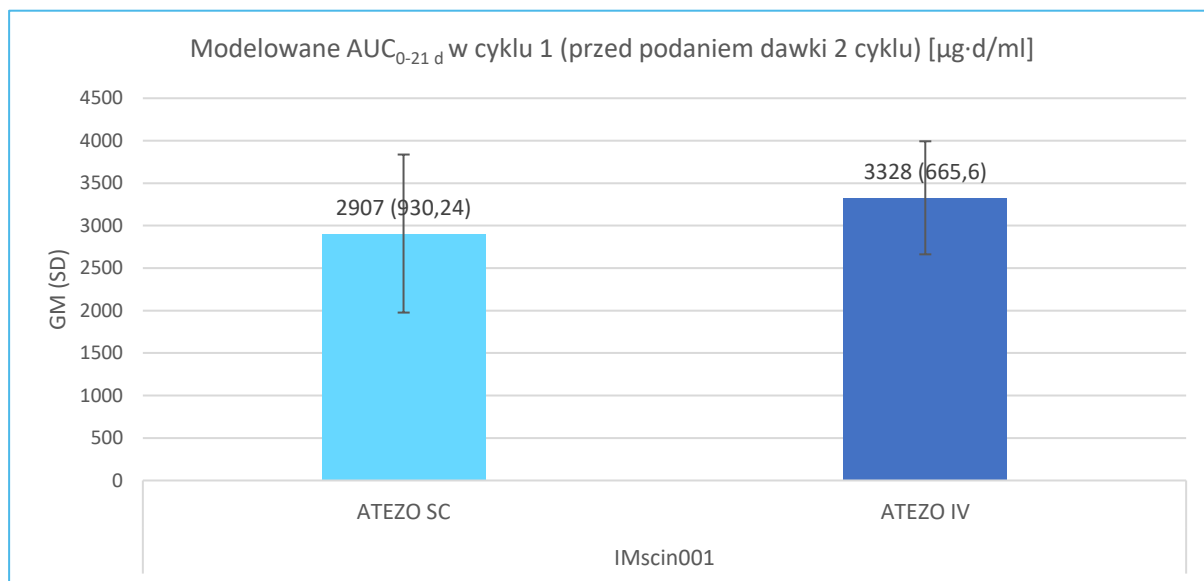
Po podaniu pojedynczej dawki atezolizumabu średnia geometryczna C_{trough} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) wyniosła 89 µg/ml (CV 43%) dla atezolizumabu SC i 85 µg/ml (CV: 33%) dla atezolizumabu IV. Oszacowany przez autorów badania stosunek średnich geometrycznych był bliski jedności, co wskazuje na podobieństwo obu postaci leku i brak istotnych różnic między nimi, GMR = 1,05 (90% CI: 0,88; 1,24). Z kolei średnia geometryczna dla modelowanego $AUC_{0-21 d}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) wyniosła 2907 µg·d/ml (CV: 32%) dla atezolizumabu SC w porównaniu z 3328 µg·d/ml (CV: 20%) dla atezolizumabu IV, GMR = 0,87 (90% CI: 0,83; 0,92). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin*), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenie atezolizumabu podawanego w postaci podskórnej (ATEZO SC) jest nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylniej (ATEZO IV).

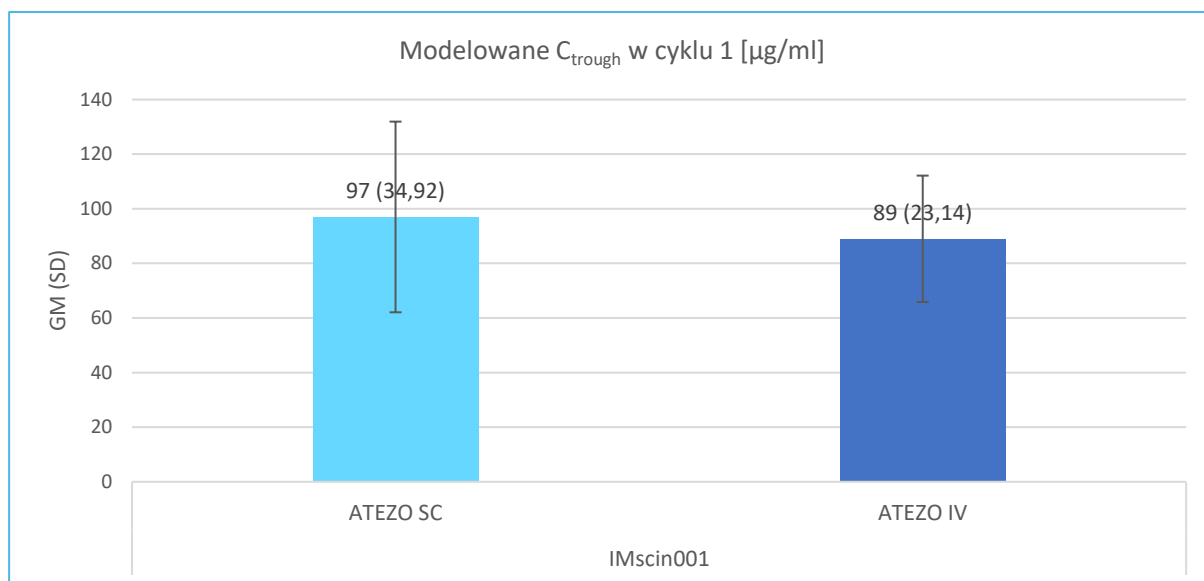
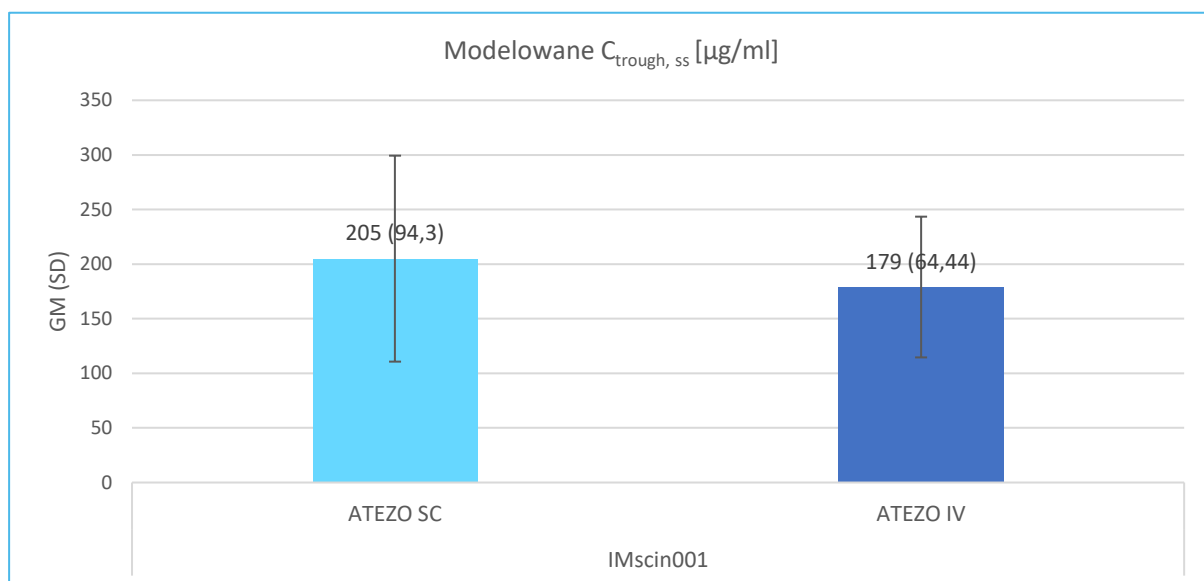
Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że ekspozycja na stosowane obie formy podawania atezolizumabu była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów AUC_{0-21} i AUC_{ss} .

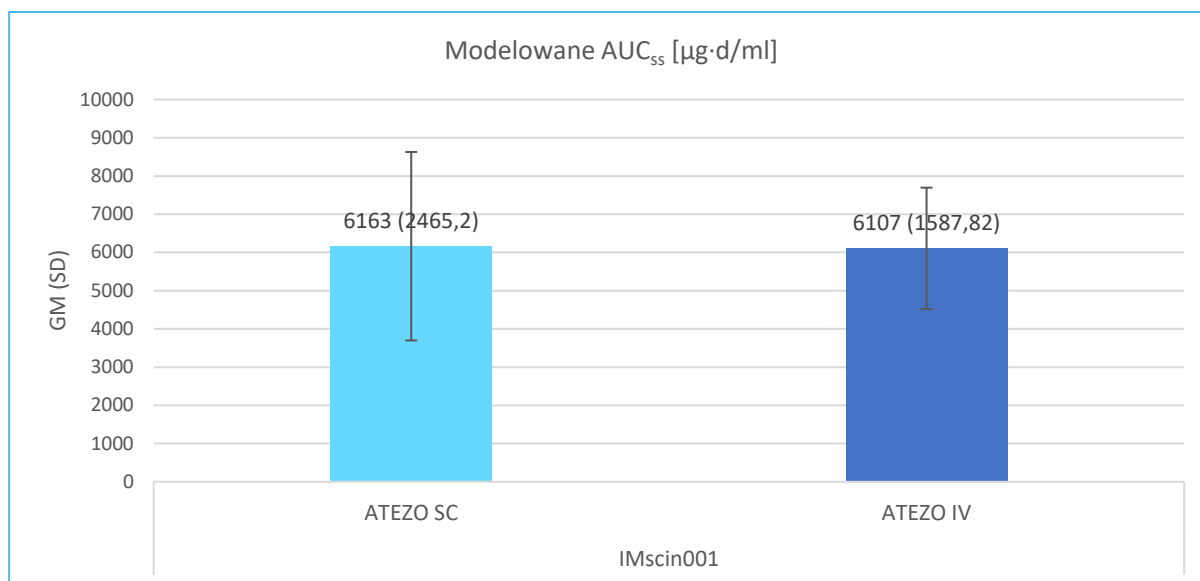
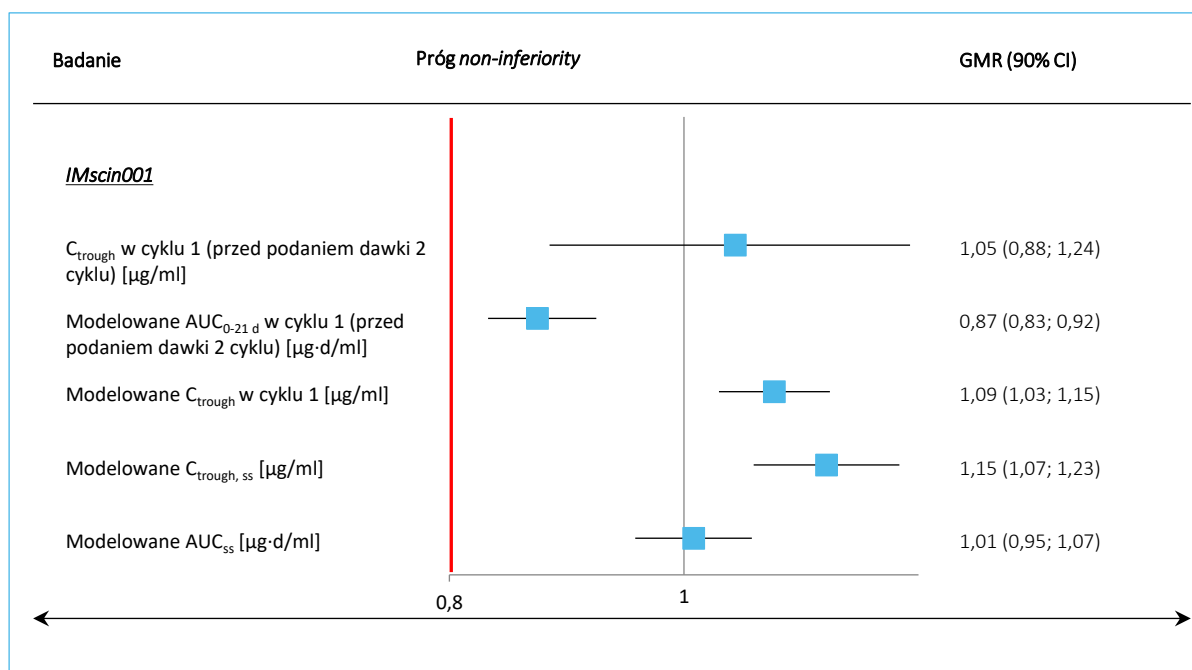
Wykres 7. C_{trough} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001*.



Wykres 8. Modelowane $\text{AUC}_{0-21\text{d}}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001*.



Wykres 9. Modelowane C_{trough} w cyklu 1 [$\mu\text{g/ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001*.Wykres 10. Modelowane $C_{\text{trough, ss}}$ [$\mu\text{g/ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001*.

Wykres 11. Modelowane AUC_{ss} [µg·d/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001*.Wykres 12. Stosunek średnich geometrycznych (90% CI) dla poszczególnych punktów końcowych; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001*.

5.5.1.1 Ocena farmakokinetyki – dane z EPAR

W dokumencie *EPAR 2023* również przedstawiono wyniki oceny farmakokinetyki z 2 części badania *IMscin001*. W materiałach *EPAR* zaprezentowano trochę więcej danych, niż opublikowanych było w źródłach danych dla tego badania. W związku z powyższym w tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny farmakokinetyki z dokumentu *EPAR 2023*.

Tabela 17. Ocena farmakokinetyki w cyklu 1; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2 (EPAR 2023).

Parametr PK	Dane	ATEZO SC, N=205	ATEZO IV, N=97
AUC _{INF} [d·µg/ml]	średnia geometryczna (CV%)	5610 (67,1%)	5270 (31,3%)
AUC _{last} [d·µg/ml]	średnia geometryczna (CV%)	2880 (45%)	3600 (23,4%)
AUC_%Extrap_obs(%) [d·µg/ml]	średnia geometryczna (CV%)	40 (116,5%)	28,8 (36,5%)
C _{max} [µg/ml]	średnia geometryczna (CV%)	198 (42,6%)	445 (26,2%)
T _{max} [dni]	średnia geometryczna (CV%)	4,25 (54,6%)	0,06 (7%)
T _{last} [dni]	średnia geometryczna (CV%)	20,98 (1,3%)	20,93 (1,1%)

AUC_{last} – AUC od dnia 0 do ostatniego mierzalnego stężenia w surowicy (21 dni); AUC_{INF} – AUC od dnia 0 do nieskończoności; AUC_%Extrap_obs(%) – procent AUC ekstrapolowany z ostatniego mierzalnego stężenia w surowicy do nieskończoności; C_{max} – maksymalne stężenie w surowicy; T_{max} – czas od podania dawki do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy; T_{last} – czas do ostatniego mierzalnego stężenia.

Zgodnie z przewidywaniami stężenie maksymalne (C_{max}) było dużo większe po podaniu leku w infuzji dożylniej niż po iniekcji podskórnej, a czas od podania dawki do uzyskania maksymalnego (T_{max}) był krótszy dla podania IV niż SC. Natomiast czas do ostatniego mierzalnego stężenia leku był porównywalny dla obu postaci leku. C_{max} dla leków podawanych IV jest dużo wyższe i uzyskiwane w znacznie krótszym czasie niż dla leków podawanych SC. Różnice wynikają z tego, że w przypadku podania dożylnego wartość C_{max} jest duża i jest uzyskiwana bardzo szybko po infuzji, ponieważ nie jest konieczne wchłanianie i zminimalizowany jest wpływ dystrybucji i eliminacji, w przeciwieństwie do podania podskórnego, gdzie lek musi zostać wchłonięty przez tkankę, a szybkość wchłaniania z miejsca podskórnego jest wolniejsza niż po podaniu dożylnym, co prowadzi do opóźnienia C_{max} – z tego powodu porównanie tego parametru dla podania SC i IV nie jest zasadne.

5.5.2 Ocena skuteczności klinicznej

Ocena skuteczności klinicznej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W ramach oceny skuteczności leczenia oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*), przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Ocena skuteczności klinicznej wykonywana była w populacji całkowitej (*full analysis set*) – populacja FAS, zdefiniowanej jako populacja chorych poddanych randomizacji, zgodnie z przydzielonym leczeniem.

Ocenę guza przeprowadzano co 6 tygodni (± 3 dni robocze) przez pierwsze 36 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 9 tygodni (± 7 dni), niezależnie od opóźnień w leczeniu. U pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż progresja choroby lub utrata korzyści klinicznych, ocenę guza

kontynuowano zgodnie ze schematem, nawet jeśli rozpoczęli nową terapię przeciwnowotworową. Obserwacje pacjenta i zbieranie danych, w tym status przeżycia, czy informacje o kolejnych terapiach przeciwnowotworowych, kontynuowano u każdego pacjenta aż do śmierci, utraty z obserwacji, wycofania zgody lub zakończenia badania przez sponsora, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

5.5.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite definiowane jest jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Żyjący pacjenci będą cenzorowani w momencie daty ostatniego kontaktu. Pacjenci bez żadnej informacji po rozpoczęciu badania byli cenzorowani w momencie daty rozpoczęcia badania + jeden dzień. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny OS z pierwszego i drugiego odcięcia danych.

Tabela 18. Czas trwania odpowiedzi; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2.

Data odcięcia danych [źródło]	Parametr	ATEZO SC, N = 247	ATEZO IV, N = 124	HR (95% CI)
26.04.2022 [Burotto 2023]	Liczba zdarzeń	35%	30%	–
	Mediana (95% CI)	NO	NO	
16.01.2023 [Burotto 2023a]	Liczba zdarzeń	58%	64%	0,88 (0,67; 1,16)
	Mediana (95% CI)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)	

W momencie pierwszego odcięcia danych raportowano 35% zgonów w grupie ATEZO SC i 30% w grupie ATEZO IV, na tym etapie analizy dane były niedojrzałe do wykonania oceny. W dłuższym okresie obserwacji odsetek zgonów w grupach wyniósł 58% vs 64%. Mediany OS wyniosły 10,7 i 10,1 miesiące, odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV. Oszacowany hazard względny wystąpienia zgonu wskazywał na brak istotnych różnic między grupami we wpływie na przeżycie całkowite, HR = 0,88 (95% CI: 0,67; 1,16).

5.5.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby definiowane jest jako czas od daty włączenia do badania do daty udokumentowanej progresji choroby (PD), w ocenie badacza według kryteriów RECIST v1.1., lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze. Pacjenci, u których w momencie analizy nie wystąpiła progresja choroby byli cenzorowani w momencie daty ostatniej dostępnej ocenie nowotworu. Pacjenci bez oceny guza po rozpoczęciu badania byli cenzorowani w momencie daty rozpoczęcia badania + jeden dzień. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny PFS z pierwszego i drugiego odcięcia danych.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2.

Data odcięcia danych [źródło]	Parametr	ATEZO SC, N = 247	ATEZO IV, N = 124	HR (95% CI)
26.04.2022 [<i>Burotto 2023</i>]	Liczba zdarzeń	168 (68%)	84 (68%)	1,08 (0,82; 1,41)
	Mediana (95% CI)	2,8 (2,1; 3,1)	2,9 (1,7; 4,2)	
16.01.2023 [<i>Burotto 2023a</i>]	Mediana (95% CI)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)	1,05 (0,83; 1,33)

W momencie pierwszej analizy o medianie okresu obserwacji 4,7 miesiący, 68% pacjentów w każdym z ramion miało stwierdzoną progresję choroby. Mediany PFS wyniosły 2,8 miesiący i 2,9 miesiący, odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV. Oszacowany hazard względny wystąpienia progresji lub zgonu był bliski jedności, wskazując na brak istotnych różnic pomiędzy grupami, HR = 1,08 (95% CI: 0,82; 1,41). W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 9,5 miesiąca, wyniki nie zmieniły się – mediany PFS wyniosły odpowiednio 2,8 i 2,9 miesiący, a oszacowany hazard względny równy był 1,05 (95% CI: 0,83; 1,33). Powyższa analiza wskazywała na brak różnic między ATEZO SC i ATEZO IV we wpływie na czas przeżycia wolny od progresji choroby.

5.5.2.3 Odpowiedź na leczenie (ORR)

Odpowiedź obiektywna definiowana jest jako proporcja pacjentów uzyskujących odpowiedź częściową (PR) lub odpowiedź całkowitą (CR) na leczenie, oceniana przez badacza według kryteriów RECIST v1.1. CR oznacza zanik wszystkich zmian docelowych, a wszelkie węzły chłonne ze zmianami patologicznymi muszą mieć zmniejszenie w osi krótkiej do <10 mm. PR definiuje się jako co najmniej 30% zmniejszenie sumy średnic wszystkich docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie średnicę wyjściową, przy braku CR. Analiza ORR wykonywana była w momencie wykonywania analizy głównego punktu końcowego C_{trough} i na końcu badania. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny z pierwszego i drugiego odcięcia danych. Przedstawiono obliczenia autorów badania oraz obliczenia własne autorów niniejszego raportu.

Tabela 20. Obiektywna odpowiedź na leczenie; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2.

Data odcięcia danych [źródło]	Parametr	ATEZO SC, N = 245	ATEZO IV, N = 124	efekt (95% CI) [^]	RB (95% CI) [*]	RD (95% CI) [*]
26.04.2022 [<i>Burotto 2023</i>]	Liczba zdarzeń (%) (95% CI)	29 (12%) (8,07; 16,56)	12 (10%) (5,10; 16,29)	2,16 (-4,86; 9,18) [p.p.]	1,22 (0,65; 2,31) p = 0,5355	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,5208
16.01.2023 [<i>Burotto 2023a</i>]	Liczba zdarzeń (%) (95% CI)	27* (11,0%) (7,4; 15,6)	13* (10,5%) (5,7; 17,3)	0,54 (-6,56; 7,63) [p.p.]	1,05 (0,56; 1,96) p = 0,8757	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8747

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] efekt obliczony przez autorów badania jako różnica odsetków pomiędzy grupami wyrażona w punktach procentowych.

Zarówno w krótszym jak dłuższym okresie obserwacji odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie był zbliżony między grupami ATEZO SC i ATEZO IV, wynosił odpowiednio 12% vs 10% w okresie obserwacji o medianie 4,5 miesiąca, oraz 11,0% vs 10,5% dla mediany 9,5 miesiąca obserwacji. Obliczona przez autorów badania różnica odsetków między grupami wyniosła 2,16 (95% CI: -4,86; 9,18) punktów procentowych w krótszym okresie obserwacji i 0,54 (95% CI: -6,56; 7,63) p.p. w dłuższym. Obliczenia własne potwierdziły wnioskowanie o braku istotnych różnic między grupami we wpływie na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

5.5.2.4 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Czas trwania odpowiedzi definiowano jako czas od daty pierwszego stwierdzenia odpowiedzi częściowej lub całkowitej (którakolwiek zostanie stwierdzona wcześniej) do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, którekolwiek wystąpi pierwsze. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby i którzy pozostawali przy życiu w momencie analizy, będą cenzorowani w momencie daty ostatniej oceny guza. W przypadku braku oceny guza po dacie stwierdzenia odpowiedzi na leczenie, DoR będzie cenzorowana w momencie daty pierwszego stwierdzenia odpowiedzi na leczenie + jeden dzień. Czas trwania odpowiedzi oceniano w podgrupie populacji FAS, którzy mieli mierzalną chorobę na początku badania, i którzy uzyskali odpowiedź obiektywną w ocenie badacza według kryteriów RECIST v1.1. Ocena DoR wykonywana jest w nierandomizowanej podgrupie pacjentów (w obrębie pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie), dlatego autorzy badania nie przeprowadzali formalnego testowania hipotezy dla tego punktu końcowego. Porównania pomiędzy ramionami leczenia wykonano w celach opisowych. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny DoR z pierwszego i drugiego odcięcia danych.

Tabela 21. Czas trwania odpowiedzi; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2.

Data odcięcia danych [źródło]	Parametr	ATEZO SC, N = 247	ATEZO IV, N = 124	HR (95% CI)
26.04.2022 [<i>Burotto 2023</i>]	Mediana (95% CI)	NO	NO	–
16.01.2023 [<i>Burotto 2023a</i>]	Mediana (95% CI)	15,1 (5,6; NO)	11,2 (4,2; NO)	bd.

W krótszym okresie obserwacji mediana DoR nie została osiągnięta w żadnej z grup, w momencie odcięcia danych dane były niedojrzałe do wykonania oceny. W momencie drugiego odcięcia danych, dla

mediany okresu obserwacji 9,5 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie ATEZO SC wyniosła 15,1 miesiący (95% CI: 5,6; NO) i 11,2 miesiący (95% CI: 4,2; NO) w grupie ATEZO IV. Autorzy badania nie oceniali istotności różnic między grupami.

5.5.3 Ocena immunogenności

W ramach oceny immunogenności raportowano rozpowszechnienie/częstość występowania (*prevalence*) i zapadalność/zachorowalność (*incidence*) przeciwciał przeciwciekowych (ADAs) przeciw atezolizumabowi (ocena obu ramion) i rHuPH20 (ocena tylko ramienia, w które lek podawano SC). Początkowa częstość występowania została zdefiniowana jako liczba i procent pacjentów z dodatnim wynikiem w punkcie wyjściowym (*baseline*), a zapadalność po rozpoczęciu badania (*postbaseline*) została zdefiniowana jako liczba i procent pacjentów z przeciwciałami powstałymi w trakcie leczenia. Liczba pacjentów z dodatnimi ADAs powstałymi w trakcie leczenia była równa liczbie pacjentów ocenianych po rozpoczęciu badania (*postbaseline*) z ADAs wywołanymi leczeniem (*treatment-induced*) lub zwiększonymi przez leczenie (*treatment-enhanced*) w trakcie badania. Pacjenta uznawano za dodatniego dla ADAs wywołanych leczeniem, jeśli wyjściowo miał wynik ADA ujemny lub brak wyniku i ≥ 1 dodatni wynik ADA po rozpoczęciu badania (*postbaseline*). Pacjent był uważany za dodatniego dla ADAs zwiększonych przez leczenie, jeśli miał dodatni wynik ADA w punkcie wyjściowym i ≥ 1 dodatni wynik po rozpoczęciu badania o $\geq 0,60$ miana jednostek większy niż miano wyjściowe.

Ocenę immunogenności atezolizumabu i rHuPH20 wykonywano w populacji pacjentów z wykonaną przynajmniej jedną oceną ADA. Ocenę immunogenności wykonywano 1. dnia (przed podaniem dawki leku) odpowiednich cykli, podczas których pobrano próbki PK, oraz podczas wizyty kończącej leczenie.

Tabela 22. Obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie IMscin001 część 2.

Data odcięcia danych [źródło]	Parametr	ATEZO SC	ATEZO IV	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wyjściowa częstość występowania ADA przeciwko atezolizumabowi					
Początek badania [Burotto 2023 supplement]	Dodatni wynik testu na pocz. bad.	7/241 (2,9%)	3/115 (2,6%)	1,11 (0,29; 4,23) p = 0,8746	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8721
	Brak dodatniego wyniku testu na pocz. bad.	234/241 (97,1%)	112/115 (97,4%)	1,00 (0,96; 1,03) p = 0,8721	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8721
Obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia					

Data odcięcia danych [źródło]	Parametr	ATEZO SC	ATEZO IV	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
26.04.2022 [Burotto 2023]	Dodatni wynik testu na obecność ADA powstałych w wyniku leczenia	43/221 (19,5%)	15/108 (13,9%)	1,40 (0,82; 2,41) p = 0,2218	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1914
	▪ ADA wywołane leczeniem	42/43 (97,7%)	15/15 (100%)	1,00 (0,90; 1,11) p = 0,9559	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6509
	▪ ADA zwiększone przez leczenie	1/43 (2,3%)	0	1,09 (0,05; 25,43) p = 0,9568	0,02 (-0,08; 0,12) p = 0,6509
	Ujemny wynik testu na obecność ADA powstałych w wyniku leczenia	178/221 (80,5%*)	93/108 (86,1%*)	0,94 (0,85; 1,03) p = 0,1887	-0,06 (-0,14; 0,03) p = 0,1914
	Leczenie niezakłócone	5/178 (2,8%)	3/93 (3,2%)	0,87 (0,21; 3,56) p = 0,8474	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8505
16.01.2023 [Burotto 2023a]	Liczba zdarzeń (%) (95% CI)	47 (20,6%)	16 (14,3%)	1,44 (0,85; 2,41) p = 0,1718	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1415
Wyjściowa częstość występowania ADA przeciwko rHuPH20					
Początek badania [Burotto 2023 supplement]	Dodatni wynik testu na pocz. bad.	27/237 (11%)	–	–	–
	Brak dodatniego wyniku testu na pocz. bad.	210/237 (89%)	–	–	–
Obecność przeciwciał przeciw rHuPH20 powstałych w wyniku leczenia					
26.04.2022 [Burotto 2023]	Dodatni wynik testu na obecność ADA powstałych w wyniku leczenia	12/224 (5,4%)	–	–	–
	ADA wywołane leczeniem	9/224 (4,0%)	–	–	–
	ADA zwiększone przez leczenie	3/224 (1,3%)	–	–	–
	Ujemny wynik testu na obecność ADA powstałych w wyniku leczenia	212	–	–	–
	Leczenie niezakłócone	20 (9,4%)	–	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na początku badania 2,9% (7/241) chorych z grupy ATEZO SC i 2,6% (3/115) chorych z grupy ATEZO IV uzyskało dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi. W grupie otrzymującej ATEZO SC u 19,5% (43/221) chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia. Spośród nich, 2,3% (1/43) miało ADA zwiększone przez leczenie (*treatment-enhanced*), a 97,7% (42/43) miało ADA wywołane leczeniem (*treatment-induced*). W grupie leczonej

atezolizumabem IV u 13,9% (15/108) pacjentów stwierdzono dodatni wynik testu na obecność ADA powstałych w związku z leczeniem, z których wszystkie były wywołane leczeniem (*treatment-induced*).

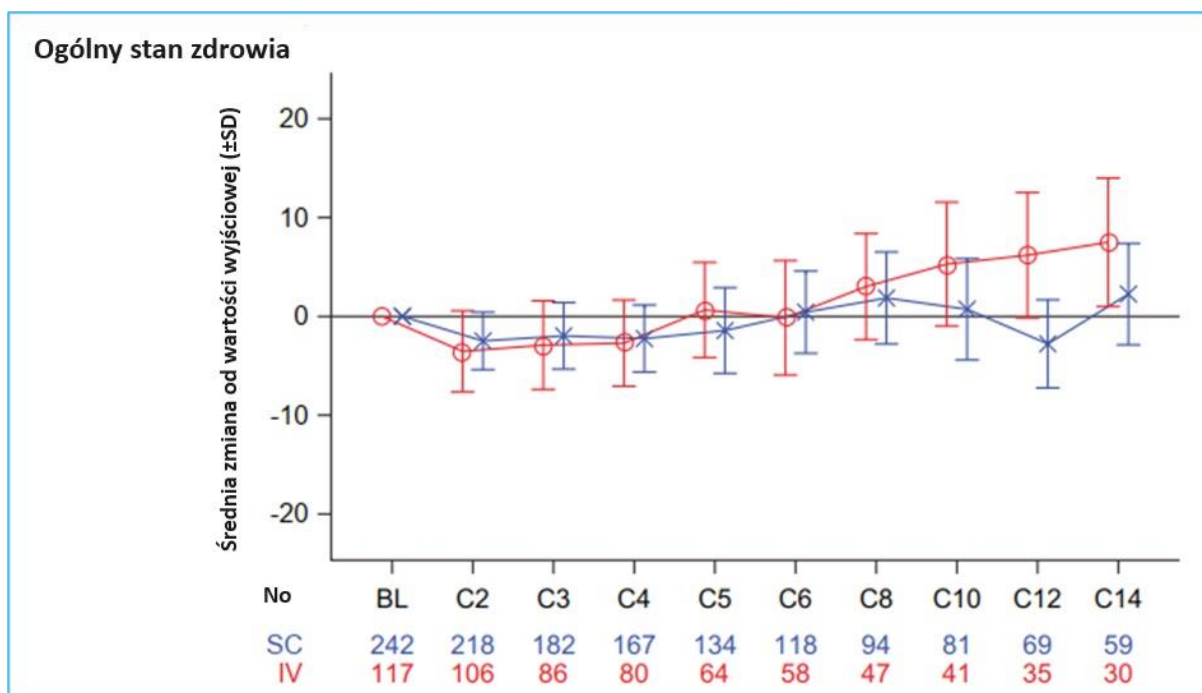
W grupie otrzymującej atezolizumab SC wyjściowa częstość występowania (*prevalence*) i późniejsza zachorowalność (*incidence*) po rozpoczęciu leczenia dla przeciwciał przeciwko rHuPH20 wynosiła odpowiednio 11,4% (27/237 pacjentów) i 5,4% (12/224 pacjentów).

5.5.4 Punkty końcowe oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych

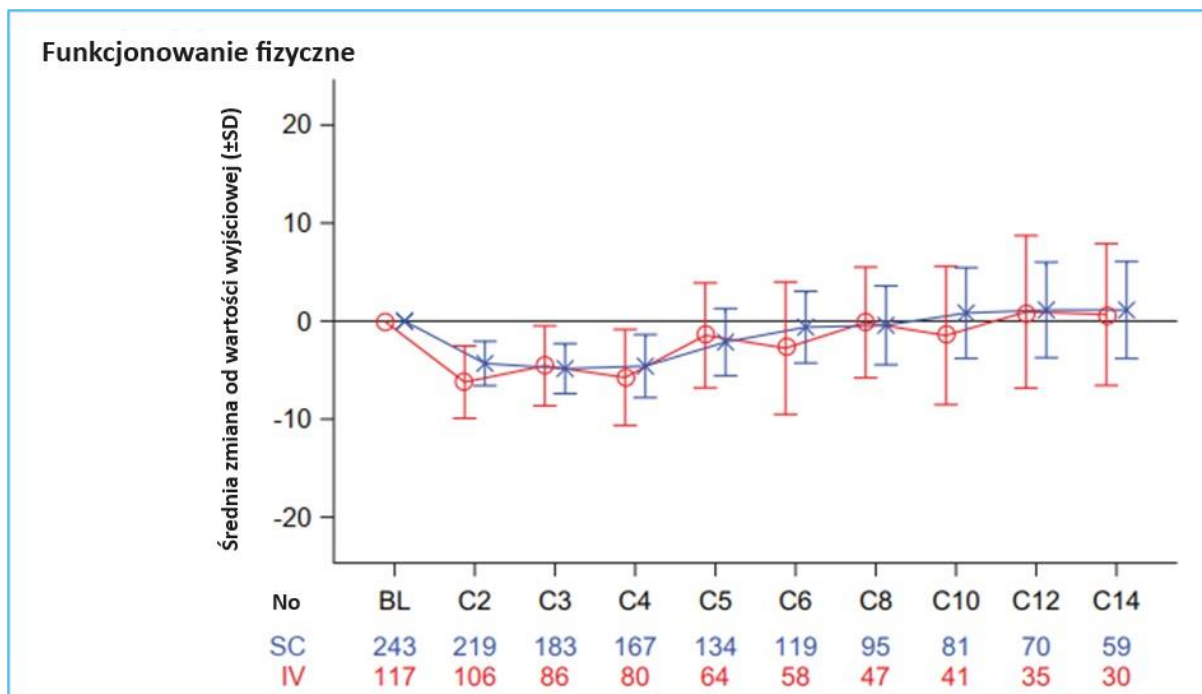
Wyniki analizy punktów końcowych ocenianych przez pacjentów i pracowników medycznych pochodzą z drugiego punktu odcięcia danych, z okresu obserwacji o medianie 9,5 miesiąca. Wyniki zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Burotto 2023a*.

Funkcjonowanie pacjentów i ogólny stan zdrowia na przestrzeni czasu oceniano według kwestionariusza EORTC IL57. Kwestionariusz EORTC IL57 składa się z 10 pozycji i obejmuje 3 skale: funkcjonowanie fizyczne (PF, z ang. *physical functioning*), funkcjonowanie w roli społecznej (RF, z ang. *role functioning*) i globalny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL, z ang. *global health status*) oraz 1 pozycję z biblioteki elementów EORTC. Wyższy uzyskany wynik oznacza lepszą jakość życia i funkcjonowanie pacjenta. Kwestionariusze wypełniano w dniu 1 cyklów 1-6, a następnie co drugi cykl aż do zakończenia leczenia. Ocena odpowiedzi była analizowana do 14 tygodnia, po którym mniej niż 20% pacjentów pozostawało w badaniu. Wyniki tej oceny na przestrzeni całego badania zaprezentowano na wykresach poniżej (wykresy udostępniono na podstawie plakatu konferencyjnego).

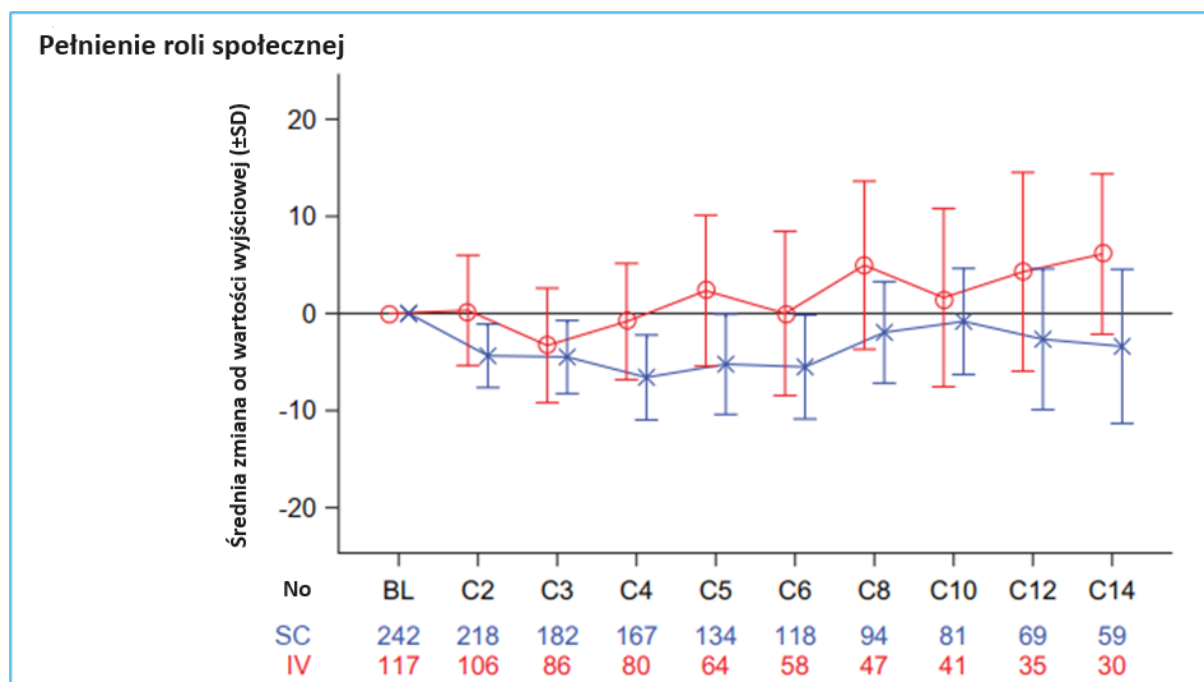
Wykres 13. Zmiany wyniku kwestionariusza EORTC IL57, ocena ogólnego stanu zdrowia; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2.



Wykres 14. Zmiany wyniku kwestionariusza EORTC IL57, ocena funkcjonowania fizycznego; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2.



Wykres 15. Zmiany wyniku kwestionariusza EORTC IL57, ocena pełnienia ról społecznych; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie IMscin001 część 2.



Wskaźniki wypełniania oceny PROs utrzymywały się na poziomie powyżej 90% przez cały okres badania aż do cyklu 14.

Średnia zmiana wyników w stosunku do wyników wyjściowych była podobna w czasie, zmiany mieściły się w granicach 10% w poszczególnych ramionach w zakresie ogólnego stanu zdrowia (ang. *global health status*), funkcjonowania fizycznego (ang. *physical functioning*) i ról społecznych (ang. *role functioning*) oraz zadowolenia z terapii w 14 cyklu.

W badaniu ocenę wykonywali również pracownicy medyczni (HCP, z ang. *health-care professionals*) oceniający sposób podawania leku. HCPs mogli wypełnić kwestionariusz oceny ATEZO SC lub porównania ATEZO SC vs ATEZO IV po podaniu przynajmniej 3 dawek ATEZO SC lub przynajmniej 3 dawek ATEZO SC i IV. Pracownicy medyczni (lekarze, pielęgniarki) wypełniali kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej (CTSQ, z ang. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*) oraz kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia (HCP, z ang. *health-care professional*). Kwestionariusz CTSQ to zatwierdzone, 16-elementowe narzędzie oceniające trzy domeny związane z satysfakcją pacjentów z terapii przeciwnowotworowej: oczekiwania wobec terapii, odczucia dotyczące skutków ubocznych oraz satysfakcję z terapii. W badaniu tym wykorzystano zmodyfikowaną skalę SWT, która składa się z siedmiu pozycji ocenianych w 5-punktowej skali, gdzie 1 oznacza najgorszą odpowiedź, a 5 najlepszą odpowiedź, z wyjątkiem jednej pozycji z odwrotną punktacją. Kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia

składa się z pięciu pozycji oceniających wygodę, łatwość podawania i ogólne zadowolenie ze stosowania atezolizumabu SC, a także przyczyny zadowolenia lub niezadowolenia zgłaszane przez HCP. Kwestionariusz perspektywy HCP SC vs IV składa się z pięciu pozycji oceniających wygodę, potencjalną oszczędność czasu i ogólne zadowolenie ze stosowania atezolizumabu SC i atezolizumabu IV, a także powody zadowolenia zgłaszane przez HCP.

Wyniki oceny leczenia z perspektywy pracowników medycznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ocena stosowania ATEZO SC vs ATEZO IV z perspektywy pracowników medycznych; badanie *IMscin001* część 2.

Pytanie do HCP	Odpowiedź	Odsetek odpowiedzi
Czy uważasz, że podawanie ATEZO SC w rutynowej praktyce mogłoby zaoszczędzić czas personelu w porównaniu ze stosowaniem ATEZO IV?	Tak	75%
	Nie jestem pewny	11%
	Nie	14%
Czy uważasz, że ATEZO SC jest wygodny?	Tak	79%
	Nie jestem pewny	14%
	Nie	6%
Ogólnie rzecz biorąc, w jakim stopniu jesteś zadowolony ze stosowania ATEZO SC?	Bardzo zadowolony	33%
	Zadowolony	51%
	Niezadowolony	13%
	Bardzo niezadowolony	3%
Ogólnie rzecz biorąc, jak łatwe było według Ciebie podawanie ATEZO SC?	Bardzo łatwe	53%
	Całkiem łatwe	37%
	Wcale nie jest to łatwe	10%

Pracownicy medyczni oceniający stosowanie ATEZO SC vs ATEZO IV za pomocą kwestionariusza (N = 44) w trakcie badania podali liczbę iniekcji ATEZO SC o medianie równej 6 (zakres: 3-42) i medianę liczby wlewów ATEZO IV równą 3 (zakres: 3-100). 75% respondentów zgodziło się, że podawanie ATEZO SC może zaoszczędzić czas personelu w porównaniu ze stosowaniem ATEZO IV.

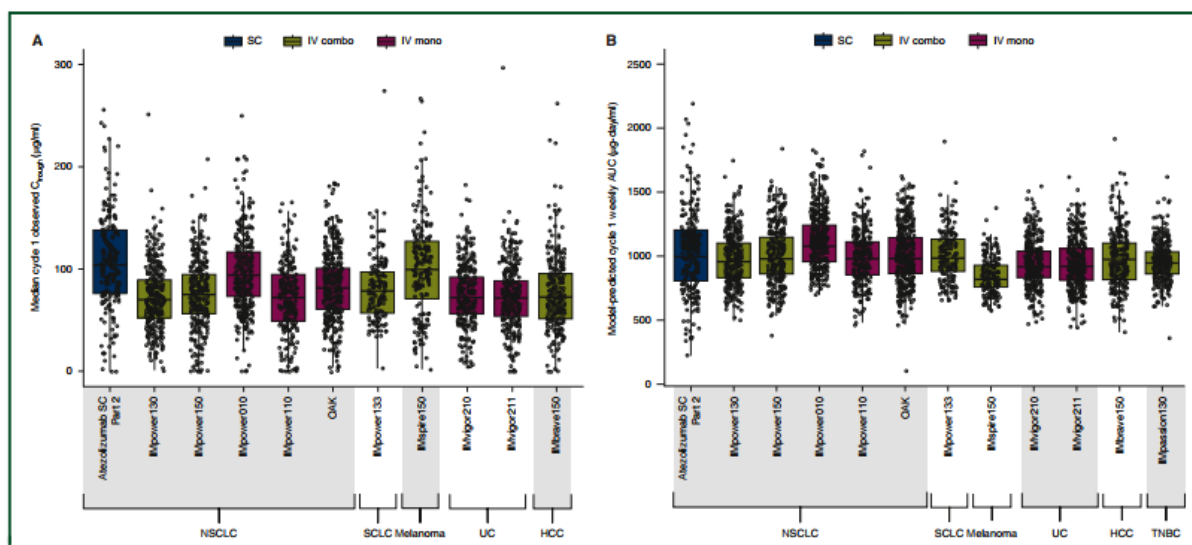
Pracownicy medyczni oceniali również dogodność stosowania ATEZO SC. 78 HCP podało iniekcje ATEZO SC o medianie równej 3 (zakres: 3-42). Spośród nich, 79% uważało że stosowanie ATEZO SC jest wygodne, 85% było zadowolonych/bardzo zadowolonych ze stosowania ATEZO SC, a 90% uważało podawanie ATEZO SC za całkiem łatwe/bardzo łatwe.

5.5.5 Ekspozycja na lek – porównanie z danymi literaturowymi

Celem porównania ogólnoustrojowej ekspozycji na lek po podaniu atezolizumabu SC w leczeniu drugiej linii u pacjentów z NDRP w badaniu *IMScin001* z innymi zatwierdzonymi wskazaniami atezolizumabu IV, autorzy badania *IMScin001* wykonali porównanie równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych (obserwowane C_{trough} i modelowane AUC_{0-21d} w cyklu 1) z obserwowanymi i modelowanymi danymi PK z 11 badań rejestracyjnych (*label-enabling studies*) (informacje o badaniach w tabeli w załączniku, rozdział 15.1). Indywidualne modelowane dane PK w 11 badaniach porównawczych zostały wyznaczone przez autorów badania na podstawie wcześniej opublikowanego populacyjnego modelu PK (*Stroh 2017, Liu 2022*).

Wyniki porównania przeprowadzonego przez autorów badania *IMScin001* przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 16. Ekspozycja ATEZO SC i ATEZO IV w zatwierdzonych wskazaniach dla (A) obserwowanego C_{trough} w cyklu 1 i (B) modelowanego AUC_{0-21d} w cyklu 1.



Medianę dla każdej grupy pokazano linią poziomą, a ramki przedstawiają rozstęp międzykwartylowy.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, C_{trough} obserwowany w cyklu 1 i modelowane AUC_{0-21d} w cyklu 1, porównano w badaniach klinicznych dla atezolizumabu SC i innych zatwierdzonych badaniach klinicznych dla atezolizumabu IV. Autorzy stwierdzili, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu atezolizumabu podskórnego była zgodna z ekspozycją atezolizumabu dożylnego w innych zatwierdzonych badaniach klinicznych.

5.5.6 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i było monitorowane przez Komitet Monitorujący przez cały czas trwania badania. Rodzaje zdarzeń niepożądanych kategoryzowano wg terminologii MedDRA v. 25.0. Ocena bezpieczeństwa obejmowała częstość występowania, charakter i nasilenie zdarzeń niepożądanych oraz ocenę nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, oceniane wg CTCAE v. 5.0. Laboratoryjna ocena bezpieczeństwa obejmowała regularne monitorowanie parametrów hematologicznych i biochemicznych, którą wykonywano ≤ 4 dni przed 1. dniem każdego cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa terapii z pierwszego i drugiego odcięcia danych.

Tabela 12. Ocena bezpieczeństwa; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie *IMscin001* część 2.

AE	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124	RR (95% CI)*	RD (95% CI)
Mediana okresu obserwacji 4,7 miesiąca (DCO: 26.04.2022) [Burotto 2023]				
AEs ogółem	212 (85,8%)	104 (83,9%)	1,02 (0,93; 1,12) p = 0,6241	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6225
AEs związane z leczeniem	93 (37,7%)	47 (37,9%)	0,99 (0,75; 1,31) p = 0,9624	0,00 (-0,11; 0,10) p = 0,9624
AEs zakończone zgonem	14 (5,7%)	4 (3,2%)	1,76 (0,59; 5,23) p = 0,3108	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2590
AEs związane z leczeniem zakończone zgonem	2 (0,8%)	0 (0%)	2,52 (0,12; 52,09) p = 0,5497	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3403
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	38 (15,4%)	22 (17,7%)	0,87 (0,54; 1,40) p = 0,5594	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5680
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs związane z leczeniem	4 (1,6%)	3 (2,4%)	0,67 (0,15; 2,94) p = 0,5953	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6163
AEs o nasileniu 3-4 stopnia	44 (17,8%)	32 (25,8%)	0,69 (0,46; 1,03) p = 0,0701	-0,08 (-0,17; 0,01) p = 0,0838
AEs o nasileniu 3-4 stopnia związane z leczeniem	9 (3,6%)	4 (3,2%)	1,13 (0,35; 3,60) p = 0,8366	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8332
AEs prowadzące do zakończenia atezolizumabu	4 (1,6%)	4 (3,2%)	0,50 (0,13; 1,97) p = 0,3239	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3664
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku	61 (24,7%)	33 (26,6%)	0,93 (0,64; 1,34) p = 0,6878	-0,02 (-0,11; 0,08) p = 0,6912
AESI	65 (26,3%)	27 (21,8%)	1,21 (0,82; 1,79) p = 0,3454	0,05 (-0,05; 0,14) p = 0,3283
Hiperglikemia	7 (2,8%)	10 (8,1%)	0,35 (0,14; 0,90) p = 0,0295	-0,05 (-0,10; 0,00) NNT = 20 (10; 9780) p = 0,0496

AE	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124	RR (95% CI)*	RD (95% CI)
Hiperkreatyninemia	3 (1,2%)	8 (6,5%)	0,19 (0,05; 0,70) p = 0,0124	-0,05 (-0,10; -0,01) NNT = 20 (11; 143) p = 0,0236
AESI o nasileniu 3-4 stopnia	9 (3,6%)	3 (2,4%)	1,51 (0,42; 5,46) p = 0,5334	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5020
AESI o nasileniu 5 stopnia (zgon)	1 (0,4%)	0 (0%)	1,51 (0,06; 36,85) p = 0,7997	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5889
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	4 (3,2%)	0,06 (0,00; 1,03) p = 0,0525	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0564
Reakcje w miejscu iniekcji	11 (4,5%)	0 (0%)	11,59 (0,69; 195,12) p = 0,0889	0,04 (0,02; 0,07) p = 0,0021
Mediana okresu obserwacji 9,5 miesiąca (DCO: 16.01.2023) [Burotto 2023a]				
AEs ogółem	218 (88,3%)	104 (83,9%)	1,05 (0,96; 1,15) p = 0,2646	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2589
AEs związane z leczeniem	104 (42,1%)	51 (41,1%)	1,02 (0,79; 1,32) p = 0,8577	0,01 (-0,10; 0,12) p = 0,8571
AEs zakończone zgonem	16 (6,5%)	8 (6,5%)	1,00 (0,44; 2,28) p = 0,9923	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9923
AEs związane z leczeniem zakończone zgonem	2 (0,8%)	0	2,52 (0,12; 52,09) p = 0,5497	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3403
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	48 (19,4%)	34 (27,4%)	0,71 (0,48; 1,04) p = 0,0779	-0,08 (-0,17; 0,01) p = 0,0914
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs związane z leczeniem	5 (2,0%)	4 (3,2%)	0,63 (0,17; 2,30) p = 0,4813	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5097
AEs o nasileniu 3-4 stopnia	51 (20,6%)	39 (31,5%)	0,66 (0,46; 0,94) p = 0,0208	-0,11 (-0,20; -0,01) NNT = 10 (5; 84) p = 0,0275
AEs o nasileniu 3-4 stopnia związane z leczeniem	11 (4,5%)	7 (5,6%)	0,79 (0,31; 1,99) p = 0,6145	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6271
AEs prowadzące do zakończenia atezolizumabu	9 (3,6%)	9 (7,3%)	0,50 (0,20; 1,23) p = 0,1327	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1673
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku	81 (32,8%)	39 (31,5%)	1,04 (0,76; 1,43) p = 0,7951	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,7936
AESI	76 (30,8%)	35 (28,2%)	1,09 (0,78; 1,53) p = 0,6161	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,6107
AESI o nasileniu 3-4 stopnia	10 (4,0%)	5 (4,0%)	1,00 (0,35; 2,87) p = 0,9940	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9940
AESI o nasileniu 5 stopnia (zgon)	1 (0,4%)	0	1,51 (0,06; 36,85) p = 0,7997	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5889
Reakcje związane z wlewem	0	4 (3,2%)	0,06 (0,00; 1,03) p = 0,0525	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0564
Reakcje w miejscu iniekcji	11 (4,5%)	0	11,59 (0,69; 195,12) p = 0,0889	0,04 (0,02; 0,07) p = 0,0021

Populacja oceny bezpieczeństwa obejmowała 371 pacjentów z populacji FAS (ang. *full analysis set*), 247 w grupie ATEZO SC i 124 w grupie ATEZO IV. Odsetek pacjentów raportujących przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane był zbliżony w obu grupach, wynosił 85,8% i 83,9% odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV, a AEs związane z leczeniem stwierdzono u prawie 38% chorych w obu grupach. Żadne z AEs (bez względu na nasilenie) nie występowało z częstością $\geq 5\%$ większą w grupie otrzymującej atezolizumab SC w porównaniu z grupą atezolizumabu IV, podczas gdy hiperglikemia (2,8 vs 8,1%, odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV) i hiperkreatyninemia (1,2% vs 6,5%) wystąpiła u większego odsetka pacjentów w grupie atezolizumabu IV w porównaniu z grupą atezolizumabu SC, a wyniki były istotne statystycznie. Oszacowane ryzyko względne ich wystąpienia wyniosło $RR = 0,35$ (95% CI: 0,14; 0,90), $NNT = 20$ (95% CI: 10; 9780), $p = 0,0295$ w przypadku hiperglikemii i $RR = 0,19$ (95% CI: 0,05; 0,70), $NNT = 20$ (95% CI: 11; 143), $p = 0,0124$ dla hiperkreatyninemii.

Odsetek pacjentów z ≥ 1 AEs o nasileniu 3-4 stopnia był niższy w grupie ATEZO SC niż ATEZO IV (17,8% vs 25,8%). AEs 3-4 stopnia w ocenie badacza były związane ze stosowanym leczeniem odpowiednio u 3,6% i 3,2% pacjentów otrzymujących odpowiednio ATEZO SC i IV. Zdarzenia niepożądane 5 stopnia (zgon) odnotowano odpowiednio u 5,7% i 3,2% chorych, spośród których za związane z leczeniem uznano zgony u dwóch (0,8%) pacjentów z grupy ATEZO SC (zachłystowe zapalenie płuc i toksyczna martwica naskórka). W grupie ATEZO IV nie stwierdzono AEs 5 stopnia związanych z leczeniem.

Ciężkie AEs wystąpiły u 15,4% chorych otrzymujących atezolizumab SC i 17,7% atezolizumab IV.

Odsetek chorych, u których raportowano AEs specyficzne dla atezolizumabu (AESI) wyniósł 26,3% w grupie ATEZO SC i 21,8% w grupie ATEZO IV. Reakcje w miejscu iniekcji wystąpiły u 4,5% pacjentów w ramieniu SC, wszystkie z nich o nasileniu stopnia 1 ($n = 8$) lub stopnia 2 ($n = 3$); w grupie IV nie stwierdzono takich AEs. Z kolei reakcje związane z wlewem raportowano u 3,2% ($n = 4$) pacjentów z ramienia IV i żadnego pacjenta z ramienia SC. AEs skutkujące zakończeniem stosowania atezolizumabu wystąpiły u 1,6% chorych z grupy ATEZO SC i 3,2% pacjentów z grupy ATEZO IV, a AEs prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku raportowano odpowiednio u 24,7% i 26,6% chorych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla żadnej z powyższych kategorii AEs. U pacjentów w grupie ATEZO SC raportujących reakcje w miejscu iniekcji nie stwierdzono czasowego wstrzymania, zakończenia lub opóźnienia podania leku, co wskazuje, że iniekcje SC były dobrze tolerowane.

W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 9,5 miesiąca, obserwowany profil bezpieczeństwa był zgodny z prezentowanym w pierwszej analizie. Dla większości kategorii zdarzeń niepożądanych nie od-

notowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Jedynie AEs o nasileniu 3-4 stopnia występowały statystycznie znamiennie rzadziej w grupie ATEZO SC niż ATEZO IV, 20,6% vs 31,5%, RR = 0,66 (95% CI: 0,46; 0,94), NNT = 10 (95% CI: 5; 84), p = 0,0208.

6 Atezolizumab roztwór do wstrzyknięć podskórnych (SC) vs roztwór do infuzji dożylnych (IV) – porównanie farmakokinetyki na podstawie badań rejestracyjnych

W niniejszym rozdziale starano się porównać profil PK atezolizumabu podskórnego z postacią dożylną tego leku we wnioskowanych wskazaniach. W badaniu *IMscin001* obecna była populacja chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, po niepowodzeniu terapii opartej na platynach (druga i dalsze linie leczenia), a więc bezpośrednio porównanie ATEZO SC z ATEZO IV dostępne było tylko dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań. W związku z tym podjęto próbę profilu farmakokinetyki PK formy podskórnej (na podstawie wyników badania *IMscin001*) z formą dożylną (porównanie w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności ze względu na różne podtypy raka płuca i linie leczenia nie jest zasadne) – z wynikami PK dostępnymi dla opublikowanych badań rejestracyjnych dla dożylnego atezolizumabu we wnioskowanych wskazaniach.

W dokumentach EPAR dla poszczególnych zarejestrowanych wskazań atezolizumabu dożylnego, m.in. dla których wnioskowane jest poszerzenie dostępu o formę podskórną atezolizumabu, dostępne są wyniki oceny farmakokinetycznej atezolizumabu w formie dożylnych. Dane pochodzą od pacjentów z badań rejestracyjnych dla ATEZO IV. W niniejszym rozdziale ograniczono dane z badań prowadzonych w populacjach, które mają wskazanie w raku płuca dostępne w Polsce:

1. Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, w monoterapii:
 - badanie RCT *IMpower010* [NCT02486718], bezpośrednio porównujące ATEZO IV + BSC vs BSC;
2. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii:
 - badanie RCT *IMpower110* [NCT02409342], bezpośrednio porównujące ATEZO IV vs CTH;
3. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, w monoterapii:
 - badania RCT *OAK* [NCT02008227] i *POPLAR* [NCT01903993], bezpośrednio porównujące ATEZO IV vs DOC,
4. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej i kolejnej linii, w monoterapii:
 - badanie bez randomizacji *BIRCH* [NCT02031458], oceniające ATEZO IV;

5. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd), w leczeniu 1-szego rzutu, u dorosłych pacjentów, w chorobie rozległej (ES-SCLC, z ang. *extensive-stage small cell lung cancer*);

- badanie RCT *IMpower133* [NCT02763579], bezpośrednio porównujące ATEZO IV + CTH (karboplatyna z etopozydem) vs PBO + CTH (karboplatyna z etopozydem).

W związku z wykorzystaniem w zestawieniu wyników PK powyższych badań poniżej skrótowo przedstawiono metodykę wymienionych powyżej badań. Pełny opis metodyki powyższych badań zamieszczono w załączniku (rozdziały 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7).

Tabela 24. Metodyka badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: *IMscin001, IMpower010, IMpower110, OAK, POPLAR, BIRCH, IMpower133*.

Wskazanie	NDRP 2+L ³	NDRP adj ¹	NDRP 1L ²	NDRP 2+L ³	NDRP 1L i 2+L ^{2,3}	DRP 1L ⁴	
Badanie	<i>IMscin001</i> cz. 2 [NCT03735121]	<i>IMpower010</i> [NCT02486718]	<i>IMpower110</i> [NCT02409342]	<i>OAK</i> [NCT02008227]	<i>POPLAR</i> [NCT01903993]	<i>BIRCH</i> [NCT02031458]	<i>IMpower133</i> [NCT02763579]
Interwencja	ATEZO SC 1875 mg Q3W; ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3Wv	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W + CTH
Hipoteza badawcza	<i>noninferiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	badanie bez grupy kontrolnej	<i>superiority</i>
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IID	IIA
Punktacja Jadad	3 (R2;B0;W1)	3 (R2;B0;W1)	3 (R2;B0;W1)	3 (R2;B0;W1)	3 (R2;B0;W1)	NICE: 6/8	5 (R2;B2;W1)
Okres obserwacji (mediana)	9,5 mies. ⁵	ITT: 32,2 mies. (95% CI: 27,5; 38,4) ⁶	30,0 (zakres: 0-52) ⁷	21 mies. ⁸	ATEZO IV: 14,8 mies. (zakres: 0,2+ do 19,6) DOC: 15,7 mies. (zakres: 0,1 do 18,7) ⁹	≥12 mies. ¹⁰	13,9 mies. ¹¹
Ocena mocy badania	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie dotyczy	Tak
Liczebność grup (ITT)	ATEZO SC: 247 ATEZO IV: 124	ATEZO IV: 507 BSC: 498	ATEZO IV: 285 CTH: 287	ATEZO IV: 613 DOC: 612	ATEZO IV: 144 DOC: 143	667 ¹²	ATEZO IV + CTH: 201 CTH: 202
Ocena PK (ATEZO)	ATEZO SC: 247 ATEZO IV: 122	ATEZO IV: 493	ATEZO IV: 283	ATEZO IV: 596	ATEZO IV: 140	ATEZO IV: 652	ATEZO IV + CTH: 192
Liczba ośrodków	89 (wg <i>clinicaltrials.gov</i>)	227 w 22 krajach (w tym w Polsce)	144 w 19 krajach (w tym 5 w Polsce)	194 (31 krajów, w tym Polska)	61 (13 krajów)	106 (19 krajów)	106 (21 krajów, w tym Polska)
Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd	F. Hoffmann-La Roche/Genentech	F. Hoffmann-La Roche/Genentech	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Genentech, Inc.	F Hoffmann-La Roche/Genentech Inc.	Genentech Inc.	F. Hoffmann-La Roche/Genentech

1 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, w monoterapii;

2 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii;

- 3 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, w monoterapii;
- 4 Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej, w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd);
- 5 Część 2 badania: mediana okresu obserwacji dla uaktualnionej daty odcięcia danych: 16.01.2023.; dla wcześniejszej daty odcięcia danych (26.04.2022) mediana FU wyniosła 4,7 mies. (zakres: 0,1-16,7);
- 6 dane z datą odcięcia danych 21 stycznia 2021 r.;
- 7 dane z datą odcięcia danych 7 lutego 2020 r.;
- 8 dane z datą odcięcia danych 7.07.2016 r.;
- 9 dane z datą odcięcia danych 8.05.2015 r.;
- 10 dane z datą odcięcia danych 01.12.2015 r.;
- 11 dane z datą odcięcia danych 24 kwietnia 2018 r.;
- 12 do badania włączono zarówno chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, a także po jednej oraz po ≥ 2 liniach chemioterapii platynowej (na tej podstawie wyróżniono 3 kohorty).

Wszystkie badania, z wyjątkiem *BIRCH*, były randomizowanymi próbami klinicznymi prowadzonymi w układzie grup równoległych. Spośród nich tylko w *IMpower133* utrzymywano podwójne zaślepienie stosowanych interwencji. W badaniach obecne były grupy kontrolne (w zależności od badania BSC lub CTH), jednak na potrzeby niniejszego zestawienia wykorzystano jedynie dane z grup atezolizumabu dożylnego. Z kolei badanie *BIRCH* było prospektywną, jednoramienną próbą eksperymentalną II fazy.

Wszystkie badania były dużymi (ponad sto do ponad 600 uczestników w grupie atezolizumabu), wielośrodkowymi, międzynarodowymi badaniami klinicznymi, finansowanymi przez firmę F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Populacje włączone do poszczególnych badań dotyczyły różnych typów histologicznych raka płuca – w do większości badań włączano chorych na NDRP, a w badaniu *IMpower133* włączano chorych na DRP. Ponadto w przypadku NDRP, w badaniach oceniano leczenie atezolizumabem na różnych etapach choroby – we wczesnym stadium w leczeniu adiuwantowym, w leczeniu pierwszej linii oraz w leczeniu od drugiej linii. Z tego względu jedynie porównanie farmakokinetyki jest zasadne, gdyż jest mało prawdopodobne, by rodzaj nowotworu mocno wpływał na farmakokinetykę leku. Zrezygnowano z porównania skuteczności leczenia atezolizumabu SC z IV w populacjach na różnych etapach leczenia raka płuca i różnych typach histologicznych, ponieważ skuteczność takiej terapii będzie się różniła w zależności od typu raka i etapu zaawansowania choroby.

Poniżej przedstawiono najważniejsze kryteria włączenia do analizowanych badań, dotyczące charakterystyki raka płuca.

Tabela 25. Najważniejsze kryteria selekcji do badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.

NDRP 2+L ³	NDRP adj ¹	NDRP 1L ²	NDRP 2+L ³	NDRP 1L i 2+L ^{2,3}	DRP 1L ⁴	
<i>IMscin001</i> cz. 2 [NCT03735121]	<i>IMpower010</i> [NCT02486718]	<i>IMpower110</i> [NCT02409342]	<i>OAK</i> [NCT02008227]	<i>POPLAR</i> [NCT01903993]	<i>BIRCH</i> [NCT02031458]	<i>IMpower133</i> [NCT02763579]
<ul style="list-style-type: none"> NDRP miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (IIB nie kwalifikujący się do radykalnej chemioRTH do stadium IV wg klasyfikacji TNM 8 edycji) Dopuszczano pacjentów z ekspresją PD-L1, ale wykluczano osoby z dodatnią ekspresją PD-L1, u których przeprowadzono już badania z zamiarem leczenia pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> NDRP z zaawansowaniem wg klasyfikacji TNM 7 edycji: IB (guzy ≥ 4 cm)-IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) Po całkowitej resekcji NDRP w okresie 6-12 tyg. Po całkowitej resekcji węzłów chłonnych śródpiersia 	<ul style="list-style-type: none"> NDRP w IV stadium, niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy Ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca $\geq 1\%$ ekspresji na TC i $\geq 1\%$ IC), określona za pomocą IHC Brak mutacji genu EGFR i reanżacji ALK 	<ul style="list-style-type: none"> NDRP miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (stadium IIB niekwalifikujący się do radykalnej chemioRTH, w stadium IV lub z nawrotem choroby) Dopuszczano chorych z ekspresją PD-L1 	<ul style="list-style-type: none"> NDRP miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (stadium IIB, IV lub nawrót) Dopuszczano chorych z ekspresją PD-L1 	<ul style="list-style-type: none"> DRP w stadium rozległym (ocena stopnia zaawansowania wg kryteriów VALG) 	
<ul style="list-style-type: none"> PD w trakcie lub po CTH platynami miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP lub nawrót choroby w ciągu 6 mies. od neo-/adiuwantowego leczenia platynami W przypadku pacjentów z mutacją w genie EGFR lub fuzją w genie ALK – wymagana PD lub nietolerancja ozymertynibem pierwszego rzutu lub innymi EGFR TKI trzeciej generacji lub inhibitorem ALK Brak stos. wcześniej immunoterapii przeciwnowotworowej Brak leczenia agonistami CD137 lub terapią blokującą punkty kontrolne 	<ul style="list-style-type: none"> Kwalifikacja do otrzymania CTH opartego na cisplatynie Brak stos. wcześniej CTH systemowej Brak HTH i RTH w leczeniu nowotworu w ciągu 5 lat 	<ul style="list-style-type: none"> Brak wcześniejszego leczenia NDRP w stadium IV W przypadku stos. neo-/adiuwantowej CTH, RTH lub chemioRTH z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów musiało upłynąć ≥ 6 mies. od ostatniego cyklu terapii Brak stos. wcześniej terapii przeciwnowotworowej, w tym HTH w ciągu poprzednich 3 tyg. Brak leczenia agonistami CD137 lub lekami blokującymi punkty kontrolne układu odpornościowego czy przeciwciałami terapeutycznymi anty PD-1 i anty-PD-L1 	<ul style="list-style-type: none"> PD w trakcie lub po CTH platynami zaawansowanego miejscowo, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP lub nawrót choroby w ciągu 6 mies. od neo-/adiuwantowego leczenia platynami W przypadku pacjentów z mutacją w genie EGFR lub fuzją w genie ALK – wymagana także PD w trakcie lub po leczeniu, odpowiednio, inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR lub inhibitorem ALK Brak leczenia docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1 	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z mutacją w genie EGFR lub fuzją w genie ALK – wymagana PD lub nietolerancja na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR lub ALK Brak leczenia agonistami CD137 lub inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (leki aktywujące cytotoksyczne limfocyty T typu 4 dopuszczone pod warunkiem jeśli zakończone ≥ 6 tyg. przed rozpoczęciem badania) 	<ul style="list-style-type: none"> Brak wcześniejszego leczenia systemowego DRP w stadium rozległym Dozwolone wcześniejsze leczenie chemioRTH stadium ograniczonego, jeśli prowadzone z intencją wyleczenia, pod warunkiem że od ostatniego cyklu do rozpoznania stadium rozległego upłynęło ≥ 6 mies. 	

NDRP 2+L ³	NDRP adj ¹	NDRP 1L ²	NDRP 2+L ³		NDRP 1L i 2+L ^{2,3}	DRP 1L ⁴
<i>IMscin001</i> cz. 2 [NCT03735121]	<i>IMpower010</i> [NCT02486718]	<i>IMpower110</i> [NCT02409342]	<i>OAK</i> [NCT02008227]	<i>POPLAR</i> [NCT01903993]	<i>BIRCH</i> [NCT02031458]	<i>IMpower133</i> [NCT02763579]

układu immunologicznego, w tym przeciwciałami terapeutycznymi anty-TIGIT, anty-PD-1 i anty-PD-L1

• Chor. mierzalna wg RECIST	• Status ECOG: 0-1	• Chor. mierzalna wg RECIST	• Chor. mierzalna wg RECIST	• Chor. mierzalna wg RECIST	• Chor. mierzalna wg RECIST	• Chor. mierzalna wg RECIST
• Status ECOG: 0-1		• Status ECOG: 0-1	• Status ECOG: 0-1	• Status ECOG: 0-1	• Status ECOG: 0-1	• Status ECOG: 0-1

- 1 Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, w monoterapii;
- 2 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii;
- 3 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, w monoterapii;
- 4 Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej, w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd);

Rozpatrywane badania oceniały stosunkowo duże liczbowo populacje – atezolizumab podskórny otrzymywało 247 chorych, a atezolizumab dożylny od 124 do 659 pacjentów. Liczebności te (ITT) w znacznym stopniu pokrywały się z liczebnością populacji, dla których wykonano analizę PK, więc można stwierdzić, że poniższa charakterystyka odpowiada również populacji PK. We wszystkich badaniach analizy PK wykonywane były w przybliżeniu w całej włączonej populacji, bez względu na obecność ekspresji PD-L1, ponieważ nie ma ona wpływu na farmakokinetykę leku w organizmie. W badaniach uczestniczyli chorzy w podobnym wieku, mediany wieku w zależności od badania wynosiły 63 do 66 lat. Również odsetek pacjentów płci męskiej był podobny, wynosił około sześćdziesiąt kilka do siedemdziesięciu kilku procent (w badaniu bez randomizacji *BIRCH* był nieco niższy, 59%). Większość chorych miała status sprawności oceniony na 1, od 64% do 77% pacjentów. Jedynie w badaniu oceniającym chorych we wczesnym stadium NDRP, na etapie leczenia adiuwantowego, większość populacji (54%) miała status ECOG równy 0, co nie dziwi. Pozostałe charakterystyki były dość zależne od rozpatrywanego wskazania (wcześniejsze leczenie, obecność mutacji, czy też ekspresji PD-L1), stąd różniły się między badaniami. Co również potwierdza zasadność nie wykonywania porównania skuteczności terapii atezolizumabem pomiędzy różnymi badaniami. W tabeli poniżej zaprezentowano charakterystyki wyjściowe włączonej populacji w poszczególnych badaniach.

Tabela 26. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.

Wskazanie		NDRP 2+L ³		NDRP adj ¹	NDRP 1L ²	NDRP 2+L ³		NDRP 1L i 2+L ^{2,3}	DRP 1L ⁴
Badanie		<i>IMscin001</i> cz. 2		<i>IMpower010</i>	<i>IMpower110</i>	<i>OAK</i>	<i>POPLAR</i>	<i>BIRCH</i>	<i>IMpower133</i>
Interwencja		ATEZO SC 1875 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W + CTH
N	ITT	247	124	507	277	425	144	659	201
	PK	247	122	493	283	596	140	652	192
Wiek, mediana (zakres) [lata]		63,0 (27-85)	66,0 (42-85)	62 (33-83)	64 (30-81)	63 (33-82)	64 (34-85)	64 (28-88)	64 (28-90)
Mężczyźni, n (%)		175 (71%)	82 (66%)	337 (66%)	196 (70,8%)	261 (61%)	259 (61%)	389 (59%)	129 (64,2%)
ECOG	0	67 (27%)	28 (23%)	273 (54%)	97 (35,0%)	155 (36%)	46 (32%)	bd.	73 (36,3%)
	1	180 (73%)	96 (77%)	232 (46%)	180 (65,0%)	270 (64%)	96 (68%)	422 (64%)	128 (63,7%)
	2	0	0	2 (<1%)	0	0	0	bd.	bd.
Typ histologiczny NDRP	Niepłaskonabłonkowy	165 (67%)	76 (61%)	179 (35%)	192 (69,3%)			474 (72%)	
	Płaskonabłonkowy	82 (33%)	48 (39%)	328 (65%)	85 (30,7%)	bd.	bd.	bd.	Nie dotyczy
Stadium nowotworu	IA	4 (2%)	2 (2%)						
	IB	3 (1%)	3 (2%)	65 (13%)					
	IIA	3 (1%)	2 (2%)	147 (29%)					
	IIB	9 (4%)	6 (5%)	90 (18%)					
	IIIA	32 (13%)	10 (8%)	205 (40%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	IIIB	25 (10%)	14 (11%)						
	IIIC	9 (4%)	5 (4%)						
	IVA	92 (37%)	52 (42%)						
	IVB	70 (28%)	30 (24%)						
Status choroby	Wznowa miejscowa	4 (2%)	0 (0%)						
	Miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny	8 (3%)	10 (8%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Przerzutowy	235 (95%)	114 (92%)						
Liczba wcześniejszych terapii	1	200 (81%)	97 (78%)			320 (75%)	93 (65%)		
	2	41 (17%)	21 (17%)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	105 (25%)	51 (35%)	bd.	Nie dotyczy
	3	6 (2%)	5 (4%)			bd.	bd.		
	4	0 (0%)	1 (<1%)						
Status mutacji genu <i>EGFR</i>	Dodatni	11 (4%)	8 (6%)	53 (10%)	Wykluczano chorych z mutacją	42 (10%)	10 (7%)	45/543 (8%)	Nie dotyczy
	Ujemny	198 (80%)	95 (77%)	261 (52%)		318 (75%)	72 (50%)	bd.	

Wskazanie	NDRP 2+L ³		NDRP adj ¹	NDRP 1L ²	NDRP 2+L ³		NDRP 1L i 2+L ^{2,3}	DRP 1L ⁴
Badanie	IMscin001 cz. 2		IMpower010	IMpower110	OAK	POPLAR	BIRCH	IMpower133
Interwencja	ATEZO SC 1875 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W + CTH
Nieemożliwy do oceny	2 (<1%)	2 (2%)	0		0	0		
Nie wykonano oceny	33 (13%)	16 (13%)	0		0	0		
Nieznany	3 (1%)	3 (2%)	193 (38%)		65 (15%)	61 (42%)		
Dodatni	4 (2%)	2 (2%)	15 (3%)		2 (<1%)	0 (0%)	9/376 (2%)	
Ujemny	196 (79%)	100 (81%)	280 (55%)		223 (52%)	61 (42%)		
Status rearanżacji genu <i>EML4-ALK</i>	Nieemożliwy do oceny	3 (1%)	3 (2%)	0	Wykluczano chorych z rearanżacją	0	0	Nie dotyczy
	Nie wykonano oceny	44 (18%)	19 (15%)	0		0	0	bd.
	Nieznany		212 (42%)		200 (47%)	83 (58%)		
	Oceniony	218 (88%)	115 (93%)		bd.	bd.		
	TC0 i IC0	121 (49%)	78 (63%)		180 (42%)	51 (35%)		
	TC1/2/3 lub IC1/2/3	97 (39%)	37 (30%)	bd.	bd.	241 (57)	93 (65%)	bd.
Poziom ekspresji PD-L1 w teście SP142 IHC	TC2/3 lub IC2/3	38 (15%)	14 (11%)		129 (30)	50 (35%)		Nie dotyczy
	TC3 lub IC3	13 (5%)	3 (2%)		107 (38,6%) [^]	72 (17%)	24 (17%)	303 (46%)
	TC0/1 i IC0/1			231 (46%)				
	TC0/1 i IC2/3	bd.	bd.	146 (29%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	TC2/3 i jakiegokolwiek IC			130 (26%)				

[^] Liczba chorych z wysoką ekspresją PD-L1 w grupie ATEZO.

- 1 Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, w monoterapii;
- 2 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii;
- 3 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, w monoterapii;
- 4 Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej, w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd).

W badaniu *IMscin001* atezolizumab podskórny podawany był w dawce 1875 mg co 3 tygodnie (Q3W), w monoterapii, a cykl trwał 21 dni. Była to dawka odpowiadająca dawce atezolizumabu dożylnego wynoszącej 1200 mg, podawanej również co 3 tygodnie (Q3W), w cyklu 21-dniowym. Takie dawkowanie atezolizumabu dożylnego obecne było we wszystkich rozpatrywanych badaniach. Leki podawane były w monoterapii, z wyjątkiem badania *IMpower133*, w którym chorych na DRP w fazie indukcji podawano ATEZO IV oraz chemioterapię (karboplatynę i etopozyd). W badaniach zmiana interwencji na przeciwną

(*crossover*) była zabroniona. Jednakowe dawkowanie stosowanych leków, w dawkach SC i IV sobie odpowiadających, potwierdza zasadność przeprowadzonego porównania profilu farmakokinetyki formy podskórnej i dożylniej atezolizumabu. Opis stosowanej interwencji zawiera poniższa tabela.

Tabela 27. Opis interwencji stosowanych w badaniach prowadzonych w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.

NDRP 2+L ³	NDRP adj ¹	NDRP 1L ²	NDRP 2+L ³	NDRP 1L i 2+L ^{2,3}	DRP 1L ⁴	
<i>IMscin001</i> cz. 2	<i>IMpower010</i>	<i>IMpower110</i>	<i>OAK</i>	<i>POPLAR</i>	<i>BIRCH</i>	<i>IMpower133</i>
<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO SC: podawany podskórnie (SC), w dawce 1875 mg co 3 tygodnie (Q3W), w monoterapii (cykl 21 dni) • ATEZO IV: podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii (cykl 21 dni) 	<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO IV: podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii (cykl 21 dni) 	<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO IV: podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii (cykl 21 dni) 	<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO IV: podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii (cykl 21 dni) 	<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO IV: podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii (cykl 21 dni) 	<ul style="list-style-type: none"> • ATEZO IV: podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii (cykl 21 dni) 	<p><u>Faza indukcji</u></p> <p>W 1. dniu każdego cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATEZO IV: podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii (cykl 21 dni) • karboplatyna do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC), w ciągu 30-60 minut • etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut <p>W dniach 2 i 3 każdego cyklu podawany był etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut.</p> <p><u>Faza podtrzymująca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tylko ATEZO IV: podawany jw.
Zamiana interwencji na przeciwną (<i>crossover</i>) zabroniona	Zamiana interwencji na przeciwną (<i>crossover</i>) zabroniona	Zamiana interwencji na przeciwną (<i>crossover</i>) zabroniona	Zamiana interwencji na przeciwną (<i>crossover</i>) zabroniona	Zamiana interwencji na przeciwną (<i>crossover</i>) zabroniona	Nie dotyczy (brak grupy kontrolnej)	Zamiana interwencji na przeciwną (<i>crossover</i>) zabroniona
1	Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, w monoterapii;					
2	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii;					
3	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, w monoterapii;					
4	Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej, w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd);					

Celem porównania wyników PK atezolizumabu SC z atezolizumabem IV, w poniższej tabeli zestawiono ze wyniki uzyskane w części 2 badania *IMscin001*, oceniającego atezolizumab SC i atezolizumab IV w leczeniu 2L NDRP, z dostępnymi wynikami PK dla atezolizumabu IV stosowanego w innych jednostkach chorobowych (tj. NDRP adj 1, NDRP 1L 2, NDRP 2L 3, DRP 1L), które również ujęte są we wniosku refundacyjnym dla ATEZO SC. Wyniki pochodzą z badań rejestracyjnych: *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*, opublikowane w dokumentach EPAR, *EPAR 2022*, *EPAR 2021*, *EPAR 2019*, *EPAR 2017* dla poszczególnych etapów leczenia chorych na raka płuca atezolizumabem dożylnym.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli. Przedstawiono średnie geometryczne wraz ze współczynnikami zmienności (w procentach) oraz wartości samodzielnie obliczonego stosunku średnich geometrycznych (GMR) dla ATEZO SC vs ATEZO IV dla wszystkich punktów końcowych, dla których możliwe było wykonanie obliczeń.

Należy zaznaczyć, że w badaniu *IMscin001* oceniano minimalne stężenie leku w 1. cyklu leczenia tuż przed podaniem dawki leku w 2. cyklu (C_{trough}), podczas gdy w badaniach rejestracyjnych dla atezolizumabu IV przedstawiono wartości stężenia minimalnego leku w 1. cyklu leczenia (C_{min}). C_{trough} i C_{min} to dwa różne parametry farmakokinetyczne, które są mierzone w różnych momentach po podaniu leku. C_{trough} to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone tuż przed kolejnym podaniem leku, natomiast C_{min} to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone w dowolnym momencie między kolejnymi podaniami leku. Mimo iż w teorii są to inne parametry, w praktyce można oczekiwać, iż stężenie leku będzie najmniejsze tuż przed podaniem kolejnej dawki leku, więc w praktyce można przyjąć że powyższe parametry będą sobie odpowiadały – na tej podstawie w niniejszym zestawieniu porównywano ze sobą wartości C_{trough} z badania *IMscin001* z wartościami C_{min} z pozostałych badań.

Tabela 28. Zestawienie wartości parametrów farmakokinetycznych w badaniu *IMscin001* z wartościami oszacowanymi w materiałach EMA dla pozostałych zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.

Wskazanie	NDRP 2+L ³		NDRP adj ¹	NDRP 1L ²	NDRP 2+L ³		NDRP 1L i 2+L ^{2,3}	DRP 1L ⁴
Badanie	<i>IMscin001</i> część 2 [NCT03735121]		<i>IMpower010</i> [NCT02486718]	<i>IMpower110</i> [NCT02409342]	<i>OAK</i> [NCT02008227]	<i>POPLAR</i> [NCT01903993]	<i>BIRCH</i> [NCT02031458]	<i>IMpower133</i> [NCT02763579]
Interwencja	ATEZO SC 1875 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV	ATEZO IV	ATEZO IV	ATEZO IV 1200 mg Q3W + CTH
Źródło danych	<i>Burotto 2023</i>		<i>EPAR 2022</i>	<i>EPAR 2021</i>	<i>EPAR 2021</i>	<i>EPAR 2021</i>	<i>EPAR 2021</i>	<i>EPAR 2021</i>
N	247	122	493	283	596	140	652	192
C _{max} w cyklu 1, GM (CV%) [µg/ml]	198 (42,6) N=205	445 (26,2) N=97	408 (20,5)	397,1 (18,8)	396 (22,8)	355 (17,9)	402 (20,6)	391 (19,5)
	[dane z <i>EPAR 2023</i>]							
C _{min} w cyklu 1, GM (CV%) [µg/ml]	C _{trough} w cyklu 1 89 (43) N=205	C _{trough} w cyklu 1 85 (33) N=97	89,7 (23,8)	72,9 (37,8)	74,6 (43,3)	63,1 (34,0)	77,6 (34,9)	76,7 (28,0)
GMR (90% CI)*	–	1,05 (0,88; 1,24)	0,99 (0,94; 1,04)*	1,22 (1,15; 1,30)*	1,19 (1,13; 1,26)*	1,41 (1,32; 1,51)*	1,15 (1,09; 1,21)*	1,16 (1,10; 1,23)*
AUC _{0-21 d} w cyklu 1, GM (CV%) [µg·d/ml]	2907 (32)	3328 (20)	3280 (18,5)	2912 (21,6)	2978 (26,1)	2599 (20,5)	3039 (22,0)	2958 (19,6)
GMR (90% CI)*	–	0,87 (0,83; 0,92)	0,89 (0,86; 0,92)*	1,00 (0,96; 1,04)*	0,98 (0,94; 1,01)*	1,12 (1,07; 1,17)*	0,96 (0,92; 0,99)*	0,98 (0,94; 1,02)*
t _{1/2} beta, GM (CV%) [dni]	W <i>EPAR 2023</i> podano, że mediany były podobne w grupach SC i IV i wynosiły od 20,0 do 22,3 dni		26,9 (22,0)	21,6 (35,3)	22,2 (8,02)	19,8 (7,06)	21,5 (7,72)	21,9 (5,0)
Pomiar SS			Po 10 dawkach leku	W 10 cyklu				
C _{max, SS} , GM (CV%) [µg/ml]	bd.	bd.	640 (23,3)	563 (23,9)	570 (27,9)	492 (22,7)	582 (24,9)	561 (23,6)

Wskazanie	NDRP 2+L ³		NDRP adj ¹	NDRP 1L ²	NDRP 2+L ³		NDRP 1L i 2+L ^{2,3}	DRP 1L ⁴
Badanie	IMscin001 część 2 [NCT03735121]		IMpower010 [NCT02486718]	IMpower110 [NCT02409342]	OAK [NCT02008227]	POPLAR [NCT01903993]	BIRCH [NCT02031458]	IMpower133 [NCT02763579]
Interwencja	ATEZO SC 1875 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV 1200 mg Q3W	ATEZO IV	ATEZO IV	ATEZO IV	ATEZO IV 1200 mg Q3W + CTH
$C_{min, SS}$, GM (CV%) [μ g/ml]	$C_{trough, ss}$ 205 (46%)	$C_{trough, ss}$ 179 (36%)	226 (36,4)	153 (61,1)	162 (61,2)	129 (54,6)	170 (51,8)	165 (41,1)
GMR (90% CI)*	–	1,15 (1,07; 1,23)	0,91 (0,86; 0,96)*	1,34 (1,25; 1,44)*	1,27 (1,19; 1,34)*	1,59 (1,46; 1,73)*	1,21 (1,14; 1,27)*	1,24 (1,16; 1,33)*
AUC_{SS} , GM (CV%) [μ g·d/ml]	6163 (40%)	6107 (26%)	6980 (28,6)	5384 (38,2)	5573 (38,7)	4636 (35,4)	5770 (35,4)	5556 (30,6)
GMR (90% CI)*	–	1,01 (0,95; 1,07)	0,88 (0,84; 0,92)*	1,14 (1,08; 1,21)*	1,11 (1,05; 1,16)*	1,33 (1,25; 1,42)*	1,07 (1,02; 1,12)*	1,11 (1,05; 1,17)*
Współczynnik akumulacji <i>post-hoc</i>	W EPAR 2023 podano, że mediany były podobne w grupach SC i IV i wynosiły od 1,2 do 4,1		2,13 (14,5)	1,85 (19,8)	1,87 (21,2)	1,78 (19,1)	1,90 (17,9)	1,87 (14,1)

1 Niedrobnokomórkowy raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, w monoterapii;

2 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii;

3 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, w monoterapii;

4 Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej, w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd);

$t_{1/2}$ beta – końcowy czas półtrwania na podstawie szacunków parametrów *post-hoc*;

CV% – współczynnik wariancji wyrażony w procentach;

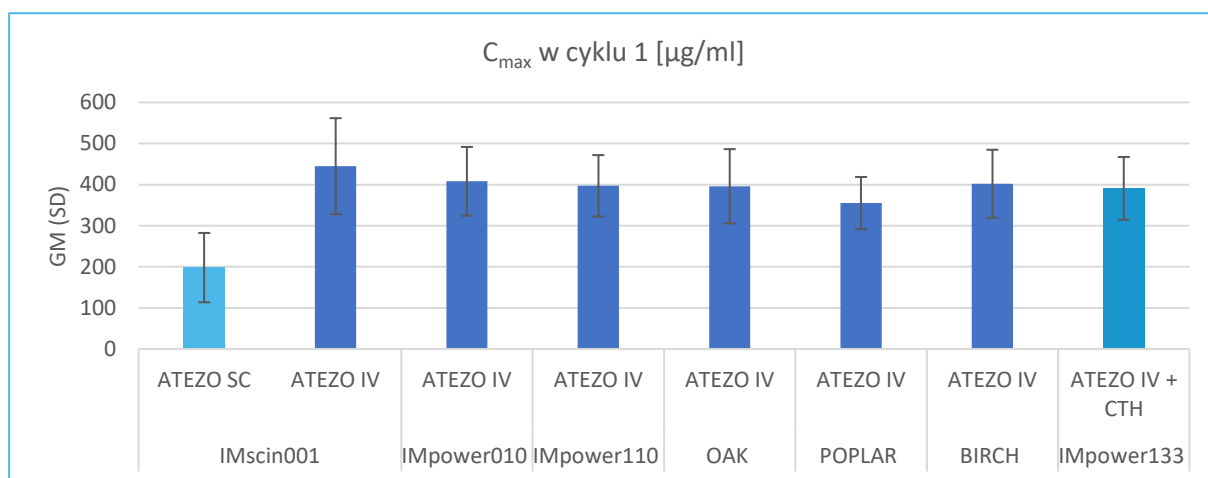
GM – średnia geometryczna;

GMR – stosunek średnich geometrycznych w grupach ATEZO SC i ATEZO IV; obliczenia własne tego parametru z 90% CI, stosunek średnich geometrycznych obliczano na skali logarytmicznej, przyjmując że błąd standardowy dla logarytmu średniej geometrycznej w danej grupie wynosił pierwiastek z logarytmu naturalnego współczynnika zmienności podniesionego do kwadratu i powiększonego o 1 [$SD \ln(\text{średnia}) = \text{pierwiastek}(\ln((CV\%/100)^2+1))$]

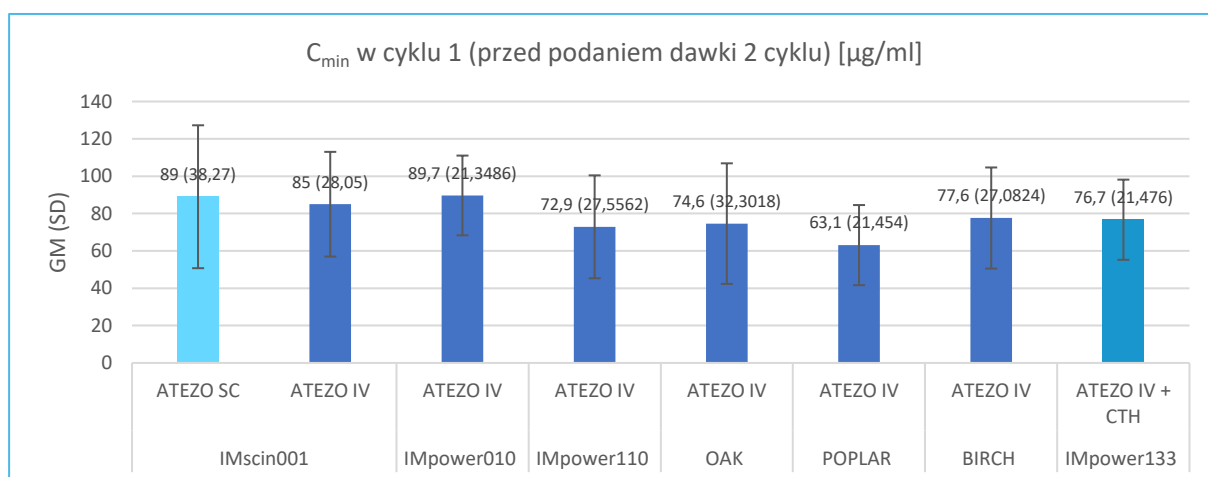
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jak zaznaczono w *EPAR 2021*, zarówno oszacowane wartości wskaźników PK oceniane w cyklu 1, jak i w stanie równowagi, były podobne w innych badaniach z zastosowaniem atezolizumabu w monoterapii co 3 tygodnie u chorych na NDRP w pierwszej jak i drugiej linii, a także u chorych na DRP. Wartości obserwowane w badaniu *IMscin001* mieściły się w zakresie wartości obserwowanych w pozostałych badaniach. Na tej podstawie można stwierdzić, że wyniki badania *IMscin001* były podobne do wyników pozostałych badań.

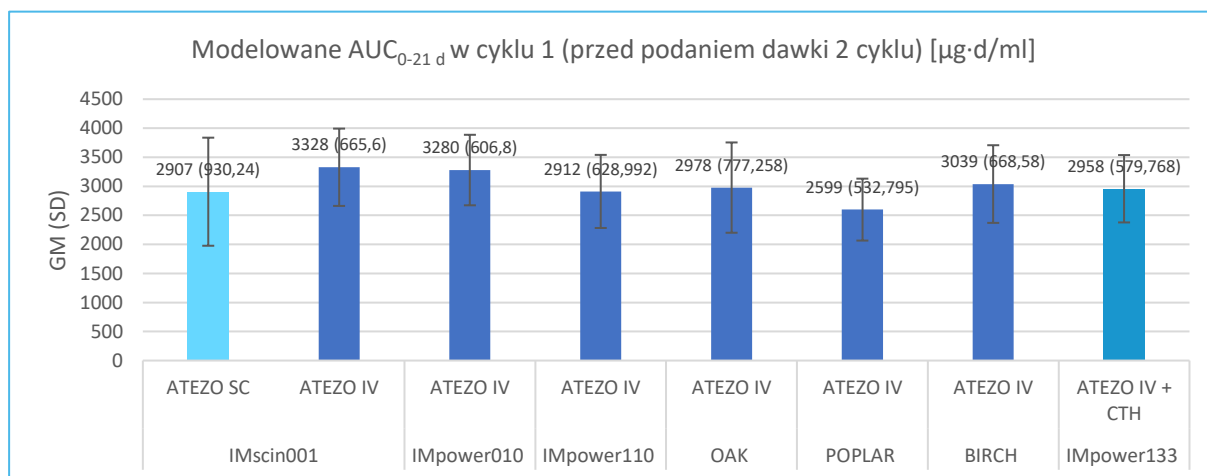
Wykres 17. C_{max} w cyklu 1 [$\mu\text{g/ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.



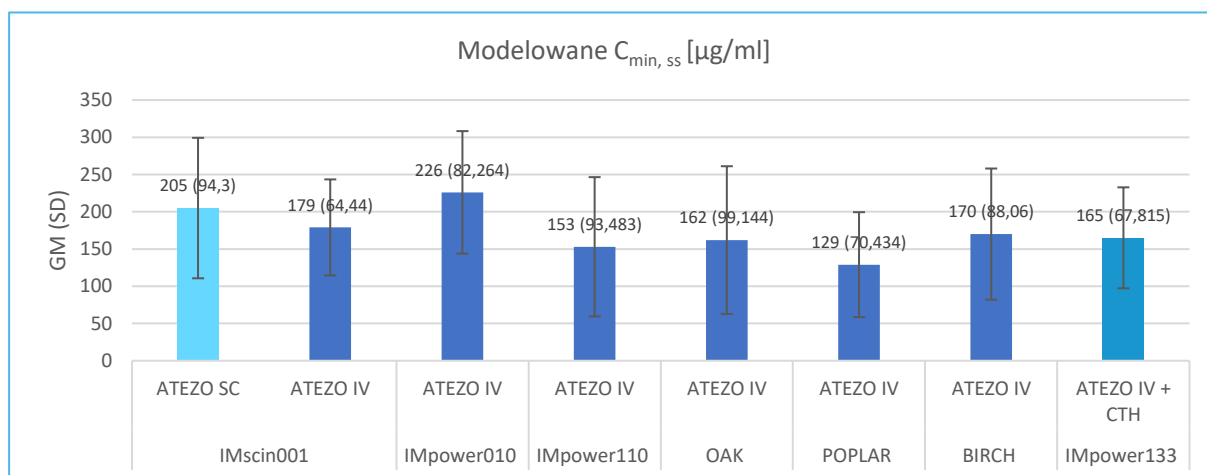
Wykres 18. C_{min} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g/ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.



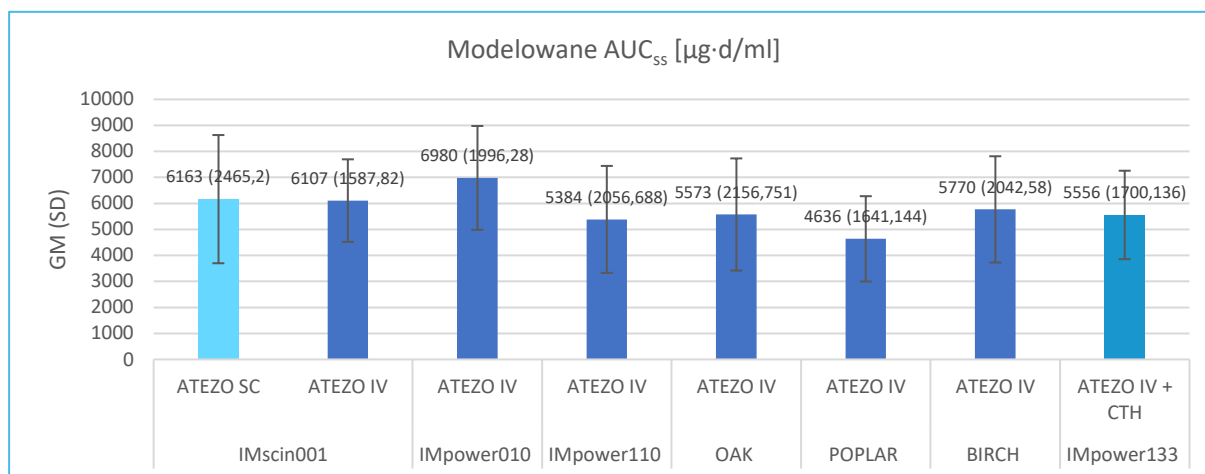
Wykres 19. Modelowane AUC_{0-21d} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.



Wykres 20. Modelowane $C_{\min,ss}$ [$\mu\text{g}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.



Wykres 21. Modelowane AUC_{ss} [$\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.

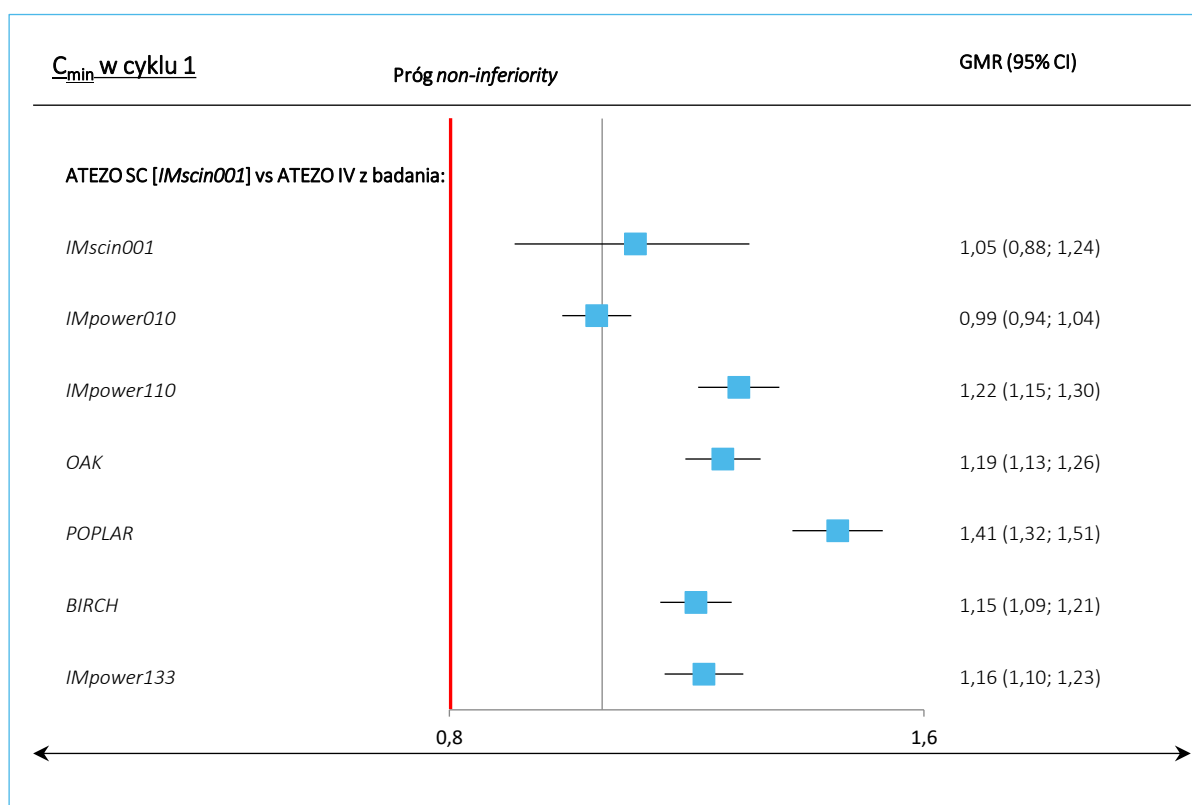


Na podstawie wyników PK dostępnych w badaniu *IMscin001* oraz zaprezentowanych w dokumentach EPAR dla badań rejestracyjnych ATEZO IV w rozpatrywanych w niniejszym raporcie wskazaniach obliczono stosunek średnich geometrycznych (GMR) w grupach ATEZO SC względem ATEZO IV. Obliczenia wykonano dla wszystkich dostępnych do porównania punktów końcowych PK, z wyjątkiem porównania C_{max} . C_{max} dla leków podawanych IV jest dużo wyższe i uzyskiwane w znacznie krótszym czasie niż dla leków podawanych SC. Różnice wynikają z tego, że w przypadku podania dożylnego wartość C_{max} jest duża i jest uzyskiwana bardzo szybko po infuzji, ponieważ nie jest konieczne wchłanianie i zminimalizowany jest wpływ dystrybucji i eliminacji, w przeciwieństwie do podania podskórnego, gdzie lek musi zostać wchłonięty przez tkankę, a szybkość wchłaniania z miejsca podskórnego jest wolniejsza niż po podaniu dożylnym, co prowadzi do opóźnienia C_{max} – z tego powodu porównanie tego parametru dla podania SC i IV nie jest zasadne.

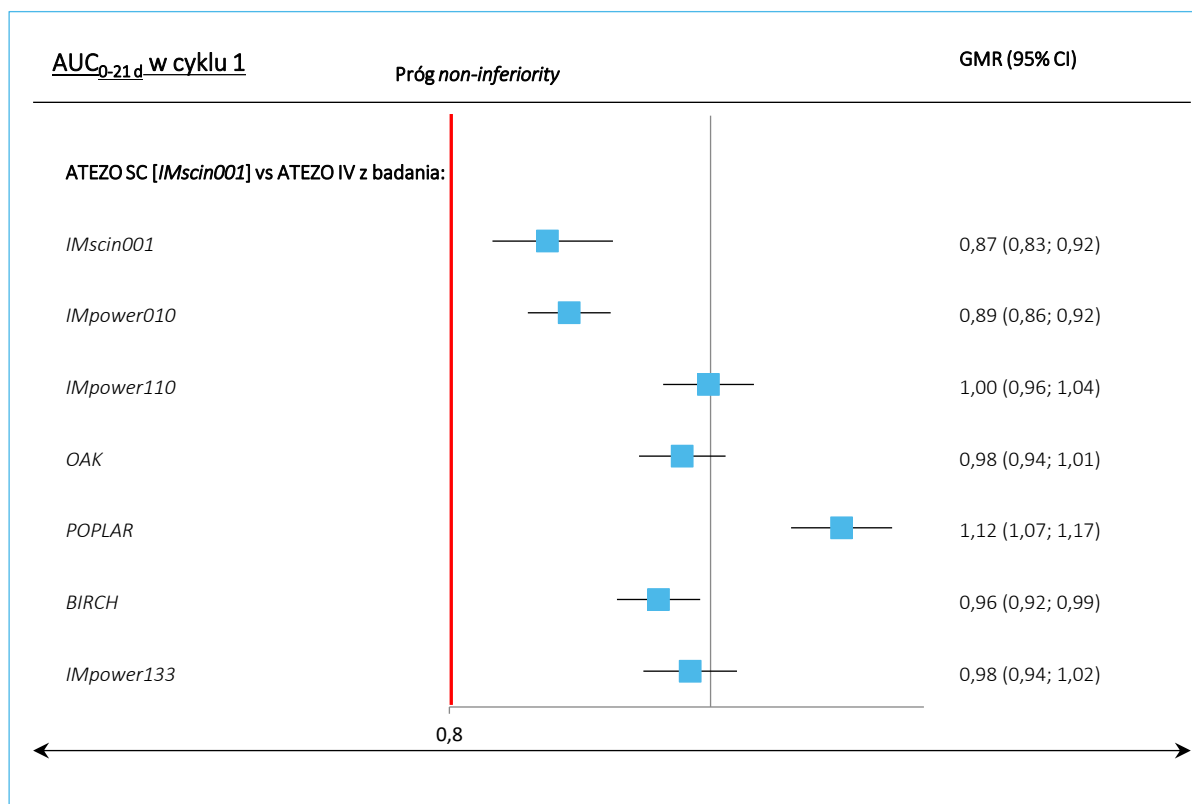
Obliczenia GMR wykonano z 90% CI (przedział ufności przyjęty przez autorów badania *IMscin001*). Stosunek średnich geometrycznych obliczano na skali logarytmicznej, przyjmując, że błąd standardowy dla logarytmu średniej geometrycznej w danej grupie wynosił pierwiastek z logarytmu naturalnego współczynnika zmienności podniesionego do kwadratu i powiększonego o 1 [$SD \ln(\text{średnia}) = \sqrt{\ln((CV\%/100)^2 + 1)}$). Uzyskane wyniki przedstawiono graficznie na poniższych wykresach (oraz w Tabeli 28), zaznaczając czerwoną poziomą linią próg *non-inferiority* przyjęty w oszacowaniu statystycznym badania *IMscin001*, wynoszący $\geq 0,8$ dla dolnego przedziału 90% CI (oszacowane wartości dolnego 90% CI dla GMR poszczególnych punktów końcowych PK porównania ATEZO SC vs ATEZO IV równe bądź większe niż 0,8 potwierdzają hipotezę *non-inferiority* postaci podskórnej względem dożylnego dla danego wskazania).

Jak widać na poniższych wykresach, we wszystkich analizowanych punktach końcowych – C_{\min} w cyklu 1 (przed podaniem dawki w drugim cyklu), modelowane $AUC_{0-21\text{ d}}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki w drugim cyklu), modelowane $C_{\min,ss}$ w stanie równowagi, modelowane AUC_{ss} w stanie równowagi – dolne przedziały ufności 90% CI dla GMR obliczonych dla porównania ATEZO SC vs ATEZO IV nie przekroczyły przyjętego progu *non-inferiority* wynoszącego 0,8. Na tej podstawie można wnioskować, że podskórna postać atezolizumabu jest nie gorsza niż postać dożylna tego leku w zakresie ocenianych punktów końcowych, we wszystkich rozpatrywanych wskazaniach rejestracyjnych leku, tj. na poszczególnych etapach leczenia NDRP oraz DRP.

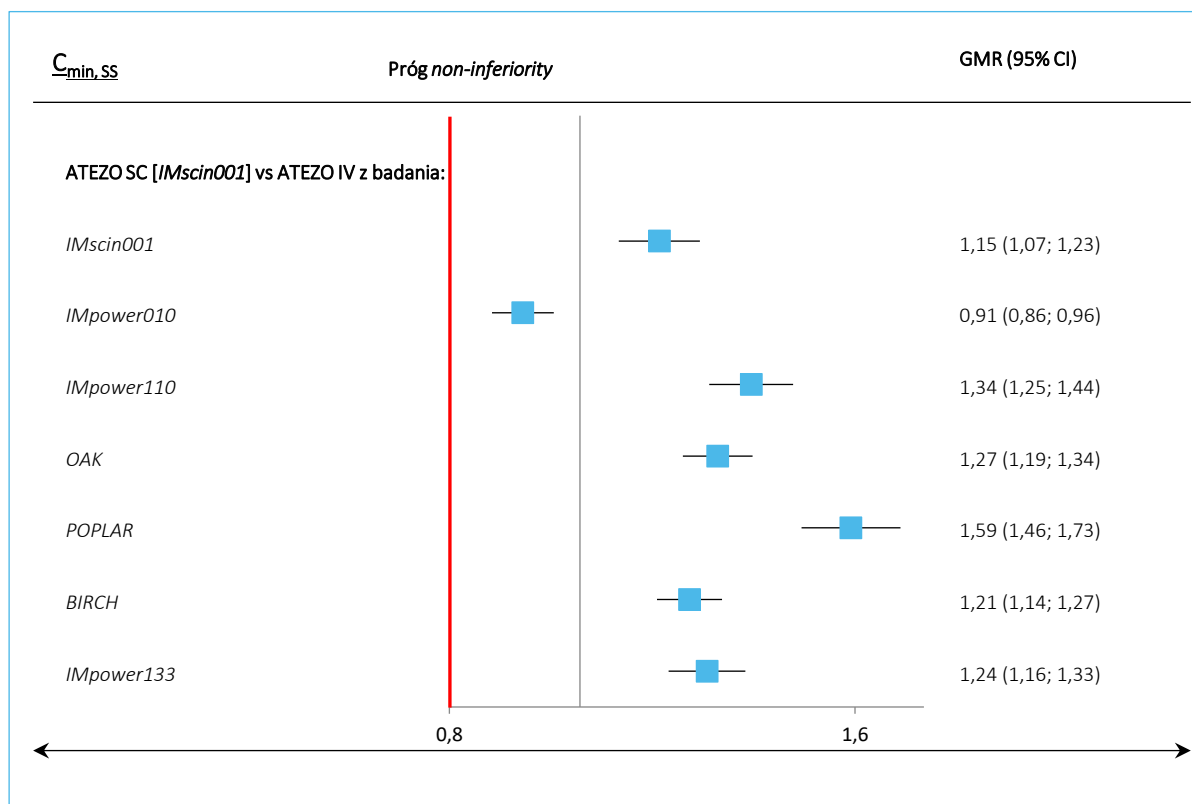
Wykres 22. Stosunek średnich geometrycznych dla parametru C_{\min} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g/ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.



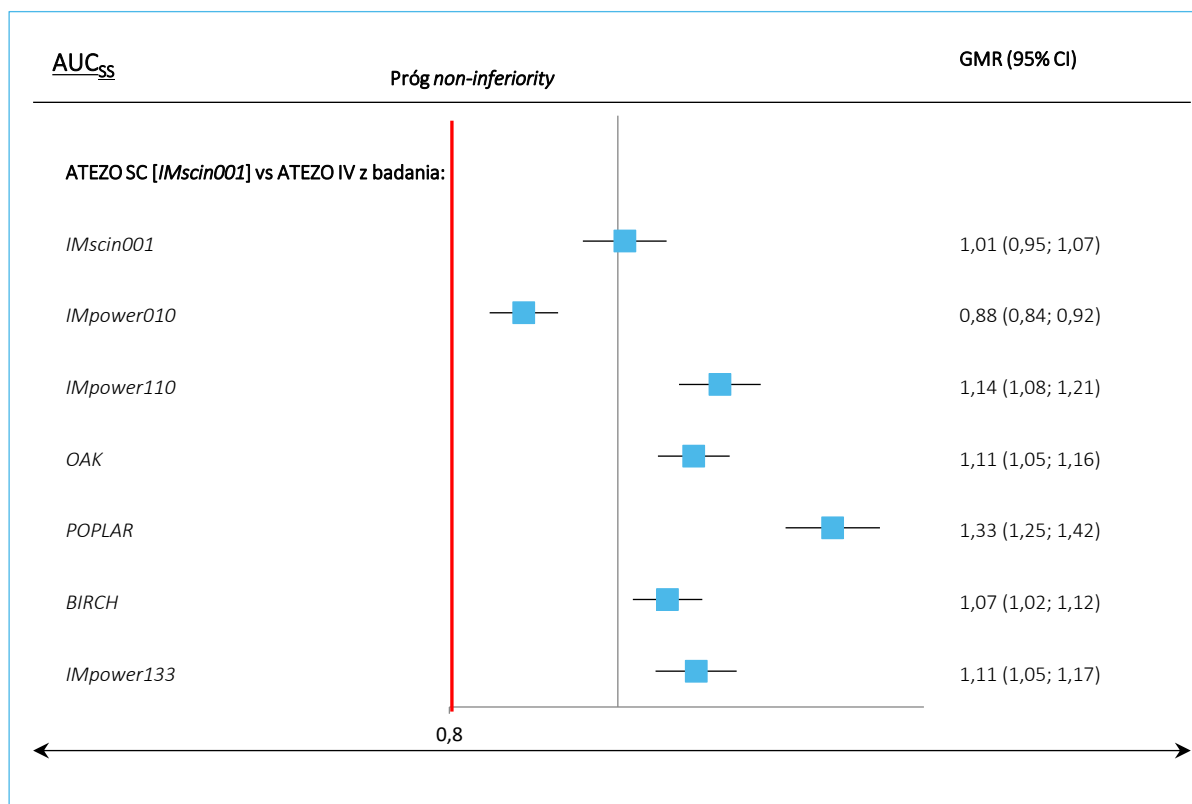
Wykres 23. Stosunek średnich geometrycznych dla parametru modelowane $AUC_{0-21\text{ d}}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.



Wykres 24. Stosunek średnich geometrycznych dla parametru modelowane $C_{min,ss}$ [$\mu\text{g/ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; ; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.



Wykres 25. Stosunek średnich geometrycznych dla parametru modelowane AUC_{SS} [$\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania *IMscin001*, *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*.



7 Dodatkowa ocena farmakokinetyki na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 22 lutego 2024 roku (*ChPL Tecentriq 2024*).

Właściwości farmakokinetyczne

Modelowane parametry ekspozycji na atezolizumab po podaniu podskórnym produktu leczniczego Tecentriq w dawce 1875 mg co 3 tygodnie i 1200 mg atezolizumabu po podaniu dożylnym w badaniu *IMscin001* przedstawiono w tabeli poniżej.

Wartość C_{trough} atezolizumabu w cyklu 1. (przed podaniem dawki w cyklu 2.) wykazała równoważność atezolizumabu w produkcie leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań i atezolizumabu podawanego dożylnie, ze średnim geometrycznym współczynnikiem (ang. *geometric mean ratio*, GMR) wynoszącym 1,05 (90% CI: 0,88; 1,24).

Modelowany GMR w cyklu 1. dla AUC od 0 do 21 dni (AUC_{0-21d}) wynosił 0,87 (90% CI: 0,83; 0,92).

Maksymalny współczynnik kumulacji ogólnoustrojowej po podaniu produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań w dawce 1875 mg co 3 tygodnie wynosi 2,2.

Modelowane wartości C_{trough} i AUC w stanie stacjonarnym były porównywalne dla produktu leczniczego Tecentriq podawanego podskórnym i atezolizumabu podawanego dożylnie (wyniki w tabeli poniżej). Analiza farmakokinetyczna wskazuje, że stan stacjonarny uzyskuje się po okresie 6 do 9 tygodni wielokrotnego dawkowania.

Tabela 29. Modelowane parametry ekspozycji na atezolizumab (średnia geometryczna z 5.-95. percentyla) po podaniu podskórnym lub dożylnym atezolizumabu.

Parametr	Produkt leczniczy Tecentriq podawany podskórnym	Atezolizumab podawany dożylnie
C_{trough} w stanie stacjonarnym ^a [µg/ml]	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC w stanie stacjonarnym ^a [µg/ml•dzień]	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

^a Modelowana ekspozycja przewidziana na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

Na podstawie populacyjnej analizy danych dotyczących farmakokinetyki w cyklu 1. pochodzących z randomizowanej części badania *IMscin001*, całkowita biodostępność wynosiła 61%, a współczynnik wchłaniania pierwszego rzędu (K_a) wynosił 0,37 (1/dobę).

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia atezolizumabu w surowicy (C_{max}) wynosiła 189 $\mu\text{g/ml}$ z medianą czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego w surowicy (T_{max}) wynoszącą 4,5 dnia.

Dystrybucja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmentie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.

Metabolizm

Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.

Eliminacja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.

Osoby w wieku podeszłym

Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki. Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu podawanego dożylnie, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku <65 lat (n=274), pacjentami w wieku 65–75 lat (n=152) i pacjentami w wieku >75 lat (n=46).

Nie zaobserwowano istotnej klinicznie różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu podawanego podskórnie u pacjentów w wieku <65 lat (n=138), pacjentów w wieku 65-75 lat (n=89) oraz pacjentów w wieku >75 lat (n=19).

Dzieci i młodzież

Wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskane w jednym wieloośrodkowym, otwartym badaniu wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) wskazują, że klirens i objętość dystrybucji atezolizumabu podawanego dożylnie były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu dożylnie co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszania się ekspozycji u dzieci i młodzieży wraz ze zmniejszaniem się masy ciała. Różnice te nie wiązały się ze zmniejszeniem stężenia atezolizumabu poniżej docelowej ekspozycji terapeutycznej. Dane dotyczące dzieci w wieku <2 lat są ograniczone, dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków.

Nie przeprowadzono dedykowanych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań w populacji dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu podawanego dożylnie u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. *estimated glomerular filtration rate* [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; n=116) zaburzeniami czynności nerek

w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu podawanego podskórnie u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60 do 89 ml/min/1,73 m²; n=111) lub umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73m²; n=32) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m²; n=103).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu podawanego dożylnie lub podskórnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny \leq GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny $>1,0 \times$ do $1,5 \times$ GGN oraz dowolna wartość AspAT) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny $>1,5$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT \leq GGN). Brak dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT). Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Grupę roboczą ds. niewydolności narządowej przy Narodowym Instytucie Onkologii (ang. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) dotyczących zaburzeń czynności wątroby. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny $>3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznan.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 22 lutego 2024 roku (*ChPL Tecentriq 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 4 739 pacjentów z różnymi rodzajami guzów, którym podawano atezolizumab dożylnie i 247 pacjentów z NDRP, którym podawano atezolizumab podskórnie. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (29,9%), zmniejszony apetyt (20,0%), wysypka (20,0%), nudności (19,4%), biegunka (18,4%), gorączka (18,3%), kaszel (18,1%), bóle stawów (16,6%), duszność (16,4%), świąd (13,7%), osłabienie (12,9%), ból pleców (12,5%), wymioty (11,9%), zakażenia układu moczowego (11,1%) i ból głowy (10,5%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego dożylnie 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%).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa postaci do podawania dożylnego, z dodatkowym działaniem niepożądanym obejmującym reakcję w miejscu wstrzyknięcia (4,5% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej atezolizumab dożylnie).

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w Tabeli 3 (postać do podawania dożylnego i do podawania podskórnego) 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 30. Działania niepożądane u pacjentów leczonych atezolizumabem biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu (*ChPL Tecentriq 2024*).

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
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	limfohistiocytoza hemofagocytarna	Rzadko
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 ^j	Nadczynność tarczycy ^j	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 ^{an}	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 ^r , porażenie nerwu twarzowego, zapalenie rdzenia kręgowego	Porażenie nerwu twarzowego	Rzadko
Zaburzenia oka		
Zapalenie błony naczyniowej oka		Rzadko
Zaburzenia serca		
Zapalenie mięśnia sercowego ^s		Rzadko
Choroby osierdzia ^{ao}		Często
	Choroby osierdzia ^{ao}	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe		
	Nadciśnienie ^{ai}	Bardzo często

Atezolizumab w monoterapii	Atezolizumab w leczeniu skojarzonym	Kategoria częstości
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 , suchość w jamie ustnej	Zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku	Często
Zapalenie trzustki ^x		Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AIAT, zapalenie wątroby ^y	Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ^z , świąd	Wysypka ^z , 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, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{ap}		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 odmą, 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 przeciwarczycowych, 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 endokrynej, wytrzeszczu;
- ^k W tym zgłoszenia przypadków 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 hipomagnezemu, 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 mózgowodzeniowych, 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 wyłączzonego 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, rhabdmiolizy, 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 nercycowego, albuminurii;

- ^{ad} W tym zgłoszenia przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek o podłożu autoimmunologicznym, zapalenia nerek w przebiegu plamicy 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 kropelkowatej;
- ^{ao} W tym zgłoszenia zapalenia osierdzia, wysięku osierdziowego, tamponady serca i zaciskającego zapalenia osierdzia;
- ^{ap} Zgłoszone w badaniu poza zbiorczym zestawieniem danych (związane z podaniem podskórnym). Częstość jest oparta o ekspozycję na produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań w badaniu *IMscin001* i obejmuje zgłoszenia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bólu w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia i wysypki w miejscu wstrzyknięcia;

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 2,9% (138/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Odnotowano dwa przypadki zgonów na 138 pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,8 miesiąca (zakres: 1 dzień do 27,8+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 32 (0,7%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,7% (80/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,7% (81/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Dwóch z 81 pacjentów zmarło. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 1,9 miesiąca (zakres:

6 dni do 18,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,9 miesiąca (zakres: 1 dzień do 32,4,0+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 16 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,6% (27/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (59/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,9 miesiąca (zakres: 15 dni do 17,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 3 dni do 50,2+ miesiące; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 22 (0,5%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,6% (27/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 8,4% (400/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,2 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 miesiące (zakres: 22 dni do 11,8 miesiąca).

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 2,4% (114/4 739) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,76 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% (23/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 6,3 miesiąca (zakres: 3 dni do 21,4 mie-

sięcy). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,4% (19/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,1% (5/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 6,9 miesiąca (zakres: 24 dni do 13,7 miesiąca). Czterech (<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 karboplatiną. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 5,0 do 8,8 miesiąca). Dwóch pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

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

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,5% (26/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,4 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u <0,1% (3/4 739) pacjentów.

Cukrzyca wystąpiła u 2,0% (10/493) pacjentów z HCC otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z be-wacyzumabem. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 4,4 miesiąca (zakres: 1,2miesiąca 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 0,5% (22/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 16 dni (zakres: 1 dzień do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 24 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,3% (12/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab i ośmiu (0,2%) pacjentów zakończyło leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (6/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 18 dni do 24,5+ miesięcy; + 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% (3/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Porażenie nerwu twarzowego (niedowład twarzy) o podłożu immunologicznym

Niedowład twarzy wystąpił u <0,1% (1/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 29 dni. Czas trwania objawów wyniósł 1,1 miesiąca. Zdarzenie nie wymagało zastosowania kortykosteroidów ani nie prowadziło do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie rdzenia kręgowego wystąpiło u <0,1% (1/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 3 dni. Zdarzenie wymagało zastosowania kortykosteroidów, jednak nie prowadziło do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (1/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 1,2 miesiąca.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (37/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów

wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1 miesiąc (zakres: 3 dni do 40,4+ 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% (7/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (4/4 739) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 4 pacjentów otrzymujących leczenie adiuwantowe NDRP u jednego wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,4 miesiąca (zakres 1,5 do 4,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 15 dni (zakres 12 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Dwóch (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (11/4 739) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (0,1%) pacjentów. Pięciu (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,5% (25/4 739) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 12 dni do 11,5 miesięcy). Mediana czasu trwania wyniosła 3,2 miesiąca (zakres 9 dni do 51,1+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Siedmiu (0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,6% (30/4 739) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 30 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 4,8 miesiąca (zakres 3 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% (9/4 739) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby osierdzia o podłożu immunologicznym

Choroby osierdzia wystąpiły u 1,0% (48/4 739) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 6 dni do 17,5 miesiąca). Mediana czasu trwania objawów wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 1 dzień do 51,5+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). U 3 (<0,1%) pacjentów choroby osierdzia prowadziły do zakończenia leczenia produktem leczniczym Tecentriq. Choroby osierdzia wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiły u 0,1% (7/4 739) pacjentów.

Immunogenność

Postać do podawania podskórnego

W badaniu *IMscin001* częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych (ADA) wywołanych leczeniem produktem leczniczym Tecentriq w postaci do podawania podskórnego i postaci do podawania dożylnego była porównywalna (odpowiednio 19,5% [43/221] i 13,9% [15/108]) po upływie mediany czasu leczenia wynoszącej 2,8 miesiąca. Częstość występowania przeciwciał przeciw rHuPH20 u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Tecentriq w postaci do podawania podskórnego wynosiła 5,4% (12/224). Znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał przeciw rHuPH20 po leczeniu produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań nie jest znane.

Postać do podawania dożylnego

W wielu badaniach II i III fazy u 13,1% do 54,1% pacjentów doszło do powstania przeciwciał przeciwlękowych (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 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 ko-

rzyści 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.

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 (dożylnie lub podskórnie) 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 paklitaksemem.

W badaniach *IMpower150*, *IMpower133*, *IMpower110* oraz *IMscin001* dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego atezolizumabu w postaci podania podskórnego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). 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 bezpieczeństwa stosowanej interwencji z roku 2021. 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 zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, z ang. *Stevens Johnson syndrome*) oraz toksycznej nekrolicy 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 stosowania produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu SCAR po zastosowaniu innych immunostymulujących leków przeciwnowotworowych (URPL 2021). W komunikacie nie podano informacji o postaci leku, jednak ze względu na datę publikacji można założyć, że chodziło o formę podawaną dożylnie.

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, spadek apetytu, nudności, wymioty, kaszel, duszność, biegunka, wysypka, go-

rączka, 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 obrębie dłoni i stóp), nudności, niedokrwistość, neutropenia, łysienie, małopłytkowość, wysypka, zmęczenie, zaparcia, spadek apetytu i biegunka (EMA 2024).

Przejrano sprawozdania ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2024 dostępne na stronie EMA, poszukując komunikatów odnośnie bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq. Odnaleziono sprawozdanie ze spotkania z lutego 2018 r. informujące o zaktualizowaniu ChPL oraz RMP o ostrzeżenie o zapaleniu mięśnia sercowego oraz o uwzględnieniu niedokrwistości hemolitycznej jako istotne potencjalne ryzyko w RMP (PRAC 2018). W sprawozdaniu ze spotkania ze stycznia 2019 r. informowano o zgłoszeniu nowego sygnału dot. bezpieczeństwa produktu Tecentriq – reakcji anafilaktycznej (PRAC 2019). Z kolei, w sprawozdaniu ze spotkania komisji mającego miejsce w maju 2019 r. podano informację o zaktualizowaniu ChPL o ostrzeżenie dot. ryzyka zapalenia mięśni o podłożu immunologicznym (PRAC 2019a). Odnaleziono również informację z września 2019 r. o zgłoszeniu nowego sygnału bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (atezolizumab, awelumab, cemiplimab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab) – występowania nowych przypadków zachorowania na gruźlicę lub reaktywacji latentnej gruźlicy (PRAC 2019b), w związku z tym sygnałem, zalecono odpowiednią aktualizację ChPL (PRAC 2020, PRAC 2020a). Ponadto, odnaleziono informację ze spotkania z października 2020 na temat sygnału dot. zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym odnotowanego podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (atezolizumab, awelumab, cemiplimab, durwalumab, ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab) (PRAC 2020b) oraz sygnału dot. wystąpienia eozynofilowego zapalenia powięzi podczas terapii inhibitorami punktów kontrolnych, która nie wymagała podjęcia dalszych działań, z uwagi na występowanie pojedynczych przypadków tego zdarzenia (PRAC 2020b). W sprawozdaniu ze spotkania z kwietnia 2022 odnaleziono informację o odnotowaniu przypadków zapalenia nerwu wzrokowego, ostatecznie stwierdzono, że brakuje wystarczających dowodów pozwalających na stwierdzenie związku tego zdarzenia z leczeniem atezolizumabem (PRAC 2022). Odnaleziono też informację z lutego 2021 r. informującą o zatwierdzeniu zaktualizowanego RMP w celu dodania ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs) jako istotnego ryzyka (PRAC 2021). Odnaleziono również sprawozdanie ze spotkania ze stycznia 2023 informujące o zaktualizowaniu ChPL o ostrzeżenie o nowych, obserwowanych zdarzeniach niepożąda-

nych – chorobach osierdza (*PRAC 2023*). W komunikacie z kwietnia 2023 roku poinformowano o zaktualizowaniu ChPL o następujące informacje: ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia zapalenia rdzenia kręgowego lub niedowładu mięśni twarzy o podłożu immunologicznym (częstość występowania: rzadka) oraz ostrzeżenie o ryzyku występowania suchości w ustach podczas terapii (częstość występowania: częsta) (*PRAC 2023a*). W sprawozdaniu z lutego 2024 r. odnaleziono informacje na temat sygnałów dot. celiakii i niewydolności trzustki odnotowanych podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (*PRAC 2024*). W żadnym ze sprawozdań nie podano o jaką postać atezolizumabu chodzi – do podawania podskórnego czy dożylnego.

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, spadek 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 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*).

Na stronie FDA odnaleziono następujące komunikaty dot. bezpieczeństwa produktu Tecentriq oraz innych inhibitorów punktów kontrolnych (w żadnym z komunikatów nie podano o jaką postać atezolizumabu chodzi – do podawania podskórnego czy dożylnego.):

- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od kwietnia do czerwca 2018: niewydolność serca – na podstawie dostępnych informacji podjęto decyzję o braku konieczności podejmowania działań, oraz zespół uwalniania cytokin (efekt odnotowano dla klasy leków) – odpowiednio zaktualizowano informację dołączoną do produktu dołączającej ostrzeżenie o ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej; zachorowanie na gruźlicę – brak konieczności podejmowania działań, za-

palenie nerek o podłożu immunologicznym – zaktualizowano w odpowiedni sposób część informacji dołączonej do produktu dot. ostrzeżeń i środków; zespół Stevensa-Johnsona – zaktualizowano informację dołączoną do produktu (*FDA 2022a*);

- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od kwietnia do czerwca 2022: rogowiak kolczystokomórkowy – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań (stan aktualny na 22.02.2023) (*FDA 2023b*);
- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od stycznia do marca 2019: przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia odpowiednich działań (stan aktualny na 22.04.2020) (*FDA 2019*);
- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od stycznia do marca 2021: skleroderma, stwardniające zapalenie dróg żółciowych – w obu przypadkach: ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań (stan na 31.07.2021) (*FDA 2021b*);
- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od lipca do września 2021: zespół lizy guza – ocena FDA pod kątem podjęcia działań (stan aktualny na 11.01.2022) (*FDA 2021c*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 8824 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Tecentriq (nie raportowano osobno zdarzeń dla podskórnej postaci leku (stan na 03 marca 2024 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1929; 21,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1342; 15,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1321; 15,0%), badania diagnostyczne (n = 1026; 11,6%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 959; 10,9%) (*EudraVigilance 2024*).

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 33022 działaniach niepożądanych w 17538 raportach dla stosowania produktu Tecentriq (atezolizumab, niezależnie od drogi podania) (stan na 04 marca 2024 roku). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń = 6614; 20% wszystkich zdarzeń), zaburzenia żołądka i jelit (liczba zdarzeń = 3006; 9% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (liczba zdarzeń = 2477; 8% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń = 2437; 7% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń = 2174; 7% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2024*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS, FDA 2024) (stan na 31 grudnia 2023 roku) odnotowano łącznie 10433 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 9592 (91,9%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 2943 (28,2%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu produktu Tecentriq (nie wyróżniano oddzielnie produktu podawanego podskórnie), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3666; 35,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1508; 14,5%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1320; 12,7%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 1208; 11,6%), zaburzenia układu nerwowego (n = 1079; 10,3%).

Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających atezolizumab podany podskórnie u pacjentów z rakiem płuca, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(atezolizumab OR Tecentriq) AND (subcutaneous OR sc)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 07 marca 2024 r. i otrzymano 58 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 28 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 uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria, których charakterystykę zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Badania w toku oceniające atezolizumab w postaci podania podskórnego, w porównaniu z podaniem dożylnym, w populacji chorych na raka płuca.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05171777 (EduraCT: 2021-004067-28)	A Randomized, Multicenter, Open-Label Cross-Over Study to Evaluate Participant and Healthcare Professional Reported Preference for Subcutaneous Atezolizumab Compared With Intravenous Atezolizumab Formulation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer	Metodyka: wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna II fazy, prowadzona bez zaślepienia w układzie krzyżowym (<i>cross-over</i>) Cel: badanie miało na celu ocenę preferencji (pacjentów oraz pracowników administrujących leczenie) odnośnie leczenia atezolizumabem: podskórnego lub dożylnego, w populacji chorych z NDRP w różnym stadium zaawansowania	Rozpoczęcie: 04.04.2022 Zakończenie: 28.07.2024 Liczba uczestników: 176 Sponsor: Hoffmann-La Roche Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT05340309	A Phase II Study of Subcutaneous Atezolizumab in NSCLC Patients Using a Decentralized Clinical Trial Model	Metodyka: badanie eksperymentalne II fazy, bez grupy kontrolnej Cel: ocena skuteczności podskórnego podawania atezolizumabu w warunkach domowych przez pacjentów z NDRP w różnym stadium zaawansowania, w razie konieczności pomoc personelu medycznego była prowadzona z wykorzystaniem telemedycyny	Rozpoczęcie: 07.12.2022 Zakończenie: 07.12.2026 Liczba uczestników: 37 Sponsor: Uniwersytet Południowej Kalifornii Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów

11 Wyniki

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dotyczącego atezolizumu w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w docelowych populacjach.

Atezolizumab roztwór do wstrzykiwań podskórnych (SC) vs roztwór do infuzji dożylniej (IV) – badanie z randomizacją i wstępną fazą oceny farmakokinetyki

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano tylko badanie RCT spełniające kryteria włączenia – *IMscin001* (NCT03735121, BP40657). Jest to globalne, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie fazy Ib/III, oceniające farmakokinetykę (PK), bezpieczeństwo i skuteczność kliniczną atezolizumu SC w porównaniu do atezolizumu IV u chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynach. Badanie składa się z dwóch części: części 1 (fazy Ib) i części 2 (fazy III). Celem części 1 było określenie dawki atezolizumu podawanego podskórnie, która zapewniłaby ekspozycję porównywalną z ekspozycją po podaniu dożylnym (minimalne stężenie w surowicy, C_{trough}). Celem części 2 badania było wykazanie, że ATEZO SC jest nie gorszy (*non-inferiority*) niż ATEZO IV w zakresie ocenianych punktów końcowych – C_{trough} w cyklu 1 i modelowane $AUC_{0-21 d}$. Dodatkowo porównywano także skuteczność kliniczną, immunogenność i bezpieczeństwo oraz punkty końcowe oceniane przez pacjentów i personel medyczny.

W pierwszej części badania wykazano, że atezolizumab SC w dawce 1800 mg co 3 tygodnie i 1200 mg co 2 tygodnie charakteryzował się podobnym profilem farmakokinetycznym – zapewniał podobne wartości C_{trough} i pola pod krzywą w cyklu 1 do odpowiednich wartości referencyjnych atezolizumu dożylnego, był dobrze tolerowany i wykazywał profil bezpieczeństwa zgodny z ustalonym profilem dla preparatu dożylnego.

W drugiej części badania w grupie ATEZO SC, atezolizumab był podawany podskórnie (SC), w dawce 1875 mg co 3 tygodnie (Q3W) w monoterapii, a w grupie ATEZO IV, atezolizumab podawano dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W w monoterapii. Zmiana interwencji między grupami (*crossover*) była zabroniona. Atezolizumab podskórny podawany był w roztworze z ludzką rekombinowaną hialuronidazą (rHuPH20). Do 2 części badania *IMscin001* włączono i poddano randomizacji 371 pacjentów, spośród których wszyscy otrzymali przydzielone leczenie – N = 247 ATEZO SC i N = 124 ATEZO IV.

Na etapie pierwszej analizy (odcięcie danych 26.04.2022) mediana okresu obserwacji wyniosła 4,7 miesiący (zakres: 0,1-16,7), a mediana okresu obserwacji dla uaktualnionej analizy wyniosła 9,5 miesiąca (odcięcie danych 16.01.2023).

Jakość badania oceniono na 3 z możliwych 5 punktów w skali JADAD – punktacja obniżona ze względu na brak zaślepienia stosowanych interwencji. Ogółem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *IMscin001* oceniono jako średnie dla obiektywnych punktów końcowych (farmakokinetyka, PFS, OS, ORR, immunogenność) i wysokie dla subiektywnych punktów końcowych (punkty oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych, bezpieczeństwo).

Wyniki części 1 badania *IMscin001* (faza 1b)

W części 1 badania *IMscin001* dotyczącym ustalenia dawki leku, wykazano, że obserwowana ekspozycja na atezolizumab po podaniu podskórnym jest dostatecznie zbliżona do tej obserwowanej po podaniu dożylnym i jest dobrze tolerowane

Dodatkowo na plakacie konferencyjnym *Liu 2023* przedstawiono ocenę farmakokinetyki (PK) atezolizumabu przy użyciu modelowania populacyjnego, w którym w wyniku przeprowadzonych symulacji stwierdzono, że zmiana z podawania dożylnego na podskórne skutkuje niewielkimi zmianami (<20%) w ekspozycji na atezolizumab w porównaniu z kontynuowaniem leczenia wyłącznie dożylnego (bez zmiany na SC) lub rozpoczęciem leczenia schematem podskórnym od pierwszej dawki (cykl 1) i nie oczekuje się, aby te niewielkie różnice w PK ATEZO w zależności od dawkowania miały znaczenie kliniczne. Dane te sugerują, że pacjent może przejść z podawania atezolizumabu dożylnie na podawanie podskórne w dowolnym cyklu leczenia, niezależnie od początkowego schematu dawkowania, bez klinicznie znaczącej zmiany w ogólnoustrojowej ekspozycji na lek (i utrzymaniu skuteczność klinicznej).

Wyniki części 2 badania *IMscin001* (faza 3)

Ocena farmakokinetyki (PK)

W badaniu *IMscin001* ocena farmakokinetyki stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi PK były obserwowane w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) najniższe stężenie w surowicy (C_{trough}) oraz modelowane (*model-predicted*) pole pod krzywą za-

leżności stężenia leku we krwi od czasu od dnia 0 do 21 ($AUC_{0-21\text{ d}}$). Drugorzędowymi punktami końcowymi PK były: modelowane C_{trough} w cyklu 1 (C_{trough} cykl 1), modelowane C_{trough} w stanie równowagi (*steady state*) ($C_{\text{trough, ss}}$) oraz AUC w stanie równowagi (AUC_{ss}).

W badaniu testowano hipotezę nie mniejszej skuteczności (*noninferiority*) ATEZO SC od IV. Dolną granicę 90% przedziału ufności (CI) dla stosunku średniej geometrycznej (GMR) pomiędzy ramionami SC i IV dla obu głównych punktów końcowych ($C_{\text{trough, SC}}/C_{\text{trough, IV}}$ i $AUC_{0-21\text{ d, SC}}/AUC_{0-21\text{ d, IV}}$) porównano ze predefiniowanym marginesem *noninferiority* wynoszącym 0,8 – który stanowi dolną granicę zakresu biorównoważności zalecanego przez wytyczne FDA i EMA (*EMA 2010, FDA 2022c*).

Po podaniu pojedynczej dawki atezolizumabu średnia geometryczna C_{trough} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) wyniosła 89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV 43%) dla atezolizumabu SC i 85 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (CV: 33%) dla atezolizumabu IV. Oszacowany przez autorów badania stosunek średnich geometrycznych był bliski jedności, co wskazuje na podobieństwo obu postaci leku i brak istotnych różnic między nimi, GMR = 1,05 (90% CI: 0,88; 1,24). Z kolei średnia geometryczna dla modelowanego $AUC_{0-21\text{ d}}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) wyniosła 2907 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ (CV: 32%) dla atezolizumabu SC w porównaniu z 3328 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$ (CV: 20%) dla atezolizumabu IV, GMR = 0,87 (90% CI: 0,83; 0,92). W przypadku obu parametrów dolne granice 90% przedziału ufności dla GMR były wyższe od 0,8 (predefiniowana wartość *non-inferiority margin*), co oznacza statystyczne potwierdzenie, że stężenie atezolizumabu podawanego w postaci podskórnej (ATEZO SC) jest nie mniejsze, niż w przypadku stosowania postaci dożylniej (ATEZO IV).

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że ekspozycja na stosowane obie drogi podawania atezolizumabu była zbliżona, co potwierdzają wartości GMR zbliżone do 1 dla parametrów AUC_{0-21} i AUC_{ss} .

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. W ramach oceny skuteczności leczenia oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*), czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*), przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*).

OS. W dłuższym okresie obserwacji odsetek zgonów w grupach wyniósł 58% vs 64%. Mediany OS wyniosły 10,7 i 10,1 miesiące, odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV. Oszacowany hazard względny

zgonu wskazywał na brak istotnych różnic między grupami we wpływie na przeżycie całkowite, HR = 0,88 (95% CI: 0,67; 1,16).

PFS. Zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji analiza wskazywała na brak różnic między ATEZO SC i ATEZO IV we wpływie na czas przeżycia wolny od progresji choroby. W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 9,5 miesiąca, mediany PFS wynosiły odpowiednio 2,8 i 2,9 miesięcy, a oszacowany HR = 1,05 (95% CI: 0,83; 1,33).

ORR. Zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji odsetek chorych uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie był zbliżony między grupami ATEZO SC i ATEZO IV, wynosił odpowiednio 11,0% vs 10,5% dla mediany 9,5 miesiąca obserwacji. Obliczona przez autorów badania różnica odsetków między grupami wyniosła RD = 0,54 (95% CI: -6,56; 7,63) p.p. w dłuższym okresie obserwacji. Obliczenia własne potwierdziły wnioskowanie o braku istotnych różnic między grupami: RB = 1,05 (95% CI: 0,56; 1,96), p = 0,8757.

DoR. W krótszym okresie obserwacji mediana DoR nie została osiągnięta w żadnej z grup, w momencie odcięcia danych dane były niedojrzałe do wykonania oceny. W momencie drugiego odcięcia danych, dla mediany okresu obserwacji 9,5 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie ATEZO SC wyniosła 15,1 miesięcy (95% CI: 5,6; NO) i 11,2 miesięcy (95% CI: 4,2; NO) w grupie ATEZO IV. Autorzy badania nie oceniali istotności różnic między grupami.

Immunogenność

Wyjściowo 2,9% (7/241) chorych z grupy ATEZO SC i 2,6% (3/115) chorych z grupy ATEZO IV wykazało dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi. W grupie otrzymującej ATEZO SC u 19,5% (43/221) chorych stwierdzono obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia. Spośród nich, 2,3% (1/43) miało ADA zwiększone przez leczenie (*treatment-enhanced*), a 97,7% (42/43) miało ADA wywołane leczeniem (*treatment-induced*). W grupie leczonej atezolizumabem IV u 13,9% (15/108) pacjentów stwierdzono dodatni wynik testu na obecność ADA powstałych w związku z leczeniem, z których wszystkie były wywołane leczeniem (*treatment-induced*). W grupie otrzymującej atezolizumab SC wyjściowa częstość występowania (*prevalence*) i późniejsza zachorowalność (*incidence*) po rozpoczęciu leczenia dla przeciwciał przeciwko rHuPH20 wynosiła odpowiednio 11,4% (27/237 pacjentów) i 5,4% (12/224 pacjentów).

Punkty końcowe oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych

Funkcjonowanie pacjentów i ogólny stan zdrowia na przestrzeni czasu oceniano według kwestionariusza EORTC IL57. Średnia zmiana wyników w stosunku do wyników wyjściowych była podobna w czasie, zmiany mieściły się w granicach 10% w poszczególnych ramionach w zakresie ogólnego stanu zdrowia (ang. *global health status*), funkcjonowania fizycznego (ang. *physical functioning*) i roli społecznych (ang. *role functioning*) oraz zadowolenia z terapii w 14 cyklu.

W badaniu ocenę wykonywali również pracownicy medyczni (HCP, z ang. *health-care professionals*) oceniający sposób podawania leku. 75% respondentów zgodziło się, że podawanie ATEZO SC może zaoszczędzić czas personelu w porównaniu ze stosowaniem ATEZO IV. Ponadto, 79% respondentów uważało, że stosowanie ATEZO SC jest wygodne, 85% było zadowolonych/bardzo zadowolonych ze stosowania ATEZO SC, a 90% uważało podawanie ATEZO SC za całkiem łatwe/bardzo łatwe.

Ekspozycja na lek – porównanie z danymi literaturowymi

Autorzy badania wykonali porównanie równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych (obserwowane C_{trough} i modelowane AUC_{0-21d} w cyklu 1) z obserwowanymi i modelowanymi danymi PK z 11 badań rejestracyjnych (*label-enabling studies*), celem porównania ogólnoustrojowej ekspozycji na lek po podaniu atezolizumabu SC w leczeniu drugiej linii u pacjentów z NDRP w badaniu *IMScin001* z innymi zatwierdzonymi wskazaniami atezolizumabu IV. Autorzy stwierdzili, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu atezolizumabu podskórnego była zgodna z ekspozycją atezolizumabu dożylnego w innych zatwierdzonych badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i było monitorowane przez Komitet Monitorujący przez cały czas trwania badania. Odsetek pacjentów raportujących przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane był zbliżony w obu grupach, wynosił 85,8% i 83,9% odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV, a AEs związane z leczeniem stwierdzono u prawie 38% chorych w obu grupach. Żadne z AEs (bez względu na nasilenie) nie występowało z częstością $\geq 5\%$ większą w grupie otrzymującej atezolizumab SC w porównaniu z grupą atezolizumabu IV, podczas gdy hiperglikemia (2,8 vs 8,1%, odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV) i hiperkreatyninemia (1,2% vs 6,5%) wystąpiła u większego odsetka pacjentów w grupie atezolizumabu IV w porównaniu z grupą atezolizumabu SC, a wyniki były istotne statystycznie. Oszacowane ryzyko względne ich wystąpienia wyniosło $RR = 0,35$ (95% CI: 0,14; 0,90),

NNT = 20 (95% CI: 10; 9780), $p = 0,0295$ w przypadku hiperglikemii i $RR = 0,19$ (95% CI: 0,05; 0,70), NNT = 20 (95% CI: 11; 143), $p = 0,0124$ dla hiperkreatyninemii.

Odsetek pacjentów z ≥ 1 AEs o nasileniu 3-4 stopnia był niższy w grupie ATEZO SC niż ATEZO IV (17,8% vs 25,8%). Ciężkie AEs wystąpiły u 15,4% chorych otrzymujących atezolizumab SC i 17,7% atezolizumab IV. Odsetek chorych, u których raportowano AEs specyficzne dla atezolizumabu (AESI) wyniósł 26,3% w grupie ATEZO SC i 21,8% w grupie ATEZO IV. Reakcje w miejscu iniekcji wystąpiły u 4,5% pacjentów w ramieniu SC, wszystkie z nich o nasileniu stopnia 1 ($n = 8$) lub stopnia 2 ($n = 3$); zgodnie z oczekiwaniem w grupie IV nie stwierdzono takich AEs. Z kolei reakcje związane z wlewem raportowano u 3,2% ($n = 4$) pacjentów tylko z ramienia IV. U pacjentów w grupy ATEZO SC raportujących reakcje w miejscu iniekcji nie stwierdzono czasowego wstrzymania, zakończenia lub opóźnienia podania leku, co wskazuje, że iniekcje SC były dobrze tolerowane. W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 9,5 miesiąca, obserwowany profil bezpieczeństwa był zgodny z prezentowanym w pierwszej analizie.

Atezolizumab rozwór do wstrzyknięć podskórnych (SC) vs rozwór do infuzji dożylniej (IV) – porównanie farmakokinetyki na podstawie badań rejestracyjnych

W badaniu *IMscin001* obecna była populacja chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, po niepowodzeniu terapii opartej na platynach (druga i dalsze linie leczenia), a więc bezpośrednie porównanie ATEZO SC z ATEZO IV dostępne było tylko dla jednego z rozpatrywanych w raporcie wskazań. W związku z tym podjęto próbę profilu farmakokinetyki PK formy podskórnej (na podstawie wyników badania *IMscin001*) z formą dożylną – z wynikami PK dostępnymi dla opublikowanych badań rejestracyjnych dla dożylnego atezolizumabu we wnioskowanych w niniejszym raporcie wskazaniach.

Wyniki oceny farmakokinetycznej atezolizumabu w formie dożylniej zaczerpnięto z dokumentów EPAR dla poszczególnych zarejestrowanych wskazań atezolizumabu dożylnego, m.in. dla których wnioskowane jest poszerzenie dostępu o formę podskórną atezolizumabu. Porównanie profilu PK atezolizumabu SC (wyniki badania *IMscin001*, grupa ATEZO SC) z atezolizumabem IV wykonano na podstawie danych z badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: *IMscin001* (grupa ATEZO IV), *IMpower010*, *IMpower110*, *OAK*, *POPLAR*, *BIRCH*, *IMpower133*. Wszystkie badania, z wyjątkiem *BIRCH*, były randomizowanymi próbami klinicznymi prowadzonymi w układzie grup równoległych. Populacje włączone do poszczególnych badań dotyczyły różnych typów histologicznych i postaci raka płuca – w do większości badań włączano chorych na NDRP, a w badaniu *IMpower133* włączano chorych na

DRP. Ponadto w przypadku NDRP, w badaniach oceniano leczenie atezolizumabem na różnych etapach choroby – we wczesnym stadium w leczeniu adiuwantowym, w leczeniu pierwszej linii oraz w leczeniu drugiej i kolejnych linii. Porównanie farmakokinetyki jest zasadne, gdyż jest mało prawdopodobne, by rodzaj nowotworu mocno wpływał na farmakokinetykę leku. Zrezygnowano z porównania skuteczności leczenia atezolizumabu SC z IV w populacjach na różnych etapach leczenia raka płuca i różnych typach histologicznych, ponieważ skuteczność takiej terapii będzie się różniła w zależności od etapu zaawansowania choroby.

Należy zaznaczyć, że w badaniu *IMscin001* oceniano minimalne stężenie leku w 1. cyklu leczenia tuż przed podaniem dawki leku w 2. cyklu (C_{trough}), podczas gdy w badaniach rejestracyjnych dla atezolizumabu IV przedstawiono wartości stężenia minimalnego leku w 1. cyklu leczenia (C_{min}). C_{trough} i C_{min} to dwa różne parametry farmakokinetyczne, które są mierzone w różnych momentach po podaniu leku. C_{trough} to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone tuż przed kolejnym podaniem leku, natomiast C_{min} to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone w dowolnym momencie między kolejnymi podaniami leku. Mimo iż w teorii są to inne parametry, w praktyce można oczekiwać, iż stężenie leku będzie najmniejsze tuż przed podaniem kolejnej dawki leku, więc w praktyce można przyjąć, że powyższe parametry będą sobie odpowiadały.

Jak zaznaczono w *EPAR 2021*, zarówno oszacowane wartości wskaźników PK oceniane w cyklu 1, jak i w stanie równowagi, były podobne w innych badaniach z zastosowaniem atezolizumabu w monoterapii co 3 tygodnie u chorych na NDRP w pierwszej jak i drugiej linii, a także u chorych na DRP. Wartości obserwowane w badaniu *IMscin001* mieściły się w zakresie wartości obserwowanych w pozostałych badaniach. Na tej podstawie można stwierdzić, że wyniki PK badania *IMscin001* były podobne do wyników pozostałych badań.

Na podstawie wyników PK dostępnych w badaniu *IMscin001* oraz zaprezentowanych w dokumentach *EPAR* dla badań rejestracyjnych ATEZO IV w rozpatrywanych w niniejszym raporcie wskazaniach obliczono stosunek średnich geometrycznych (GMR) w grupach ATEZO SC względem ATEZO IV. We wszystkich analizowanych punktach końcowych – C_{min} w cyklu 1 (przed podaniem dawki w drugim cyklu), modelowane $AUC_{0-21\text{d}}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki w drugim cyklu), modelowane $C_{\text{min,ss}}$ w stanie równowagi, modelowane AUC_{ss} w stanie równowagi – dolne przedziały ufności 90% CI dla GMR obliczonych dla porównania ATEZO SC vs ATEZO IV nie przekroczyły przyjętego progu *non-inferiority* wynoszącego 0,8. Na tej podstawie można wnioskować, że podskórna postać atezolizumabu jest nie gorsza niż postać

dożylna tego leku w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki, we wszystkich rozpatrywanych wskazaniach rejestracyjnych leku, tj. na poszczególnych etapach leczenia NDRP oraz DRP.

12 Dyskusja

Rak płuca stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy w Polsce i jest główną przyczyną zgonów z przyczyn onkologicznych (APD Tecentriq SC 2024). Pierwotny rak płuca jest nowotworem wywodzącym się z komórek nabłonkowych, najprawdopodobniej rozwija się on z komórki macierzystej, która ma zdolność do wielokierunkowego różnicowania i pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej. Dominującym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca, ze względu na zawarte w dymie tytoniowym substancje rakotwórcze, jest palenie czynne będące przyczyną około 90% zachorowań u mężczyzn i 80% u kobiet, podczas gdy palenie bierne odpowiada za około 1/3 zachorowań u osób niepalących, które mieszkają z palaczami tytoniu, oraz za około 1/4 zachorowań wśród pozostałych niepalących. Istotne znaczenie w etiologii raka płuca w Polsce przypisuje się również zanieczyszczeniu powietrza (APD Tecentriq SC 2024). Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca dotyczy ich postaci morfologicznej, która warunkuje cechy biologiczne guza, przebieg klinicznych schorzenia oraz algorytm postępowania onkologicznego. W podstawowej, uproszczonej klasyfikacji nowotworów złośliwych płuc uwzględnia się raki niedrobnokomórkowe, raka drobnokomórkowego, rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca oraz nienabłonkowe nowotwory płuca (APD Tecentriq SC 2024).

Rak płuca nadal pozostaje globalnym wyzwaniem dla zdrowia publicznego. Pomimo iż po wprowadzeniu skutecznych terapii celowanych i immunoterapii wskaźniki przeżycia chorych wzrosły choroba nadal stanowi znaczne obciążenie kliniczne, społeczne i ekonomiczne. Obecnie wiele terapii stosowanych w leczeniu raka płuca podawanych jest dożylnie, wymagając długiego czasu infuzji i konieczności prowadzenia leczenia w szpitalu lub specjalistycznych placówkach z wystarczającą dostępnością stanowisk do wlewów dożylnych. Ponadto sama procedura zakładania dostępu żylnego uważana jest za inwazyjną, a w przypadkach terapii obejmujących powtarzanie wlewów w kolejnych cyklach, takich jak terapie onkologiczne, często konieczne jest wszczęcie portu naczyniowego – co wiąże się z ryzykiem zakażeń, zakrzepów, jak również z dyskomfortem chorych i zwiększeniem kosztów leczenia (APD Tecentriq SC 2024).

Atezolizumab jest terapią o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowaną na świecie. Obecnie refundowana w Polsce we wnioskowanych wskazaniach terapia atezolizumabem może być podawana wyłącznie we wlewach dożylnych – czasochłonnej i pracochłonnej procedurze medycznej, związanej z dyskomfortem pacjentów. Dłuższy czas przebywania pacjentów w placówce medycznej związany jest z obciążeniem personelu medycznego, które można zredukować poprzez zastosowanie

podskórnej drogi podania leku. Udostępnienie pacjentom i personelowi medycznemu opcji terapii w postaci preparatu do podań podskórnych daje możliwość optymalizacji leczenia przeciwnowotworowego we wnioskowanej populacji chorych, jak również umożliwi uwolnienie zasobów w postaci czasu pracy i miejsca w gabinecie zabiegowym, które mogą być wykorzystane w leczeniu dodatkowych pacjentów, także spoza wnioskowanej grupy. Zmniejszenie obciążenia ośrodków opieki zdrowotnej, jak i ograniczenie czasu przebywania pacjentów w placówkach medycznych stanowi obecnie bardzo istotną, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (APD Tecentriq SC 2024).

Aby zapewnić korzyści podania podskórnego użytkownikom atezolizumabu IV i ośrodkom opieki zdrowotnej, opracowano produkt do stosowania podskórnego zawierający połączenie w jednym roztworze atezolizumabu i rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej PH20 (rHuPH20), która ułatwia penetrację leku do tkanki podskórnej. Niniejsza analiza miała na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, w związku z wnioskiem refundacyjnym o taką postać leku w ramach programu lekowego, w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w leczeniu adiuwantowym po całkowitej resekcji o wysokim ryzyku wznowy, w monoterapii, pacjentów z NDRP nieoperacyjnym zaawansowanym lub z przerzutami w leczeniu pierwszej oraz kolejnym liniach w monoterapii, a także pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium choroby rozległej w leczeniu 1 linii – w skojarzeniu z chemioterapią.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne (IMscin001), porównujące bezpośrednio podskórną i dożylną postać atezolizumabu – badanie to dotyczyło oceny biorównoważności (farmakokinetyki, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) i obejmowało dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium IIIB do IV. Włączano chorych z progresją choroby lub nawrotem w trakcie lub po leczeniu schematem zawierającym platynę miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP (a więc atezolizumab w badaniu stosowany był w ramach 2 lub późniejszej linii leczenia). W ramach przeglądu systematycznego, nie zidentyfikowano również przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia (opracowania prezentujące ocenę atezolizumabu podawanego podskórnym u chorych w populacjach uwzględnianych w niniejszym raporcie).

Jeden z przeglądów systematycznych, który był rozpatrywany w ramach włączenia do analizy, ale ostatecznie został wykluczony (Xu 2023), przedstawiał analizę procesu wdrażania alternatywnej, podskórnej

drogi podania białek terapeutycznych po wcześniejszym potwierdzeniu ich skuteczności i bezpieczeństwa w ramach podań dożylnych. W opracowaniu tym nie podano co prawda informacji na temat atezolizumabu (wymieniono jedynie badanie *IMscin001* jak próbę w toku), ale wnioski z niego płynące odzwierciedlają obecnie wnioskowaną zmianę – wprowadzania formy podskórnej, po dopuszczonej już formie dożylnej. W przeglądzie *Xu 2023* zaznaczono, że podskórna forma podania leku w porównaniu do jego wlewu dożylnego wiąże się ze skróceniem czasu podawania, wyeliminowaniem konieczności powtarzania zapewnienia dostępu dożylnego czy stosowania urządzeń zapewniających taki długotrwały dostęp, zmniejszeniem dyskomfortu pacjenta związanego z pojawianiem się reakcji na wlew oraz umożliwienie samodzielnego podawania leków chorym, bez konieczności częstych wizyt w placówkach medycznych. Jednocześnie wskazano, że z uwagi na dłuższy okres opracowania podawania leku w formie podskórnej, często najpierw zapewnia się pacjentom dostęp do innowacyjnych terapii w formie dożylnej. Podkreślono przy tym ogólnie, że z uwagi na określenie już wcześniej skuteczności i bezpieczeństwa wyżej wymienionych terapii podawanych dożylnie za wystarczające uznawano często przeprowadzenie jednego badania mającego na celu wykazanie nie gorszej (*non-inferiority*) farmakokinetyki i skuteczności między formami SC a IV lub wyższości (*superiority*) dla porównania SC z PBO bądź terapią standardową. Ogólnie, należy spodziewać się, że zagadnienia podnoszone w tym przeglądzie systematycznym będą dotyczyć również obecnej sytuacji atezolizumabu – wprowadzenie podskórnej formy niewątpliwie przyniesie korzyści pacjentom w postaci skrócenia czasu podawania i uproszczenia procedury administracji, a także zmniejszenia dyskomfortu związanego z procedurą wlewu dożylnego. Podkreślić też należy, że istnieje szereg badań rejestracyjnych dla atezolizumabu stosowanego w rozpatrywanych populacjach chorych w postaci wlewu dożylnego, potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo takiego leczenia, natomiast nowo opublikowane badanie *IMscin001* skupiało się głównie na wykazaniu podobnego profilu farmakokinetycznego obu sposobów (podskórnego i dożylnego) podania leku (choć przedstawiono również ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, jednak bez formalnego statystycznego porównania grup).

Głównym punktem końcowym ocenianym w fazie III badania *IMscin001*, w której porównywano leczenie podskórne z podaniem dożylnym, była ocena farmakokinetyki: głównymi parametrami oceny były stężenie leku mierzone przed podaniem kolejnej dawki C_{trough} , oraz modelowane pole pod krzywą (AUC_{0-21}) zależności stężenia leku od czasu (w praktyce, skumulowane stężenie leku po 21 dniach leczenia). W badaniu testowano hipotezę nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) podania podskórnego w porównaniu z podaniem dożylnym, co w przypadku oceny farmakokinetycznej oznaczało w praktyce testo-

wanie biorównoważności obu sposobów podania atezolizumabu. Hipoteza ta została przyjęta – obserwowane niewielkie różnice pomiędzy ocenianymi grupami w analizowanych parametrach farmakokinetycznych mieściły się w przyjętym zakresie *non-inferiority*, nie uprawniając do przyjęcia alternatywnej hipotezy o różnicach w farmakokinetyce atezolizumabu podawanego dożylnie i podskórnie. W badaniu rozpatrywano również (w ramach dodatkowych punktów końcowych) ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu. W ramach oceny skuteczności, rozpatrywano przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz przeżycie całkowite – w żadnym z tych punktów końcowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy atezolizumabem podawanym podskórnie, a lekiem podawanym dożylnie. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo obu form podania atezolizumabu – ogółem obserwowano podobny profil bezpieczeństwa atezolizumabu podawanego dożylnie i podskórnie, przy czym zdarzenia o nasileniu 3-4 stopnia występowały istotnie rzadziej w przypadku podania podskórnego, co może być związane z faktem, że zdarzenia ogólnoustrojowe (często o większym nasileniu) częściej towarzyszą wlewowi dożylnemu, w przeciwieństwie do podania podskórnego, któremu z kolei najczęściej towarzyszą reakcje miejscowe.

Z uwagi na brak opublikowanych badań pozwalających na porównanie podskórnej i dożylnej postaci atezolizumabu w pozostałych (nie uwzględnionych w badaniu *IMscin001*, gdzie oceniano chorych z NDRP w 2+ linii leczenia) populacjach uwzględnianych w niniejszej analizie, zdecydowano się na liczbowe zestawienie wyników farmakokinetyki dożylnej postaci atezolizumabu w tych populacjach z wynikami farmakokinetyki dla podskórnej postaci uwzględnionej w badaniu *IMscin001*. Dane odnośnie farmakokinetyki zaczerpnięto z dokumentów EPAR, gdzie z kolei uwzględniono wyniki badań rejestracyjnych prowadzonych dla atezolizumabu w rozważanych populacjach chorych. Ogółem, obserwowano podobne liczbowe wartości rozpatrywanych parametrów farmakokinetycznych w poszczególnych populacjach dla atezolizumabu podawanego dożylnie (co było spodziewane, gdyż jest mało prawdopodobne, by rodzaj nowotworu mocno wpływał na farmakokinetykę leku, ewentualnie pośrednio przez wpływ na ogólny stan zdrowia pacjenta), i wartości te były również zbliżone do tych obserwowanych dla atezolizumabu podawanego w formie podskórnej. Proste porównanie (wyznaczenie stosunku średnich geometrycznych atezolizumabu podawanego podskórnie do atezolizumabu podawanego dożylnie, przy pominięciu potencjalnych różnic w grupach, dla których wyznaczano średnie) obu sposobów podania również wskazywało na brak istotnych różnic pomiędzy obiema formami podawania leku, co sugeruje podobny profil farmakokinetyczny dożylnej i podskórnej administracji atezolizumabu i przemawia za uznaniem nowej formy podawania leku za biorównoważną do dożylnej, uznanej postaci nie tylko w zakresie

populacji ocenianej w badaniu *IMscin001*, ale także w innych populacjach, w których forma dożylna jest zarejestrowanym, skutecznym leczeniem.

Podsumowując, nowa postać podawania atezolizumabu – wstrzyknięcie podskórne – charakteryzuje się podobną farmakokinetyką, co forma dożylna, co zostało stwierdzone w badaniu poświęconemu porównaniu tych dwóch postaci w populacji chorych z NDRP otrzymujących leczenie 2 linii. W pozostałych populacjach, w których obecnie stosuje się dożylną postać leku, brak jest co prawda bezpośrednich dowodów na biorównoważność obu form podania leku, jednak z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że podskórna postać leku będzie charakteryzować się zbliżoną farmakokinetyką. Obie formy podania charakteryzuje podobna skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo, przy czym niekorzystne objawy (często ogólnoustrojowe) towarzyszące wlewom leku, w przypadku postaci podskórnej zamieniane są na reakcje miejscowe, które ogólnie mogą być lepiej tolerowane przez pacjenta. Podanie podskórne może być nowocześniejszą, wygodniejszą formą podawania atezolizumabu, i wprowadzenie takiej postaci do programu lekowego zwiększy dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z rakiem płuca, i umożliwi lekarzom prowadzącym leczenie takich pacjentów wybór terapii bardziej odpowiadającej indywidualnym potrzebom pacjentów.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie przedstawiające porównanie atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych z roztworem do wlewów dożylnych – *IMscin001*; w populacji pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP, po niepowodzeniu leczenia opartego na platynach, a więc tylko jedną z populacji docelowych. Z tego powodu rozbudowano przedstawione jako część badania *IMscin001* porównanie parametrów farmakokinetycznych dla atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych z atezolizumabem we wlewie dożylnym na podstawie badań rejestracyjnych (i opracowań EMA), prowadzonych w populacjach docelowych w niniejszej analizie – ograniczenie stanowił jedynie orientacyjny charakter tego zestawienia. Nie było możliwe poszerzenie tej oceny o skuteczność kliniczną, ponieważ badania były prowadzone w różnych typach raka płuca i w różnych liniach leczenia. Dane wykorzystane do porównania parametrów farmakokinetycznych mogły pochodzić z pełnej populacji badań rejestracyjnych z różnym stopieniem ekspresji PD-L1, ale jest to predyktor wielkości efektu leczenia i nie ma znaczenia przy ocenie farmakokinetyki;
- W badaniu *IMscin001* oceniano minimalne stężenie leku w 1. cyklu leczenia tuż przed podaniem dawki leku w 2. cyklu (C_{trough}), podczas gdy w badaniach rejestracyjnych dla atezolizumabu IV przedstawiono wartości stężenia minimalnego leku w 1. cyklu leczenia (C_{min}). C_{trough} i C_{min} to dwa różne parametry farmakokinetyczne, które są mierzone w różnych momentach po podaniu leku. C_{trough} to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone tuż przed kolejnym podaniem leku, natomiast C_{min} to minimalne stężenie leku w osoczu krwi mierzone w dowolnym momencie między kolejnymi podaniami leku. Mimo iż w teorii są to inne parametry, w praktyce można oczekiwać, iż stężenie leku będzie najmniejsze tuż przed podaniem kolejnej dawki leku, więc w praktyce można przyjąć że powyższe parametry będą sobie odpowiadały – na tej podstawie w niniejszym zestawieniu porównywano ze sobą wartości C_{trough} z badania *IMscin001* z wartościami C_{min} z pozostałych badań;
- W ramach analizy nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, w ramach których bezpośrednio analizowano by równoważność podskórnego i dożylnego podania atezolizumabu w rozpatrywanych populacjach; nie odnaleziono również przeglądów systematycznych oceniających podskórne podawanie atezolizumabu.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Badanie *IMscin001* było próbą ukierunkowaną na ocenę biorównoważności podskórnej i dożylniej formy leku, i choć oceniano w nim punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną, to nie były one testowane w kierunku *non-inferiority* (jak główne punkty końcowe oceny farmakokinetycznej); badanie ograniczało się więc w zasadzie oceny statystycznej różnic w farmakokinetyce ocenianych leków. Niemniej jednak, z uwagi na fakt, że testowano tą samą substancję czynną, a różnice wynikały jedynie z drogi podania, to odnotowanie braku różnic w ekspozycji na lek i stężeniu leku w stanie równowagi dodatkowo potwierdza obserwowany brak różnic w skuteczności klinicznej;
- W badaniu *IMscin001* dopuszczono ograniczony udział populacji z potwierdzoną mutacją EGFR, który osiągnął 4-6% w zależności od ramienia, zgodnie z zapisami programu lekowego w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP należy wykluczyć jego obecność, dopuszczenie udziału tej populacji może powodować, że obserwowane efekty kliniczne będą miały charakter konserwatywny, niemniej obciążenie to dotyczy obu porównywanych ramion;
- Ograniczeniem badania *IMscin001*, wskazanym przez autorów publikacji prezentującej jego wyniki, była również stosunkowa niedojrzałość danych dla oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, z uwagi na dość krótki okres obserwacji w badaniu (mediana 4,4 miesiąca w przypadku okresu obserwacji dla bezpieczeństwa);
- W badaniu *IMscin001* obserwowano wyższą zmienność parametrów farmakokinetycznych w grupie otrzymującej leczenie podskórne, w porównaniu z grupą otrzymującą leczenie dożylne – autorzy jednak argumentowali, że biorąc pod uwagę podobne wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa, szerokie okno terapeutyczne dla leku podawanego dożylnie, oraz brak różnic w relacji ekspozycja-odpowiedź po podaniu podskórnym, nie należy spodziewać się, by ta obserwowana zmienność miała wpływ na skuteczność leczenia atezolizumabem w postaci podskórnej.

14 Wnioski końcowe

Atezolizumab w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, zawierający dodatkowo rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20) zwiększającą dyspersję i wchłanianie substancji czynnej, charakteryzuje się nie gorszym (*non-inferiority*) profilem farmakokinetycznych od roztworu do infuzji dożylnych. Potwierdzono to w ramach badania z randomizacją *IMscin001* wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w 2 i kolejnych liniach leczenia, gdzie wykazano także podobną skuteczność kliniczną, immunogenność i co najmniej podobny profil bezpieczeństwa. W przypadku pozostałych rozpatrywanych wskazań obejmujących wcześniejsze etapy NDRP i DRP porównanie dostępnych parametrów farmakokinetycznych postaci podskórnej i dożylnej również potwierdziło nie gorszą farmakokinetykę.

Nowa droga podawania atezolizumabu jako wstrzyknięcia podskórne jest nowocześniejszą, wygodniejszą, i potencjalnie lepiej tolerowaną formą podawania atezolizumabu, i wprowadzenie takiej postaci do programu lekowego zwiększy dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z rakiem płuca, a także umożliwi lekarzom prowadzącym leczenie takich pacjentów wybór terapii bardziej odpowiadającej ich indywidualnym potrzebom. Droga podskórna wiąże się ze skróceniem czasu podawania, wyeliminowaniem konieczności powtarzania zapewnienia dostępu dożylnego czy stosowania procedur zapewniających taki długotrwały dostęp, zmniejszeniem dyskomfortu pacjenta oraz umożliwienie samodzielnego podawania leków chorym, bez konieczności częstych wizyt w placówkach medycznych, a także mniejszym obciążeniem personelu medycznego i uwolnieniem zasobów świadczeniodawców.

15 Załączniki

15.1 Badania uwzględnione w porównaniu farmakokinetyki

W tabeli poniżej podano listę 11 badań rejestracyjnych (*label-enabling studies*), z których dane wykorzystali autorzy badania *IMScin001* do porównania pierwszorzędowych punktów końcowych (obserwowane C_{trough} i modelowane AUC_{0-21d} w cyklu 1). Indywidualne modelowane dane PK w tych badaniach porównawczych zostały wyznaczone przez autorów badania na podstawie wcześniej opublikowanego populacyjnego modelu PK.

Tabela 32. Szczegóły dotyczące badań ocenianych w ramach porównania (*cross-study*) farmakokinetyki atezolizumabu.

Badanie	Numer NCT	Wskazanie	Schemat dawkowania ATEZO	Skojarzenie
<i>IMpower130</i>	NCT02367781	NDRP	1200 mg Q3W	+ karboplatyna + nab- paklitaksel
<i>IMpower150</i>	NCT02366143	NDRP	1200 mg Q3W	+ paklitaksel + karboplatyna ± bewacyzumab
<i>IMpower010</i>	NCT02486718	NDRP	1200 mg Q3W	monoterapia
<i>IMpower110</i>	NCT02409342	NDRP	1200 mg Q3W	monoterapia
OAK	NCT02008227	NDRP	1200 mg Q3W	monoterapia
<i>IMpower133</i>	NCT02763579	DRP	1200 mg Q3W	+ karboplatyna + etopozyd
<i>IMspire150</i>	NCT02908672	czerniak	840 mg Q2W	+ wemurafenib + kobimetynib
<i>IMvigor210</i>	NCT02108652	UC	1200 mg Q3W	monoterapia
<i>IMvigor211</i>	NCT02302807	UC	1200 mg Q3W	monoterapia
<i>IMbrave150</i>	NCT03434379	HCC	1200 mg Q3W	+ bewacyzumab lub sorafenib
<i>IMpassion130</i>	NCT02425891	TNBC	840 mg Q2W	+ nab-paklitaksel

15.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 33. Szczegółowa ocena ROB2 badania *IMscin001* uwzględnionego w analizie.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>IMscin001</i>	
Oceniane porównanie	ATEZO SC vs ATEZO IV	
Oceniany punkt końcowy	Farmakokinetyka	
	PFS	
	OS	
	ORR	
	Immunogenność	
	Punkty oceniane przez pacjentów (PROs) i pracowników medycznych (HCPs)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Podano informację, że w badaniu przydział do grup odbywał się w wyniku randomizacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Brak danych na temat metody randomizacji oraz sposobu jej utajenia.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były podobne (≤ 10 p.p.) pomiędzy grupami leczenia, z wyjątkiem pacjentów z guzami PD-L1 TCO i ICO w teście SP142 (SC: 49% w porównaniu z IV: 63%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie wprowadzono zaślepienia stosowanej interwencji względem pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie wprowadzono zaślepienia stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Nie podano informacji o obecności odstępstw od stosowania zaplanowanych interwencji, ale liczebności chorych w poszczególnych analizowanych definicjach populacji wskazują na brak takich odstępstw.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz	
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak	
Brakujące dane dla punktów końcowych			
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Farmakokinetyka	Ocena farmakokinetyki: pierwszorzędnego punkty końcowe 205 (83,0%) i 97 (78,2%) chorych odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV, drugorzędowe punkty końcowe 247 (100%) i 122 (98,4%).
		PFS OS	Ocena skuteczności klinicznej w obrębie całej włączonej populacji.
		ORR	Ocena odpowiedzi na leczenie w obrębie prawie całej włączonej populacji: 245 (99,2%) i 124 (100%) odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV.
		Immunogenność	Ocena immunogenności w obrębie prawie całej włączonej populacji: 241 (97,6%) i 115 (92,7%) odpowiednio w grupach ATEZO SC i ATEZO IV.
		PROs i HCPs	W zależności od punktu końcowego, ocena wykonywana prawie przez wszystkich pacjentów (>90%) włączonych do badania. W przypadku oceny pracowników medycznych odsetek respondentów był mniejszy, ale wyniki przedstawiono w sposób opisowy i nie wykonywano żadnej analizy statystycznej pomiędzy grupami.
	Bezpieczeństwo	Ocena bezpieczeństwa oceniana w obrębie całej włączonej populacji.	
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak	
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
Pomiar punktu końcowego			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak	
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak	
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Brak danych	brak	
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Farmakokinetyka	Pomiar i ocena farmakokinetycznych punktów końcowych jest obiektywna.
		PFS	Ocena PFS odbywała się według kryteriów RECIST v1.1, umożliwiających obiektywną ocenę wystąpienia (lub nie) progresji choroby.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	OS	Przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym.
	ORR	Odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza według kryteriów RECIST v1.1.
	Immunogenność	Ocena wystąpienia przeciwciał wykonywana za pomocą wiarygodnych testów laboratoryjnych.
	Częściowo tak	Punkty oceniane przez pacjentów podlegają subiektywnej ocenie własnej, mimo iż wykorzystują zwalidowane kwestionariusze do oceny jakości życia. Znajomość stosowanej interwencji mogła wpłynąć na subiektywną ocenę wystąpienia zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjenta (np. ból), nie miała jednak wpływu na zdarzenia niepożądane raportowane na podstawie wyników badań laboratoryjnych.
	-	brak
	Brak danych	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?		
	Farmakokinetyka	
	PFS	
	OS	
	ORR	
	Immunogenność	
	PROs i HCPs	W badaniu w obydwu grupach stosowano ten sam lek, różniący się jedynie formą podania (podskórnie lub dożylnie), nie wydaje się więc bardzo prawdopodobne, aby pacjenci zgłaszając jakieś AE sugerowali się stosowaną interwencją.
	Bezpieczeństwo	
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie (Farmakokinetyka, PFS, OS, ORR, Immunogenność); Wysokie (Punkty oceniane przez pacjentów i pracowników medycznych, Bezpieczeństwo)		

15.3 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, o wysokim ryzyku wznowy, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 50\%$, w monoterapii

W niniejszej analizie opisano metodykę badania *IMpower010*, a jego wyniki szczegółowo opisano w opracowaniu analitycznym stanowiącym załącznik do wniosku o refundację leku Tecentriq w danym wskazaniu, który podlegał ocenie przed AOTMiT (nr zlecenia w BIP Agencji: 4/2023).

Atezolizumab + BSC vs BSC – badanie z randomizacją *IMpower010*

Włączono jedno wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia *IMpower010*, którego głównym celem 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 niniejszego wskazania 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.

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 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.

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.

15.3.1 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 te-

stem IHC SP263) i chemioterapii opartej na związkach platyny w odniesieniu do najlepszej opieki medycznej (BSC). Populacja włączona do badania była szersza niż populacja docelowa niniejszego wskazania, jednak zawierała w sobie poszukiwaną populację (szerzej omówiono to w rozdziale powyżej). Zmiana interwencji stosowanej w grupie BSC (*crossover*) na atezolizumab była zabroniona.

Wyniki przedstawione w raporcie stanowiącym załącznik do wniosku o refundację leku Tecentriq w danym wskazaniu pochodzą z publikacji *Felip 2021a* (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 wolnego od choroby w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza), *Felip 2021b* (miejsca nawrotu choroby i terapie, 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 34. Charakterystyka metodyki badania *IMpower010*; ATEZO vs BSC.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Impower010</i> (NCT02486718, <i>Felip 2021a</i> , doniesienia konferencyjne <i>Altorki 2021</i> , <i>Felip 2021b</i> , <i>Felip</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;	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;	skuteczności: ITT; bezpieczeństwa: AS	227 w 22 krajach (w tym w Polsce)	F. Hoffmann–La Roche/Genentech

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
2022, Wakelee 2022)		38,3); ITT: 32,2 mies. (95% CI: 27,5; 38,4)^;					
		Pierwsza analiza OS: mediana 45,3 mies. (odcięcie danych: 18.04.2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 50\%$: 115 vs 114; ▪ $\geq 1\%$: 248 vs 228; ▪ w stadium II-IIIa*: 442 vs 440; ▪ ITT: 507 vs 498 				

^ w publikacji *Felip 2021a* 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.

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 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, 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-IIIa 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 35. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *IMpower010*.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>IMpower010</i>	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja centralna, do grup w stosunku 1:1 za pomocą technologii IRT (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>); czynniki stratyfikacji: ▪ płeć (kobieta vs mężczyzna),	Zaślepienie: brak; Badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji	Tak, przedstawiono szczegółowo na diagramie

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeptyw pacjentów
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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) 		

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-III 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-III wg klasyfikacji v.7 TNM. Po zmianie protokołu analiza w podgrupie z ekspresją PD-L1 określonej 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 przeptyw pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Przepływ pacjentów w badaniu *IMpower010*.

Kategoria	<i>IMpower010</i>	
	ATEZO	BSC
Ocena pod kątem spełnienia kryteriów włączenia	1600	
○ 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	
▪ 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 adiuwantowej	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	

Kategoria	IMpower010	
	ATEZO	BSC
▪ 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%*)
▪ 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%*)
○ 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 danego wskazania, Pacjenci, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, z wykluczeniem mutacji/rearanżacji <i>EGFR/ALK</i>	106 (20,9%*)	103 (20,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

15.3.2 Charakterystyka włączonej populacji

15.3.2.1 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 pemetreksedem). 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 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 włączania 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 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 adiuwantowej 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 37. 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 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 cisplatynie (faza rekrutacyjna) ▪ Przed rozpoczęciem leczenia ATEZO vs BSC w ramach fazy randomizowanej choroby 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.
Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące	<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 $\leq \text{GGN}$ lub, jeśli pacjent otrzymuje antykoagulanty, PTT $< 1,5 \times \text{GGN}$

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Kryteria włączenia do fazy randomizowanej: <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 Pacjentom można wykonać transfuzję krwi, aby spełnić to kryterium ▪ 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
Pozostałe	<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 [$< 1\%$ 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 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 ▪ 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 lub BSC ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	
Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące	Kryteria wykluczenia z fazy rekrutacyjnej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią ▪ Pacjenci z upośledzeniem słuchu

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <i>in situ</i> szyjki macicy, rak podstawnokomórkowy 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, ziarniniakowością Wegenera, zespołem Sjögrena, zespołem Guillaína-Barrégo, stwardnieniem rozsianym, zapaleniem naczyń lub kłębuszkowym zapaleniem nerek <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 antygenu powierzchniowego zapalenia wątroby typu B [HBsAg] podczas skryningu) lub zapaleniem wątroby typu C <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ○ 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 ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 (<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 chirińskiego 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>

Kategoria	Kryteria selekcji
	<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 >12 mg/dl lub skorygowanego wapnia w surowicy > GGN)
<p>Wcześniejsze leczenie i procedury medyczne</p>	<p>Kryteria wykluczenia z fazy rekrutacyjnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie chemioterapią systemową w dowolnym momencie <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ▪ 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 specyficznie ukierunkowane 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> 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 ▪ W przypadku pacjentów, którzy otrzymują denosumab przed randomizacją, brak chęci lub brak kwalifikacji do otrzymywania bisfosfonianu zamiast niego podczas trwania badania

15.3.2.2 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 docelowa niniejszego wskazania 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 miało chorobę w stadium IIIa, mniejsza część w stadium IIa (około 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-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM. W podgrupie chorych w stadium II-IIIa 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-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM u 45% chorych.

W populacji chorych w stadium II-IIIa 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 nieznaną 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-IIIa 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.

Tabela 38. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *IMpower010 (Felip 2021a, Felip 2022)*.

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	
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%)
	≥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 wysp 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 (%)	Niepłatkonabłonkowy	68 (59%)	69 (61%)	96 (39%)	85 (37%)	150 (34%)	144 (33%)	179 (35%)	167 (34%)
	Płatkonabłonkowy	47 (41%)	45 (39%)	152 (61%)	143 (63%)	292 (66%)	296 (67%)	328 (65%)	331 (67%)
	niepalący	16 (14)	15 (13)	51 (21%)	41 (18%)	100 (23%)	96 (22%)	114 (23%)	108 (22%)

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 (%)	w przeszłości			163 (66%)	146 (64%)	277 (63%)	270 (61%)	317 (63%)	304 (61%)
	aktualnie	99 (86)	99 (87)	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			186 (75%)	173 (76%)	335 (76%)	340 (77%)	394 (78%)	391 (79%)
	Lobektomia rękawowa	87 (76)	86 (75)	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%)
Status PD-L1 wg te- stu SP263, n (%) [‡]	< 1%	–	–	–	–	181 (41%)	202 (46%)	210 (41%)	234 (47%)
	\geq 1%	115 (100%)	114 (100%)	248 (100%)	228 (100%)	248 (56%)	228 (52%)	283 (56%)	252 (51%)
	TCO/1 i IC0/1	bd.	bd.	77 (31%)	66 (29%)	198 (45%)	198 (45%)	231 (46%)	231 (46%)

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 PD-L1 wg te- stu SP142, n (%)§	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 niepłaskonablonkowym NDRP. 89% pacjentów z nieznanym statusem *EGFR* i 81% pacjentów z nieznanym statusem *ALK* w populacji ITT miało płaskonablonkowego 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 \geq 5% IC; TC2/3 i jakiegokolwiek IC oznaczała \geq 5% TC i dowolny status IC.

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

Liczba cykli [^]	Chorzy w stadium II-III [^] z PD-L1 \geq 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 2021a*;

* 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 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 40. 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 trwał 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"> ○ 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 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 miesiące (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.

15.4 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-szej linii, o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w monoterapii

W niniejszej analizie opisano metodykę badania *IMpower110*, a jego wyniki szczegółowo opisano w opracowaniu analitycznym stanowiącym załącznik do wniosku o refundację leku Tecentriq w danym wskazaniu, który podlegał ocenie przed AOTMiT (nr zlecenia w BIP Agencji: 28/2022).

Atezolizumab vs chemioterapia – badanie RCT *IMpower110*

15.4.1 Opis metodyki włączonych badań

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

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

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

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

- chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu 22C3 (ekspresja PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza) – stanowiący 49% (260/534) pacjentów analizowanych z wykorzystaniem testu 22C3;
- chorzy z wysoką ekspresją PD-L1 według testu SP263 (ekspresja PD-L1 na $\geq 50\%$ komórkach guza) – stanowiący 54% (293/546) pacjentów analizowanych z wykorzystaniem testu SP263.

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

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

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

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

Tabela 41. Charakterystyka metodyki badania *IMpower110*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA; 3/5	Mediana najdłuższej obserwacji dla OS: dla populacji	tak	ATEZO vs CTH: 277 vs 277 (populacja mITT)	analiza skuteczności: populacja mITT* analiza bezpieczeństwa:	wieloośrodkowe (144 w 19 krajach, w tym 5 w Polsce)	F. Hoffmann–La Roche/Genentech

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
		mITT 30 (zakres: 0-52) miesięcy, a dla populacji z wysoką ekspresją PD-L1 31,3 (zakres: 0-52) miesięcy (data odcięcia danych: 4 luty 2020 r.^)		ATEZO vs CTH: 107 vs 98 (populacja chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142) ATEZO vs CTH: 286** vs 263 (populacja bezpieczeństwa)	populacja bezpieczeństwa^^		

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

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

^ publikacja *Jassem 2021*;

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

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

Tabela 42. Przepływ pacjentów w badaniu *IMpower110*.

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

Kryterium	Populacja ogólna		Wysoka ekspresja PD-L1 (SP142)	
	ATEZO	CTH	ATEZO	CTH
Zgon	174 (61,1%)	181 (63,1%)	61 (57,0%)	59 (60,2%)
Wycofanie zgody	16 (5,6%)	24 (8,4%)	4 (3,7%)	8 (8,2%)
Utrata z obserwacji	3 (1,1%)	3 (1,1%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Kontynuujący udział w badaniu w momencie odcięcia danych	92 (32,3%)	79 (27,5%)	42* (39,3%)	30* (30,6%)
Otrzymujący terapię	48 (16,8%)	1 (0,3%)	23 (21,5%)	0 (0%)
Tylko w obserwacji przeżycia	44 (15,4%)	78 (27,2%)	19 (17,8%)	30 (30,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

15.4.2 Charakterystyka włączonej populacji

15.4.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *IMpower110* włączano dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV. Wymagano ekspresji PD-L1

w guzie – TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca $\geq 1\%$ ekspresji na komórkach guza i $\geq 1\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz. Choroba pacjentów musiała być mierzalna wg RECIST 1.1, zaś stopień sprawności mieścić się w zakresie 0-1 wg ECOG. Pacjenci nie mogli zostać poddani wcześniejszemu leczeniu niepłatkonabłonkowego lub płatkonabłonkowego NDRP w stadium IV, natomiast chorzy otrzymujący wcześniej neo adiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres przerwy od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji. Pacjenci, u których zastosowano leczenie przerzutów do OUN byli włączani po spełnieniu określonych warunków, w tym braku konieczności stosowania kortykosteroidów i radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni, a radioterapii w ciągu 14 dni przed randomizacją. Wymagane była również właściwe funkcjonowanie narządów oraz odpowiednie wartości parametrów hematologicznych, określone za pomocą badań laboratoryjnych wykonanych w ciągu 14 dni przed randomizacją. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, którzy mają partnerki w takim wieku musieli stosować powszechnie uznane formy antykoncepcji.

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

cisplatynę, karboplatynę lub inne związki zawierające platynę, z upośledzeniem słuchu czy chorych, którzy nie mogli przerwać leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

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

Tabela 43. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu *IMpower110*.

Kategoria	Kryteria selekcji
	Kryteria włączenia
Kryteria związane z rakiem gruczoła krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP w stadium IV (zgodnie z <i>Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system</i>) <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów o mieszanej histologii guza klasyfikacja na niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy następowała w oparciu o główny składnik histologiczny • Ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca $\geq 1\%$ ekspresji na komórkach guza i $\geq 1\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas skryningu <ul style="list-style-type: none"> ○ Dostarczenie reprezentatywnej próbki tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE) w postaci bloków, co było preferowane lub dostarczenie ≥ 15 niewybarwionych, świeżo pociętych seryjnych przekrojów (na szkiełkach). Do próbek musi zostać dołączony także raport patologiczny <ul style="list-style-type: none"> – Dopuszczono dostarczenie < 15 skrawków (nie mniej niż 10) – kwalifikacja pacjenta odbywała się po ustaleniach z monitorem medycznym (z ang. <i>Medical Monitor</i>) ○ Dopuszczono pobieranie świeżych próbek przy pomocy resekcji, biopsji gruboigłowych, wycinania, nacinania lub biopsji kleszczowych czy ciosowych ○ Nie dopuszczono aspiracji cienkoigłowej (zdefiniowanej jako próbki, które nie zachowują architektury tkankowej i tworzące zawiesinę lub rozmaz komórkowy), szczotkowanie, osadu z komórek z wysięku opłucnowego lub próbki z płukania ○ Nie dopuszczono pobierania tkanki nowotworowej z przerzutów do kości, które zostały odwapnione ○ W przypadku próbek z biopsji gruboigłowej, preferowane jest dostarczenie do oceny ≥ 3 rdzeni zatopionych w pojedynczym bloku parafinowym ○ W przypadku pacjentów, u których początkowa archiwalna próbka tkanki guza jest negatywna w kierunku ekspresji PD-L1, może być przeprowadzona biopsja świeżej tkanki do badania ekspresji PD-L1 podczas skryningu. Pozytywne wyniki ekspresji PD-L1 w dowolnej próbce tkanki nowotworowej zostaną ocenione jako kryterium kwalifikacyjne • Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 (wcześniejsze zmiany poddane radioterapii można uznać za mierzalną chorobę tylko wtedy, gdy progresja choroby została jednoznacznie udokumentowana w tym miejscu od czasu radioterapii i zmiana ta nie jest jedynym miejscem mierzalnej choroby)
Kryteria wiekowe i związane ze stanem pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • ECOG 0-1
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> • Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV • Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neo adiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji • Pacjenci z leczeniem przerzutów do OUN w wywiadzie byli włączani po spełnieniu wszystkich poniższych warunków:

Kategoria	Kryteria selekcji
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dopuszczono przerzuty nadnamiotowe (<i>supratentorial</i>) i do mózdzku- brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, istoty rdzennej oraz rdzenia kręgowego ○ Brak obecnej konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób OUN ○ Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją ○ Brak dowodów przejściowej progresji między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN, a badaniami radiologicznymi podczas skryningu <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas skryningu musieli się poddać radioterapii i/lub operacji przerzutów do OUN. Po tym leczeniu pacjenci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności wykonania dodatkowego skanu mózgu przed randomizacją, jeżeli wszystkie inne kryteria są spełnione <ul style="list-style-type: none"> ● Właściwe funkcjonowanie narządów oraz odpowiednie wartości parametrów hematologicznych, określone za pomocą badań laboratoryjnych wykonanych w ciągu 14 dni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC ≥ 1500 komórek/μl bez stosowania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów ○ Liczba limfocytów ≥ 500 komórek/μl ○ Liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/μl ○ Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl (w celu spełnienia tego kryterium pacjenci mogli zostać poddani transfuzji) ○ INR lub aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN <ul style="list-style-type: none"> – Dotyczy tylko pacjentów, którzy nie otrzymują terapeutycznego leczenia antykoagulacyjnego, pacjenci otrzymujący taką terapię muszą osiągnąć wynik INR lub aPTT w granicach wartości terapeutycznych przez ≥ 1 tydzień przed randomizacją ○ AST, ALT i fosfataza alkaliczna $\leq 2,5 \times$ GGN z następującymi wyjątkami: <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: AST i/lub ALT $\leq 5 \times$ GGN – Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: fosfataza alkaliczna $5 \leq$ GGN ○ Stężenie bilirubiny w surowicy krwi $\leq 1,5 \times$ GGN <ul style="list-style-type: none"> – Dopuszczono udział pacjentów z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosiło $\leq 3 \times$ GGN ○ CrCl ≥ 45 ml/min lub w przypadku stosowania cisplatyny CrCl ≥ 60 ml/min ● W przypadku kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym: zgoda na stosowanie podczas trwania badania powszechnie uznanych form antykoncepcji, które skutkują niskim odsetkiem niepowodzeń $\leq 1\%$ rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu <ul style="list-style-type: none"> ○ Kobiety powinny kontynuować stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez 5 miesięcy po ostatniej dawce ATEZO oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce cisplatyny; w tym samym okresie kobiety nie mogą oddawać komórek jajowych ○ Mężczyźni leczeni chemioterapią (cisplatyna lub karboplatyna z pemetreksedem lub gemcytabiną) powinni kontynuować stosowanie antykoncepcji przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii ○ Mężczyźni muszą powstrzymać się od oddawania nasienia przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii ● Kobiety przed menopauzą (≥ 12 miesięcy braku miesiączki niewywołanym leczeniem) lub, które nie zostały poddane chirurgicznej sterylizacji, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi 14 dni przed rozpoczęciem badania
Kryteria związane z nowotworem podstawowym	<p style="text-align: center;">Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Wykluczono pacjentów z rozpoznaną mutacją genu <i>EGFR</i> lub rearanżacją <i>ALK</i>[^] <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP o nieznanym statusie dotyczącym mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> wymagane jest testowanie w trakcie trwania preskryningu/skryningu, natomiast pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP o nieznanym statusie dotyczącym mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> nie muszą być testowani w trakcie wymienionych okresów

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Status mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> może być oceniony lokalnie lub w centralnym laboratorium, przy czym w centralnej ocenie wymagana jest dodatkowa tkanka ● Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych ● Niekontrolowany ból związany z guzem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego muszą mieć stały jego schemat w momencie rozpoczęcia badania ○ Zmiany objawowe podatne na paliatywną radioterapię (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) należy leczyć przed randomizacją. Pacjenci powinni zostać wyleczeni z AEs związanych z radioterapią. Nie jest wymagany minimalny okres rekonwalescencji ○ Bezobjawowe zmiany przerzutowe, których dalszy wzrost prawdopodobnie spowodowałby czynnościowe deficyty lub nieuleczalny ból (np. przerzuty nadtwardówkowe, które nie są obecnie powiązane z uciskiem rdzenia kręgowego, należy rozważyć w terapii lokalno-regionalnej (z ang. <i>locoregional</i>), jeżeli jest właściwa przed włączeniem do badania
Kryteria związane z chorobami	<ul style="list-style-type: none"> ● Ucisk rdzenia kręgowego leczony niewyleczony definitywnie za pomocą operacji i/lub radioterapii lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów na to, że choroba była klinicznie stabilna w ciągu ≥ 2 tygodni przed randomizacją ● Karcynomatoza opon miękkich (z ang. <i>Leptomeningeal disease</i>) ● Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające wielokrotnych zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej) <ul style="list-style-type: none"> ○ Dopuszczono pacjentów z założonymi cewnikami (np. PleurX®) ● Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia ($>1,5$ mmol/l zjonizowanego wapnia lub stężenie wapnia >12 mg/dl lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> GGN$) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci otrzymujący denosumab przed randomizacją muszą być zdolni do zaprzestania jego stosowania i jego zmiany na bisfosforan w trakcie trwania badania ● Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem osób o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. 5-letnie OS $>90\%$) leczone z intencją wyleczenia (takie jak właściwie leczone raki szyjki macicy in situ, podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy rak skóry czy zlokalizowany rak prostaty czy rak przewodowy in situ, leczone chirurgicznie z intencją wyleczenia) ● Ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka infuzyjne w wywiadzie ● Nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub dowolny składnik atezolizumabu ● Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym: miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, układowy toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek <ul style="list-style-type: none"> ○ Dopuszczono pacjentów z następującymi schorzeniami w wywiadzie: autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy poddanych terapii zastępczej hormonami tarczycy, kontrolowaną cukrzycą typu I leczoną insuliną, z objawową: egzemą, łuszczycą, liszajem zwykłym, liszajem przewlekłym lub bielactwem dermatologicznym (np. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów byliby wykluczeni) pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> – Wysypka musi zajmować mniej niż 10% powierzchni ciała – Choroba jest dobrze kontrolowana na początku leczenia i wymaga stosowania miejscowo sterydów o niskiej sile działania – Brak ciężkich zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagających leczenia PUVA (z ang. <i>psoralen plus ultraviolet A radiation</i>), metotreksatem, retinoidami, środkami biologicznymi, doustnymi inhibitorami kalcyneuryny lub silnie działającymi lub doustnymi sterydami

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. <i>organizing</i>) (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc w wywiadzie lub dowody na aktywne zapalenie płuc w skryningowym badaniu TK klatki piersiowej – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie) • Dodatni wynik testu w kierunku zakażenia wirusem HIV • Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (przewlekłe lub ostre – zdefiniowane jako dodatni wynik zapalenia wątroby typu B antygenu powierzchniowego HBsAg podczas skryningu) lub zapalenie wątroby typu C <ul style="list-style-type: none"> ○ Dopuszczono pacjentów z przebyłym zapaleniem wątroby typu B lub przebyłym zakażeniem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb) i brak (HBsAg) – u tych pacjentów należy wykonać test DNA HBV przed randomizacją ○ Dopuszczono pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) pod warunkiem, że polimeraza reakcji łańcuchowych jest ujemna dla HCV RNA • Aktywna gruźlica • Ciężkie zakażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, w tym m.in. hospitalizacja z powodu powikłań wynikających z zakażeń, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc • Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca \geqII klasy wg NYHA, zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilna arytmia lub niestabilna dusznica piersiowa <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca $<$ 50%, która musiała być kontrolowana stabilnym schematem leczenia zoptymalizowanym przez lekarza prowadzącego, a w razie potrzeby skonsultowanym z kardiologiem • Wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub laboratoryjnych dające uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, w którym przeciwwskazane jest stosowanie badanego leku lub który może wpłynąć na interpretację wyników lub narażać pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia • Pacjenci z chorobami lub stanami, które zakłócają zdolność rozumienia, przestrzegania i wypełniania procedur zastosowanych w badaniu
Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> • Każda zatwierdzona terapia przeciwnowotworowa, w tym terapia hormonalna w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu • Leczenie jakimkolwiek innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym z zamiarem terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją • Stosowanie terapeutycznych doustnych lub dożylnych antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed randomizacją <ul style="list-style-type: none"> ○ Dopuszczono pacjentów otrzymujących profilaktyczną antybiotykoterapię (np. w profilaktyce zakażenia dróg moczowych lub w celu zapobiegania zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) • Szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywanie, że taka szczepionka będzie wymagana podczas badania • Duży zabieg chirurgiczny, inny niż w celach diagnostycznych, w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywanie konieczności przeprowadzenia dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania • Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządu litego • Wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub lekami blokującymi punkty kontrolne układu odpornościowego czy przeciwciałami terapeutycznymi anty PD-1 i anty-PD-L1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię antycytotoksycznym antygenem związanym z limfocytami T4 (CTLA-4) mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia następujących wymagań: <ul style="list-style-type: none"> – Ostatnia dawka musiała być podana \geq6 tygodni przed randomizacją – Brak poważnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z anty-CTLA-4 (stopień 3 i 4 wg CTCAE)

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunostymulującymi (w tym: interferony lub interleukina-2) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek trwało dłużej) przed randomizacją <ul style="list-style-type: none"> ○ Dopuszczono wcześniejsze leczenie szczepionkami przeciwnowotworowymi • Leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (w tym: kortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i anty-TNF) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją <ul style="list-style-type: none"> ○ Dopuszczono pacjentów, którzy otrzymali doraźną, małą dawkę (≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika) lub ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne ○ Dozwolone jest stosowanie kortykosteroidów (≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika) w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, mineralokortykosteroidów (np. fludrokortyzonu) u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym oraz niskich dawek suplementacji kortykosteroidów w przypadku niewydolności kory nadnerczy
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania • Reakcje alergiczne na cisplatynę, karboplatynę lub inne związki zawierające platynę • Pacjenci z upośledzeniem słuchu (cisplatyna) • Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 wg kryteriów NCI CTCAE wersja 4.0. (cisplatyna) • Klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min (cisplatyna) • Pacjenci nie mogący przerwać leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (pemetreksed) • Nadwrażliwość na gemcytabinę w wywiadzie • Radioterapia w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem terapii gemcytabiną

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

15.4.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

Ponieważ jako główne wyniki traktowano rezultaty z podgrupy chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (SP142), to charakterystyka tych pacjentów została opisana poniżej. Ich mediana wieku wynosiła w grupie ATEZO 63, a w grupie CTH 66 lat. Większość stanowili mężczyźni (69,8%) oraz pacjenci rasy białej

(≥81,3% w zależności od grupy) oraz chorzy pochodzący z Europy (≥71,0%). Przeważnie pacjenci charakteryzowali się 1 stopniem sprawności wg ECOG (64%). Około 2/3 pacjentów wcześniej paliła papierosy. W momencie diagnozy w badanej populacji przeważał niepłaskonabłonkowy NDRP (75,6%). Podobne wnioskowanie dotyczy także chorych z populacji mITT.

Tabela 44. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badania *IMpower110*.

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

Kryterium	Populacja mITT		Wysoka ekspresja PD-L1 (SP142)	
	ATEZO, N = 277	CTH, N = 277	ATEZO, N = 107	CTH, N = 98
Płaskonabłonkowy	85 (30,7%)	84 (30,3%)	27 (25,2%)	23 (23,5%)

^ dane z publikacji *Jassem 2021*.

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

Tabela 45. Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów badania *IMpower110*, wyróżnione na podstawie poszczególnych testów stosowanych do oceny ekspresji PD-L1.

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

Kryterium	SP142 N = 554	22C3, N = 534	SP263, N = 546
ECOG, n (%)			
0	199 (35,9%)	193 (36,1%)	198 (36,3%)
1	355 (64,1%)	341 (63,9%)	348 (63,7%)
Status palenia, n (%)			
Nigdy	72 (13,0%) ¹	69 (12,9%)	70 (12,8%)
Obecnie	55 (28,0%)	149 (27,9%)	154 (28,2%)
Wcześniej	327 (59,0%)	316 (59,2%)	322 (59,0%)
Typ histologiczny w momencie diagnozy, n (%)			
Niepłaskonabłonkowy	385 (69,5%)	373 (69,9%)	379 (69,4%)
Płaskonabłonkowy	169 (30,5%)	161 (30,1%)	167 (30,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Chorzy w badaniu *IMpower110* zostali przydzieleni do grupy otrzymujących atezolizumab (ATEZO), podawany dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie i grupy, która dostawała chemioterapię opartą na związkach platyny, 4 lub 6 cykli raz na trzy tygodnie. W przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP CTH obejmowała cisplatynę podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. lub karboplatynę podawaną dożylnie (AUC = 6) + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. Natomiast chorzy z płaskonabłonkowym NDRP byli leczeni cisplatyną podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1250 mg/m² p.c. lub karboplatyną podawaną dożylnie (AUC = 5) + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1000 mg/m² p.c. Zmiany dawkowania ATEZO nie były dozwolone, ale pacjenci mogli czasowo przerwać leczenie ATEZO do 105 dni (po takim okresie terapia ATEZO powinna zostać zakończona). W badaniu dopuszczono natomiast redukcję dawek poszczególnych składowych chemioterapii w zależności o rodzaju i stopnia poszczególnych AEs. Natomiast ich zakończenie było konieczne w sytuacji wystąpienia jakichkolwiek hematologicznych AEs i niehematologicznych AEs w 3 lub 4 stopniu po 2 wcześniejszych redukcjach dawki lub jeśli podawanie leku zostało opóźnione z powodu wystąpienia toksyczności o > 63 dni.

Pacjenci przerywali przypisane leczenie w przypadku wystąpienia jednego z poniższych:

- objawowego pogorszenia związanego z progresją choroby w ocenie badacza po uwzględnieniu badań radiograficznych, wyników biopsji i stanu klinicznego;

- wystąpienia nietolerowanej toksyczności związanej z ATEZO, w tym pojawienie się AEs o podłożu immunologicznym ocenionych przez badacza jako niedopuszczalne uwzględniając potencjalną odpowiedź pacjenta na leczenie oraz nasilenie zdarzenia;
- wystąpienia nietolerowanej toksyczności związanej ze stosowanym leczeniem;
- wystąpienie jakiegokolwiek stanu medycznego, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta w przypadku kontynuacji analizowanej terapii;
- zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej nieokreślonej w protokole;
- ciąża;
- wystąpienia progresji radiograficznej według RECIST 1.1.

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

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

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

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

Tabela 46. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *IMpower110* (publikacja *Herbst 2020*).

	ATEZO	CTH
Dawkowanie	<p>atezolizumab (ATEZO), podawany dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie; zmiany dawkowania ATEZO nie były dopuszczone, ale pacjenci mogli czasowo przerwać leczenie ATEZO do 105 dni (po takim okresie terapia ATEZO powinna zostać zakończona), jeśli wystąpiło u nich AE tego wymagające</p>	<p>chemioterapia oparta na związkach platyny, 4 lub 6 cykli raz na trzy tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP CTH otrzymywali cisplatynę podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. lub karboplatinę podawaną dożylnie (AUC = 6) + pemetrekseid podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c. chorzy z płaskonabłonkowym NDRP byli leczeni cisplatyną podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1250 mg/m² p.c. lub karboplatiną podawaną dożylnie (AUC = 5) + gemcytabiną podawaną dożylnie w dawce 1000 mg/m² p.c. w przypadku pemetrekseidu, cisplatyny, karboplatyny i gemcytabiny, ich podawanie powinno zostać zakończone w sytuacji wystąpienia jakichkolwiek hematologicznych AEs i niehematologicznych AEs w 3 lub 4 stopniu po 2 wcześniejszych redukcjach dawki lub jeśli podawanie leku zostało opóźnione z powodu wystąpienia toksyczności o > 63 dni; w badaniu dopuszczono redukcję dawek wyżej wymienionych leków w zależności o rodzaju i stopnia poszczególnych AEs (z podziałem na hematologiczne i niehematologiczne)
Dozwolone terapie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> premedykacja lekami przeciwhistaminowymi dla dowolnych wlewów ATEZO po 1 cyklu doustne środki antykoncepcyjne zastępcza terapia hormonalna profilaktyczne lub terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe (takie jak niskocząsteczkowa heparyna czy warfaryna podawana w stabilnych dawkach) radioterapia paliatywna (np. leczenie znanych przerzutów do kości lub objawowe łagodzenie bólu), która nie zakłóca oceny docelowego guza nieaktywne szczepienie przeciw grypie megestrol podawany jako środek pobudzający apetyt kortykosteroidy (≤10 mg doustnego prednizonu lub jego równoważnik) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc mineralokortykosteroidy (np. fludrokortyzon) kortykosteroidy w małych dawkach dla pacjentów z niedośnieniem ortostatycznym lub niewydolnością kory nadnerczy objawy związane z wlewem powinny być leczone paracetamolem, ibuprofenem, difenhydraminą i/lub famotydyną lub innych antagonistą receptora H₂ w przypadku duszności, niedociśnienia, świszczącego oddechu, skurczu oskrzeli, tachykardii, zmniejszonego nasycenia tlenem lub zaburzeń oddechowych związanych z wlewem należy podać tlen uzupełniający lub zastosować agonistów β₂-adrenergicznych 	
Zabronione terapie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> jakakolwiek równoczesna terapia przeciwnowotworowa, w tym chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia, radioterapia, terapia eksperymentalna i ziołowa denosumab każda żywa, atenuowana szczepionka w trakcie leczenia i 5 miesięcy od podania ostatniej dawki ATEZO stosowanie steroidów w premedykacji pacjentów, u których wykonanie tomografii komputerowej z kontrastem jest przeciwwskazane 	

ATEZO	CTH
<ul style="list-style-type: none"> nie rekomendowane jest jednoczesne stosowanie terapii ziołowych 	
Terapie dodatkowe podlegające ograniczeniu u chorych stosujących ATEZO	<ul style="list-style-type: none"> ogólnoustrojowe kortykosteroidy i inhibitory TNF-α – zalecono rozważanie opcjonalnego zastosowania leków przeciwhistaminowych

W publikacji *Jassem 2021* podano też najnowsze dane na temat pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia stosowanego w próbie rozpoczęli kolejną linię terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem badania. W populacji mITT dotyczyło to 40,4% chorych z grupy ATEZO i 58,8% pacjentów z grupy CTH, a w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 odpowiednio 35,5% i 54,1%. Należy także podkreślić, że w tej podgrupie immunoterapię w kolejnej linii leczenia otrzymało 34,7% chorych z grupy kontrolnej, co może zaburzać ocenę OS. Szczegółowe dane o głównych rodzajach kolejnej terapii przeciwnowotworowej stosowanej przez uczestników próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Następną linią leczenia przeciwnowotworowego nieobjętego protokołem badania *IMpower110* (*Jassem 2021*).

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

15.5 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu kolejnej linii, we wszystkich typach NDRP, w monoterapii

W niniejszej analizie opisano metodykę badań *OAK* i *POPLAR*, a ich wyniki szczegółowo opisano w opracowaniu analitycznym stanowiącym załącznik do wniosku o refundację leku Tecentriq w danym wskazaniu, który podlegał ocenie przed AOTMiT (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018).

15.5.1 Opis metodyki włączonych badań

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

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

Badanie *OAK*, jako badanie III fazy, obejmowało większą próbę pacjentów niż badanie *POPLAR* – odpowiednio 1225 (w tym 850 w pierwotnej analizie skuteczności) vs 287 pacjentów. Analizę skuteczności w badaniu *OAK* przeprowadzono również przy nieco dłuższym okresie obserwacji, niż w badaniu *POPLAR*, było to odpowiednio po upływie co najmniej 19 i 13 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta włączonego do analizy. Mediana czasu obserwacji pacjentów w dniu odcięcia wyników do analizy pierwotnej wynosiła 21 miesięcy w badaniu *OAK* i ok. 15 miesięcy w badaniu *POPLAR*. Dla badania *POPLAR* dostępne były także wyniki analizy zaktualizowanej – przeprowadzonej po minimum 20 miesiącach obserwacji.

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

Tabela 48. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 49. Przepływ pacjentów w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

- † dotyczy wyłącznie badania *OAK*: wyniki wtórnej analizy skuteczności, która obejmie wszystkich pacjentów włączonych do badania, nie zostały jeszcze opublikowane;
- ‡ w badaniu *OAK*: pacjenci, którzy przerwali leczenie i pozostają w obserwacji przeżycia;
- ^ 1 pacjent wylosowany do grupy DOC otrzymał atezolizumab;
- § w tabeli ujęto liczbę zgonów wykazaną w diagramach przepływu pacjentów w publikacji *Rittmeyer 2017*; liczby te (270 vs 297) różnią się od liczb zgonów ostatecznie uwzględnionych w pierwotnej analizie przeżycia (271 vs 298) z uwagi na uwzględnienie w analizie zgonów także 2 pacjentów, którzy zostali wcześniej utraceni z obserwacji (w tabeli uwzględnieni w kategorii „utrata z obserwacji”), ale informacje o ich śmierci autorzy badania pozyskali z publicznych rejestrów;
- £ ostatecznie w analizie przeżycia uwzględniono także 2 dodatkowe zgony – pacjentów, którzy wcześniej zostali utraceni z obserwacji, ale informacje o ich śmierci uzyskano z publicznych rejestrów.

W obu badaniach do pierwotnej analizy skuteczności włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z regułą ITT – przy czym w badaniu *OAK* do analizy pierwotnej włączono, zgodnie z protokołem „pierwszych randomizowanych pacjentów” (których liczbę określono *a priori* na $N = 850$). Do analizy bezpieczeństwa w obu badaniach włączano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Główną przyczyną zakończenia udziału w badaniach *OAK* i *POPLAR* był zgon; odsetki zgonów w obu badaniach były wyższe w grupach DOC w porównaniu do grup ATEZO, co pozostaje w bezpośrednim związku z efektywnością kliniczną porównywanych terapii (OS – I-rzędowy punkt końcowy).

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

15.5.2 Charakterystyka włączonej populacji

15.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały przedstawione w publikacjach z obu analizowanych badań z randomizacją (*OAK*, *POPLAR*). Do każdego z nich kwalifikowano dorosłych chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniu miejscowo zaawansowanym – IIIB, niekwalifikującym się do leczenia radykalnego, przerzutowym – IV lub w nawrocie (*recurrent*), po przebytych leczeniu z wykorzystaniem co najmniej jednej linii chemioterapii – paliatywnej albo neo-/ adiuwantowej, prowadzonej z założeniem radykalnym, jeżeli po leczeniu wstępnym lub uzupełniającym doszło do szybkiej (do 6 mie-

sięcy) progresji. W każdym z badań wymagano ponadto obecności choroby mierzalnej (wg RECIST, wersja 1.1), stanu sprawności 0 lub 1 wg ECOG oraz prawidłowych wyników badań hematologicznych i czynności narządów krytycznych. W publikacji z badania OAK, w której kryteria włączenia/wykluczenia podano bardziej precyzyjnie, zaznaczono również, że u rekrutowanych pacjentów oczekiwane przeżycie nie mogło być krótsze niż 12 tygodni, a liczba linii przebytych chemioterapii nie mogła przekraczać 2.

Wśród kryteriów wykluczających z udziału w badaniach OAK i POPLAR wymieniono m.in. aktywne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, rozpoznane choroby autoimmunologiczne, zwłóknienie lub zapalenie płuc, inne przewlekłe choroby wirusowe, aktywne zapalenie wątroby typu B lub C oraz nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem leczonych radykalnie chorób nowotworowych o zaniedbywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu. Do badań nie włączano także pacjentów leczonych uprzednio docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1.

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

Tabela 50. Kryteria selekcji chorych do badań RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

OAK	POPLAR
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • histologicznie lub cytologicznie udokumentowane rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym (tj. chorzy na raka w stadium IIIB niekwalifikujący się do radykalnej radiochemioterapii, w stadium IV lub z nawrotem choroby) • przebyte leczenie z wykorzystaniem 1 lub 2 wcześniejszych linii chemioterapii (≥ 1 terapia skojarzona, z udziałem pochodnej platyny): <ul style="list-style-type: none"> ○ nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia neo adiuwantowego lub adiuwantowego z udziałem pochodnej platyny lub metod skojarzonych (np. radiochemioterapią) z założeniem radykalnym lub ○ nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia neo adiuwantowego lub adiuwantowego z udziałem pochodnej platyny lub metod skojarzonych (np. radiochemioterapią) z założeniem radykalnym ○ w przypadku pacjentów, u których stwierdzono mutację w genie <i>EGFR</i> lub fuzję w genie <i>ALK</i> – wymagana także progresja w trakcie lub po leczeniu, odpowiednio, inhibitorem kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> lub inhibitorem <i>ALK</i> • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • rozpoznanie NDRP, zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego (stadium IIIB, IV lub nawrót)[†] • przebyta chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu chemioterapią zawierającą związki platyny zaawansowanego miejscowo, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP lub ○ nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia chemioterapią adiuwantową lub neo adiuwantową z udziałem pochodnej platyny[†] • choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 • stan sprawności ECOG: 0 lub 1 • prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych • dostępność próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1

<i>OAK</i>	<i>POPLAR</i>
<ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności ECOG: 0 lub 1 • oczekiwane przeżycie ≥ 12 tyg. • prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych (Hb $\geq 9,0$ g/dl, PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, bilirubina $\leq 1,0 \times$ GGN, AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) • dostępność reprezentatywnej próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi (z wyjątkiem pacjentów z leczonymi w przeszłości, bezobjawowymi przerzutami nadnamiotowymi) • dodatni wywiad w zakresie chorób autoimmunologicznych (z wyjątkiem pacjentów ze stabilną, leczoną niedoczynnością tarczycy na tle autoimmunologicznym i kontrolowaną cukrzycą typu I) • zwłóknienie płuc w wywiadzie • aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub gruźlica • istotna medycznie choroba sercowo-naczyniowa • nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zanedbywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie • wcześniejsze leczenie docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi† • w wywiadzie: choroby autoimmunologiczne, przewlekłe choroby wirusowe, zapalenie płuc • aktywne zapalenie wątroby typu B lub C • nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zanedbywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie† • wcześniejsze leczenie docetakselem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1

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

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

Tabela 51. Kryteria oceny ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

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

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

Tabela 52. Kryteria wyodrębnienia subpopulacji wg ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

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

15.5.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W dwóch badaniach włączonych do analizy randomizacji poddano łącznie 1512 wcześniej leczonych chorych na NDRP, z czego 757 osób przypisano do leczenia atezolizumabem i 755 – do leczenia docetakselem. W pierwotnych analizach skuteczności w badaniach *OAK* i *POPLAR* łącznie uwzględniono 1137 pacjentów – 569 w grupach ATEZO i 568 w grupach DOC. Charakterystykę prób uwzględnionych w pierwotnych analizach skuteczności przedstawia Tabela 53.

Odpowiednio do porównywalnych kryteriów włączenia, wyściowa charakterystyka prób analizowanych w badaniach *OAK* i *POPLAR* była w dużym stopniu zbliżona. Mediana wieku kształtowała się w zakresie 62-64 lat, większość chorych stanowili mężczyźni, a byli lub obecni palacze tytoniu stanowili ok. 80% badanych. W odniesieniu do podtypu histologicznego NDRP, chorzy na raka niepłaskonabłonkowego stanowili większość – odpowiednio 74% i 66% pacjentów w badaniach *OAK* i *POPLAR*. Stan sprawności

większości pacjentów, ok. 60% w badaniu *OAK* i blisko 70% w badaniu *POPLAR*, był w tylko nieznacznym stopniu ograniczony objawami choroby (ECOG 1; pozostali pacjenci – ECOG 0).

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

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

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

Tabela 53. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do analizy; *ATEZO* vs *DOC*.

Charakterystyka	<i>OAK</i>		<i>POPLAR</i>	
	<i>ATEZO</i> N = 425	<i>DOC</i> N = 425	<i>ATEZO</i> N = 144	<i>DOC</i> N = 143
Wiek, mediana (zakres) [lata]	63 (33–82)	64 (34–85)	62 (42–82)	62 (36–84)
Liczba mężczyzn, n (%)	261 (61)	259 (61)	93 (65)	76 (53)
Rasa biała, n (%)	302 (71)	296 (70)	bd.	bd.

Charakterystyka	OAK		POPLAR		
	ATEZO N = 425	DOC N = 425	ATEZO N = 144	DOC N = 143	
Palenie tytoniu, n (%)	nigdy	84 (20)	72 (17)	27 (19)	29 (20)
	obecnie	59 (14)	67 (16)	25 (17)	21 (15)
	w przeszłości	282 (66)	286 (67)	92 (64)	93 (65)
Podtyp histologiczny, n (%)	niepłaskonabłonkowy	313 (74)	315 (74)	95 (66)	95 (66)
	płaskonabłonkowy	112 (26)	110 (26)	49 (34)	48 (34)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	155 (36)	160 (38)	46 (32) [^]	45 (32) [^]
	1	270 (64)	265 (62)	96 (68) [^]	97 (68) [^]
Status mutacji <i>EGFR</i> , n (%)	dodatni	42 (10)	43 (10)	10 (7*)	8 (6*)
	ujemny	318 (75)	310 (73)	72 (50*)	75 (52*)
	nieznany	65 (15)	72 (17)	61 (42*)	60 (42*)
	Thr790Met	bd.	bd.	1 (1*)	0 (0*)
Status translokacji EML4-ALK, n (%)	dodatni	2 (<1)	0	0 (0*)	3 (2*)
	ujemny	223 (52)	201 (47)	61 (42*)	55 (38*)
	nieznany	200 (47)	224 (53)	83 (58*)	85 (59*)
Status mutacji <i>KRAS</i> , n (%)	dodatni	26 (6)	33 (8)	14 (10*)	13 (9*)
	ujemny	99 (23)	104 (24)	28 (19*)	17 (12*)
	nieznany	300 (71)	288 (68)	102 (71*)	113 (79*)
Stopień ekspresji PD-L1 na komórkach odpornościowych infiltrujących guz (IC)‡, n (%)	0 (<1%)			62 (43)	63 (44)
	1 (≥1% i <5%)			53 (37)	54 (38)
	2 (≥5% i <10%)	bd.	bd.	19 (13)	18 (13)
	3 (≥10%)			10 (7)	8 (6)
Stopień ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC)‡, n (%)	0 (<1%)			96 (67)	82 (57)
	1 (≥1% i <5%)			19 (13)	21 (15)
	2 (≥5% i <50%)	bd.	bd.	14 (10)	25 (18)
	3 (≥50%)			15 (10)	15 (11)
Podgrupy wg stopnia ekspresji PD-L1‡, n (%)	TC3 lub IC3	72 (17)	65 (15)	24 (17*)	23 (16*)
	TC2/3 lub IC2/3	129 (30)	136 (32)	50 (35*)	55 (38*)
	TC1/2/3 lub IC1/2/3	241 (57)	222 (52)	93 (65*)	102 (71*)
	TC0 i IC0	180 (42)	199 (47)	51 (35*)	41 (29*)
	niemożliwy do oceny	4 (1*)	4 (1*)	0*	0*
Liczba wcześniejszych terapii raka miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, n (%)	1	320 (75)	320 (75)	93 (65)	96 (67)
	2	105 (25)	105 (25)	51 (35)	47 (33)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

^ podano dla N = 142.

Rozpatrując wyjściowe zrównoważenie czynników rokowniczych pomiędzy grupami ATEZO a DOC można stwierdzić, że w wyniku randomizacji w badaniu *OAK* uzyskano grupy bardzo dobrze zbalansowane pod względem każdej z podanych cech demograficznych lub klinicznych. W badaniu *POPLAR* do grupy ATEZO przypisano o 11% więcej pacjentów płci męskiej niż do grupy DOC, natomiast pozostałe charakterystyki wyjściowe były dobrze zbilansowane.

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

15.5.3.1 Terapie przypisywane w randomizacji

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

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

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

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

Tabela 54. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach RCT włączonych do analizy – schemat dawkowania i zasady kontynuacji terapii; ATEZO vs DOC.

Grupa	<i>OAK</i>	<i>POPLAR</i>
ATEZO	<p>schemat podawania: atezolizumab IV w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie</p>	<p>schemat podawania: atezolizumab IV w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu</p> <p>kontynuacja terapii: leczenie było prowadzone tak długo, jak długo</p>

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

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

Tabela 55. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach RCT włączonych do analizy – czas trwania leczenia; ATEZO vs DOC.

Grupa	OAK	POPLAR
ATEZO	<p>mediana: 3,4 mies. zakres: 0-26 mies.</p>	<p>mediana: 3,7 mies. zakres: 0-19</p>
DOC	<p>mediana: 2,1 mies. zakres: 0-23 mies.</p>	<p>mediana: 2,1 mies. zakres: 0-17 mies.</p>

15.5.3.2 Leczenie po progresji

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

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

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

Najważniejsze dane dotyczące leczenia w okresie *follow-up* zawiera Tabela 56.

Tabela 56. Kolejne linie leczenia stosowane w okresie follow-up w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.

Leki zastosowane w okresie <i>follow-up</i> [†] , n (%)	OAK		POPLAR	
	ATEZO N = 425	DOC N = 425	ATEZO N = 144	DOC N = 143
pacjenci, u których zastosowano ≥ 1 terapię w okresie <i>follow-up</i>	206 (48,5)	192 (45,2)	58 (40,3)	59 (41,3)
chemioterapia	176 (41,4)	131 (30,8)	54 (37,5)	46 (32,2)
docetaksel	110 (25,9)	10 (2,4)	39 (27,1)	2 (1,4)
karboplatyna	35 (8,2)	29 (6,8)	8 (5,6)	9 (6,3)
gemcytabina [chlorowodorek gemcytabiny]	24 (5,6) [17 (4,0)]	38 (8,9) [20 (4,7)]	12 (8,3) [^]	24 (16,8) [^]
winorelbina [winian winorelbiny]	18 (4,2) [15 (3,5)]	22 (5,2) [22 (5,2)]	4 (2,8) [§]	16 (11,2) [§]
pemetreksed [sól sodowa pemetreksedu]	15 (3,5) [7 (1,6)]	22 (5,2) [8 (1,9)]	6 (4,2) [£]	9 (6,3) [£]
paklitaksel	20 (4,7)	12 (2,8)	4 (2,8)	5 (3,5)
leczenie celowane	63 (14,8)	66 (15,5)	17 (11,8)	21 (14,7)
erlotynib [chlorowodorek erlotynibu]	18 (4,2) [14 (3,3)]	20 (4,7) [27 (6,4)]	8 (5,6) [‡]	13 (9,1) [‡]
bewacyzumab	9 (2,1)	9 (2,1)	1 (0,7)	0
afatynib	5 (1,2)	6 (1,4)	1 (0,7)	2 (1,4)
ramucyrumab	6 (1,4)	1 (0,2)	2 (1,4)	0
ozymertynib	1 (0,2)	5 (1,2)	0	0
gefitynib	3 (0,7)	2 (0,5)	3 (2,1)	1 (0,7)
cerytynib	2 (0,5)	0	1 (0,7)	1 (0,7)
immunoterapia	19 (4,5)	73 (17,2)	0	7 (4,9)
niwolumab	16 (3,8)	58 (13,6)	0	3 (2,1)
durwalumab (MEDI4736)	0	8* (1,9*)	0	1 (0,7)
L-DOS47	2 (0,5)	3 (0,7)	0	0
pembrolizumab (lambrolizumab)	0	4 (0,9)	0	1 (0,7)
ipilimumab	0	2 (0,5)	0	0
RO6958688	1 (0,2)	0	0	0
tremelimumab	0	1 (0,2)	0	0
atezolizumab	0	0	0	2 (1,4)
AM0010 (pegyłowana rekombinowana ludzka IL-10)	0	0	0	1 (0,7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

^ „gemcytabina” lub „chlorowodorek gemcytabiny”;

‡ „erlotynib” lub „chlorowodorek erlotynibu”;

§ „winorelbina” lub „winian winorelbiny”;

ε „pemetreksed” lub „sól sodowa pemetreksedu”.

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

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

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

15.6 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium uogólnienia IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego, w leczeniu 1-wszej i kolejnej linii, we wszystkich typach NDRP, w monoterapii

W niniejszej analizie opisano metodykę badania *BIRCH*, a jego wyniki szczegółowo opisano w opracowaniu analitycznym stanowiącym załącznik do wniosku o refundację leku Tecentriq w danym wskazaniu, który podlegał ocenie przed AOTMiT (nr zlecenia w BIP Agencji: 16/2018).

15.6.1 Opis metodyki włączonych badań

Włączono wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie II fazy, bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia – *BIRCH* (*Peters 2017*), które przeprowadzono w populacji dorosłych chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IIIB/IV. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu u pacjentów PD-L1 dodatnich z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP. Do badania włączono zarówno chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, a także po jednej oraz po co najmniej dwóch liniach chemioterapii platynowej (na tej podstawie wyróżniono 3 kohorty).

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

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

Tabela 57. Charakterystyka metodyki badania *BIRCH* bez randomizacji oceniającego terapię ATEZO IV.

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

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

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

Tabela 58. Ocena badania *BIRCH* wg skali NICE.

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

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

Tabela 59. Przebieg chorych w badaniu *BIRCH* oceniającym ATEZO IV.

Kohorta	Zakwalifikowanie, n	Otrzymanie ATEZO, n (%*)	Przerwanie badania
Kohorta 1	142	139 (97,9%)	Wśród wszystkich pacjentów (kohorty 1, 2 i 3) 520 (79%) osób przerwało badanie: <ul style="list-style-type: none"> • 65% z powodu PD¹ • 7% z powodu AEs² • 3% z powodu decyzji pacjenta • 2% ze względu na naruszenie protokołu • 1% z powodu decyzji lekarza
Kohorta 2	271	268 (98,9%)	
Kohorta 3	254	252 (99,2%)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*);

² zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *Adverse Events*).

15.6.2 Charakterystyka włączonej populacji

15.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *BIRCH* włączano dorosłe osoby z rozpoznaniem zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIB/IV z ekspresją PD-L1. Warunkiem kwalifikacji do leczenia była ocena sprawności chorego, która w skali ECOG musiała wynosić 0 lub 1. Chorzy musieli mieć także udokumentowaną prawidłową czynność narządów krytycznych i prawidłowe wyniki badań hematologicznych, a zmiany powinny być mierzalne wg kryteriów RECIST v.1.1. Z badania wykluczano pacjentów z udokumentowanymi

przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i zapaleniem płuc w wywiadzie. Nie kwalifikowano również chorych na przewlekłe choroby wirusowe i autoimmunologiczne. Kryterium wykluczenia z badania stanowiło także wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych.

Tabela 60. Kryteria selekcji przyjęte w badaniu bez randomizacji oceniającym ATEZO IV.

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

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

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

15.6.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania zakwalifikowano 667 pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, z których 659 (99%) otrzymało atezolizumab. W badaniu wyróżniono trzy kohorty – kohortę 1, w której pacjenci

otrzymywali atezolizumab w ramach pierwszej linii leczenia (N = 139); kohortę 2, w której chorzy otrzymali wcześniej jedną linię chemioterapii zawierającej związku platyny (N = 268) oraz kohortę 3, w której pacjenci otrzymali wcześniej przynajmniej 2 linie chemioterapii, w tym jedną platynową (N = 252).

Przeważnie pacjenci charakteryzowali się dobrym lub bardzo dobrym stanem sprawności (ECOG 0 lub 1). Mediana wieku chorych wynosiła 64 lata. Mężczyźni stanowili 59% analizowanej populacji, a 83% chorych potwierdziło palenie papierosów obecnie lub w przeszłości. Histologiczne badanie guza wykazało niepłataskonabłonkowego NDRP u 72% chorych. Dodatnią mutację EGFR stwierdzono u 8% pacjentów, a mutację ALK u 2% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę włączonej populacji.

Tabela 61. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badania *BIRCH*.

Charakterystyka	Populacja ogólna	Kohorta 1 (ATEZO w 1. linii)	Kohorta 2 (ATEZO w 2. linii)	Kohorta 3 (ATEZO w linii 3+.)
Liczba pacjentów	659	139	268	252
Mediana wieku, lata (zakres)	64 (28-88)	67 (35-88)	63 (28-83)	64 (38-84)
Odsetek mężczyzn, n* (%)	389 (59)	71 (51)	163 (61)	154 (61)
Rasa biała, n* (%)	554 (84)	122 (88)	228 (85)	199 (79)
ECOG PS 1, n* (%)	422 (64)	79 (57)	169 (63)	171 (68)
Palenie papierosów (aktualnie lub w przeszłości), n* (%)	547 (83)	117 (84)	220 (82)	209 (83)
Niepłataskonabłonkowy NDRP, n* (%)	474 (72)	107 (77)	185 (69)	181 (72)
Mutacja – EGFR, n (%)	45/543 (8)	13/117 (11)	18/219 (8)	14/207 (7)
Mutacja – ALK, n (%)	9/376 (2)	3/79 (4)	2/151 (1)	4/146 (3)
TC3 lub IC3 status, n* (%)	303 (46)	65 (47)	123 (46)	116 (46)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

W badaniu *BIRCH* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu (inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych), który podawano wszystkim pacjentom w takiej samej dawce, tj. 1200 mg dożylnie (IV) co trzy tygodnie. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (z kohorty 2 i 3) mogli kontynuować terapię atezolizumabem do czasu utraty korzyści klinicznych w opinii badacza (np. brak

niedopuszczalnych toksyczności i objawów progresji choroby), natomiast chorzy nieotrzymujący wcześniej chemioterapii mogli kontynuować lek do momentu progresji choroby. Nie zezwalano na zmiany w dawkowaniu leku.

Tabela 62. Opis interwencji stosowanej w badaniu bez randomizacji *BIRCH*.

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

15.7 Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w leczeniu 1-szej linii, w stadium choroby rozległej, w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd)

W niniejszej analizie opisano metodykę badania *IMpower133*, a jego wyniki szczegółowo opisano w opracowaniu analitycznym stanowiącym załącznik do wniosku o refundację leku Tecentriq w danym wskazaniu, który podlegał ocenie przed AOTMiT (nr zlecenia w BIP Agencji: 31/2020).

Atezolizumab z karboplatyną i etopozydem vs karboplatyna i etopozyd – porównanie bezpośrednie

15.7.1 Opis metodyki włączonych badań

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

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

Tabela 63. Charakterystyka metodyki badania *IMpower133*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>IMpower133</i> , NCT02763579	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	13,9 mies. (mediana)*	tak	ITT: 201 vs 202 m ₁ ITT ⁵ : brak danych na	Skuteczność: ITT (główne punkty koń-	106 (21 krajów, w tym Polska)	F. Hoffmann-La Roche/Genentech

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
					temat liczebności populacji m ₂ ITT [§] : 124 vs 131 bezpieczeństwo: 198 vs 196 [^]	cowe, ocena odpowiadzi na leczenie), m ₁ ITT i m ₂ ITT (PROs) Bezpieczeństwo: populacja bezpieczeństwa		

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

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

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

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

Ocenę jakości badania *IMpower133* wykonano przy pomocy skali Jadad. Szczegółowy jej wynik przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Wynik oceny jakości badania *IMpower133* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>IMpower133</i>	tak	randomizacja blokowa z permutacją 1:1 ze stratyfikacją względem płci, stanu sprawności w skali ECOG (0/1) i obecności przerzu-	podwójne	badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni: pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe, sponsor badania, niez zaślepieni: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel	tak

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
		tów do mózgu (obecność/brak) wykonana przy pomocy interaktywnego systemu (IxRS)		laboratorium, członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia), placebo podawane w infuzji dożylniej analogicznie do atezolizumabu	

Z uwagi na charakter badania (próbą w populacji chorych z nowotworem), okres obserwacji dla głównych punktów końcowych (przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby) nie był z góry określony, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń (w publikacji *Horn 2018* mediana okresu obserwacji wynosiła 13,9 miesiąca). W badaniu przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$, z czego 0,045 przydzielono do analizy OS, a 0,005 do analizy PFS, gdyż oba te punkty końcowe były określone jako główne. Dodatkowo, jeśli analiza główna PFS byłaby istotna statystycznie, wtedy dwustronny poziom istotności alfa z tego punktu końcowego (0,005) zostałby przydzielony do analizy przeżycia całkowitego – wtedy obliczane już z zsumowanym poziomem istotności 0,05 (procedura grupowo-sekwencyjna Holma, z ang. *group sequential Holm procedure*). To samo następowaloby, jeśli analiza OS (*interim* lub główna) charakteryzowałaby się istotnością statystyczną – jej dwustronny poziom istotności $\alpha = 0,045$ byłby przydzielony do analizy PFS. Wymagana liczebność próby była szacowana w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego. Obliczono, że 306 zdarzenia śmiertelne w całej populacji poddanej randomizacji pozwolą z mocą statystyczną 91%, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,045 wykazać zmniejszenie ryzyka zgonu przy użyciu atezolizumabu z etopozydem i karboplatiną w porównaniu do etopozydu i karboplatyny z placebo o 32% (HR = 0,68) przy użyciu testu *log-rank*. Zaplanowano jedną analizę *interim* przeżycia całkowitego po 238 zdarzeniach śmiertelnych (dane odcięto po osiągnięciu wymaganej liczby zdarzeń – 24 kwietnia 2018) przy dwustronnym $\alpha = 0,0193$ jako kryterium przerywania badania (z ang. *stopping boundary*) – obliczonym na podstawie granicy O’Brien-Fleminga przybliżonej funkcją rozdziału alfa Lana-DeMetsa (z ang. *alpha spending function*). Analiza główna przeżycia wolnego od progresji choroby była przeprowadzona jednocześnie z analizą *interim* przeżycia całkowitego – oszacowano, że do tego czasu nastąpi 295 zdarzeń, które zapewnią 99% mocy statystycznej badania do wykrycia HR = 0,55 (z ang. *hazard ratio*) przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,005. Dla tego punktu końcowego nie była zaplanowana analiza *interim*.

Do analizy pierwotnej użyto testu *log-rank*, stratyfikowanego względem płci i statusu sprawności w skali ECOG (0 lub 1) (zgodnie z założeniami w protokole obecność przerzutów do mózgu nie była uwzględniana w stratyfikacji przez zbyt małą liczbę zdarzeń). Do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany czasu od randomizacji do zgonu i

czasu od randomizacji do progresji choroby lub zgonu użyto metody Kaplana-Meiera. Do obliczenia przedziałów ufności użyto metody Brookmeyera i Crowley'a. Takich samych metod użyto do analizy czasu odpowiedzi na leczenie. HR (z ang. *hazard ratio*) i 95-procentowe przedziały ufności obliczono z użyciem stratyfikowanego modelu regresji Coxa (stratyfikacja pod względem tych samych czynników, co przy teście *log-rank*).

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

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

Badanie rozpoczęło 6 czerwca 2016 roku i do 31 maja 2017 roku poddano randomizacji 403 chorych (201 włączono do grupy ATEZO+KPE i 202 do grupy kontrolnej), spośród których do daty odcięcia danych (24 kwietnia 2018 roku) przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 394 pacjentów (198 otrzymało ATEZO, a 196 otrzymało placebo) – stanowili oni populację bezpieczeństwa, w której analizowano zdarzenia niepożądane. Tak więc w publikacji *Horn 2018* oceniano pacjentów w 2 różnych populacjach: ITT (201 vs 202 chorych), w której analizowano dane dotyczące przeżycia, progresji choroby i odpowiedzi na leczenie oraz w populacji bezpieczeństwa. Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Califano 2018* oceniano punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) w zmodyfikowanych populacjach ITT – ocenę czasu do pogorszenia objawowego przeprowadzono u chorych z dostępnym wynikiem oceny wyjściowej (m_1 ITT, brak danych na temat liczebności populacji), a w ocenie zmiany od wartości wyjściowej w PROs wymagano również co najmniej jednego wyniku oceny po wyjściowej (m_2 ITT, 124 vs 131 chorych).

Przebieg chorych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Przebieg chorych w badaniu *IMpower133*.

Etap badania	ATEZO+KPE	PBO+KPE
Randomizacja	ITT: 201 Bezpieczeństwo: 198	ITT: 202 Bezpieczeństwo: 196

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

15.7.2 Charakterystyka włączonej populacji

15.7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *IMpower133* włączano dorosłych chorych na histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego raka drobnokomórkowego płuca w stadium rozległym (*extensive-stage*), którzy dotychczas nie otrzymywali leczenia systemowego z powodu choroby rozległej (I linia leczenia). Stadium rozległe definiowano w oparciu o klasyfikację VALG, jako chorobę nieoperacyjną, która nie mogła być sklasyfikowana jako stadium ograniczone (*limited-stage*). Dopuszczano natomiast zastosowanie chemioradioterapii choroby ograniczonej prowadzonej z intencją wyleczenia, pod warunkiem, że od ostatniego cyklu che-

miotterapii, radioterapii lub chemioradioterapii upłynęło ≥ 6 miesięcy. U włączonych chorych musiała występować choroba mierzalna według RECIST v1.1., stan sprawności ECOG 0 lub 1 oraz adekwatna czynność układu krwiotwórczego, wątroby i nerek.

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

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

Tabela 66. Kryteria selekcji chorych w badaniu *IMpower133*.

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak drobnokomórkowy płuca w stadium rozległym (ocena stopnia zaawansowania według kryteriów <i>Veterans Administration Lung Study Group</i> [VALG]) Pacjent musi dostarczyć próbkę tkanki guza sprzed leczenia, w terminie przed randomizacją lub do 4 tygodni po randomizacji 	nie przedstawiono
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> Brak wcześniejszego leczenia systemowego stadium rozległego raka drobnokomórkowego płuca Wcześniejsze leczenie chemioradioterapią stadium ograniczonego było dozwolone, jeśli było wprowadzone z intencją wyleczenia i jeśli od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania stadium rozległego upłynęło ≥ 6 miesięcy 	nie przedstawiono

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Ogólne parametry demograficzne i kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • 18 lat lub więcej • mężczyźni i kobiety • ECOG 0 lub 1 	nie przedstawiono
Zakres zmian chorobowych	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z bezobjawowymi przerzutami w centralnym układzie nerwowym mogą być włączeni, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ▪ są to tylko zmiany nadnamiotowe lub mózdzkowe; ▪ nie jest obecnie wymagana terapia glikokortykosteroidami; ▪ nie ma dowodów na progresję przerzutów w okresie między ich leczeniem a randomizacją; ▪ zmiany wykryte podczas skryningu w badaniu muszą być leczone radioterapią i/lub operacyjnie przed włączeniem do badania • Choroba musi być mierzalna według definicji z kryteriów RECIST v1.1 (miejsca uprzednio napromieniane mogą być uznane za mierzalne, jeśli progresja choroby w tym miejscu była jednoznacznie udokumentowana od okresu napromieniania, i jeśli miejsce uprzednio napromienianie nie jest jedyną lokalizacją choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywne lub nieleczone przerzuty do centralnego układu nerwowego wykryte w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przy skryningu w badaniu lub wcześniej • Przerzuty do opony miękkiej lub pajęczej
Czynność narządów wewnętrznych/choroby współtowarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiednia czynność hematologiczna i narządów wewnętrznych (wątroba, nerki), definiowana jako wyniki badań laboratoryjnych ≤ 14 dni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{l}$ (bez leczenia GCS-F); ▪ liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$; ▪ liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (bez przetoczeń); ▪ hemoglobina ≥ 9 g/dl (z lub bez przetoczeń); ▪ INR/aPTT $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN) (u pacjentów bez leczenia przeciwkrzepliwego); pacjenci na leczeniu przeciwkrzepliwym muszą otrzymywać stałą dawkę leku; ▪ AST, ALT, ALP $\leq 2,5$ GGN (u pacjentów z udokumentowanym przerzutem do wątroby: AST i/lub ALT ≤ 5 GGN, u pacjentów z udokumentowanym przerzutem do wątroby lub kości: ALP ≤ 5 GGN); ▪ stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,25$ GGN (u pacjentów ze stwierdzoną chorobą Gilberta poziom bilirubiny w surowicy ≤ 3 GGN); ▪ stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ GGN 	<ul style="list-style-type: none"> • Ucisk rdzenia kręgowego niewyleczony definitywnie operacyjnie/radioterapią lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów, że choroba ta jest stabilna przez co najmniej tydzień przed randomizacją • Niekontrolowane wysięki do jamy opłucnej, jamy osierdzia (z ang. <i>pleural/pericardial effusion</i>) lub jamy otrzewnej (z ang. <i>ascites</i>), wymagające powtarzania drenażu ≥ 1/miesiąc (poza pacjentami z cewnikiem założonym na stałe) • Niekontrolowana lub objawowa hiperkalce mia (pacjenci przyjmujący denosumab przed randomizacją muszą wyrazić zgodę i móc zamienić go na bisfosfonian na czas badania) • Inne nowotwory złośliwe w okresie ≤ 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem tych ze znikomym ryzykiem przerzutowania i zgonu pacjenta (5 letnie OS $>90\%$), leczonych z intencją wyleczenia • Dodatni wywiad w kierunku chorób autoimmunologicznych, za wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy leczonej substytucyjnie; ▪ kontrolowanej cukrzycy typu I leczonej insulinią;

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ wyprysku, łuszczycy, liszaja płaskiego przewlekłego, bielactwa nabytego o manifestacji jedynie skórnej, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany skórne zajmują mniej niż 10% całkowitej powierzchni ciała; ○ choroba jest dobrze kontrolowana i wymaga tylko miejscowego stosowania słabych glikokortykosteroidów; ○ brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy (wymagających leczenia PUVA/metotreksatem/retinoidami/lekami biologicznymi/doustnymi inhibitorami kalcyneuryny/silnym lub doustnymi glikokortykosteroidami) • Dodatni wywiad w kierunku idiopatycznego włóknienia płuc, organizującego się zapalenia płuc, zapalenia płuc polekowego i idiopatycznego, cechy aktywnego zapalenia płuc w skryningowej tomografii komputerowej klatki piersiowej (nie dotyczy historii popromiennego zapalenia płuc [włóknienia] w obszarze napromieniania) • Stwierdzone zakażenie HIV • Aktywne zapalenie wątroby typu B (ostre i przewlekłe, definiowane jako HBsAg+) lub C (nie dotyczy infekcji w przeszłości lub wyleczonych (definiowane jako HbCAb+ i HBsAg-) oraz pacjentów, u których wykryto przeciwciała anty-HCV, ale wynik badania PCR w kierunku RNA wirusa był ujemny) • Aktywna gruźlica • Ciężkie infekcje w okresie randomizacji • Znacząca choroba układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolność serca NYHA ≥ 2, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, niestabilna arytmia, udar mózgu w okresie ≤ 3 miesięcy przed randomizacją (pacjenci z chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniający powyższych kryteriów, lub z frakcją wyrzutową lewej komory $< 50\%$ muszą być na stabilnym leczeniu, zoptymalizowanym według lekarza prowadzącego) • Duży zabieg operacyjny z powodu innego niż drobnokomórkowy rak płuca w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywana potrzeba takiego zabiegu w czasie trwania badania • Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku lub narządu litego • Choroby lub stany uniemożliwiające zrozumienie, przestrzeganie lub poddanie się procedurom badania

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu • Kobiety w wieku rozrodczym i partnerzy kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży: zgoda na pozostanie w abstynencji seksualnej lub używanie środków antykoncepcyjnych, których skuteczność przekracza 99% przez okres badania oraz ≥ 5 miesięcy po nim w przypadku kobiet i ≥ 6 miesięcy po nim w przypadku mężczyzn 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży, karmiące lub z zamiarem zajścia w ciążę w czasie badania • Każdy inny czynnik (choroba/dysfunkcja metaboliczna/wynik badania fizykalnego lub laboratoryjnego dający uzasadnione przypuszczenie takiej choroby bądź stanu) stanowiący przeciwwskazanie do przyjmowania badanego leku lub mogący wpłynąć na interpretację wyników lub mogący z wysokim prawdopodobieństwem narazić pacjenta na komplikacje związane z terapią • Jakikolwiek inne leczenie eksperymentalne z intencją wyleczenia w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację • Stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywana potrzeba zastosowania takiej szczepionki w czasie trwania badania (dodatkowo, żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie nie mogła być stosowana ≤ 4 tygodnie przed randomizacją, w trakcie badania i przez 5 miesięcy po ostatniej przyjętej dawce atezolizumabu lub placebo). • Wcześniejsze leczenie agonistą CD137 lub za pomocą leków blokujących immunologiczne punkty kontrolne, przeciwciał anty-PD1 lub anty-PD-L1 • Systemowa terapia lekami immunosupresyjnymi w okresie tygodnia poprzedzającego randomizację (za wyjątkiem terapii doraźnej – po konsultacji z osobą odpowiedzialną za nadzór nad badaniem (z ang. <i>medical monitor</i>) glikokortykosteroidami wziewnymi z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, mineralokortykoidami z powodu niedociśnienia ortostatycznego i niskich dawek glikokortykosteroidów w niewydolności nadnerczy) • Dodatni wywiad w kierunku ostrych reakcji alergicznych, anafilaktycznych lub innej reakcji nadwrażliwości na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane lub na białka фуzyjne • Stwierdzona nadwrażliwość lub alergia na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomików chińskich lub na jakikolwiek składnik preparatu atezolizumabu • Dodatni wywiad w kierunku reakcji alergicznych na karboplatinę lub etopozyd

15.7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

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

Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny porównania ATEZO+KPE z PBO+KPE, badanie *IMpower133*.

Charakterystyka	ATEZO+KPE N=201	PBO+KPE N=202
Wiek		
Mediana (zakres) [lata]	64 (28-90)	64 (26-87)
<65 lat, n (%)	111 (55,2%)	106 (52,5%)
65-74 lata, n (%)	71 (35,3%)	74 (36,6%)
75-84 lata, n (%)	18 (9,0%)	21 (10,4%)
≥85 lat, n (%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Płeć		
Odsetek mężczyzn, n (%)	129 (64,2%)	132 (65,3%)
Rasa lub grupa etniczna		
Biała, n (%)	163 (81,1%)	159 (78,7%)
Azjatycka, n (%)	33 (16,4%)	36 (17,8%)
Czarna, n (%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Indianie amerykańscy lub rdzenne ludy Alaski, n (%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Nieznana, n (%)	4 (2,0%)	4 (2,0%)
Region		
Azja-Pacyfik, n (%)	40 (19,9%)	40 (19,8%)
Europa i Bliski Wschód, n (%)	116 (57,7%)	107 (53,0%)
Ameryka Północna, n (%)	39 (19,4%)	51 (25,2%)
Ameryka Południowa, n (%)	6 (3,0%)	4 (2,0%)
Stan sprawności według ECOG		
0, n (%)	73 (36,3%)	67 (33,2%)
1, n (%)	128 (63,7%)	135 (66,8%)
Palenie tytoniu		
Nigdy niepalący, n (%)	9 (4,5%)	3 (1,5%)
Palacze, n (%)	74 (36,8%)	75 (37,1%)
Palący w przeszłości, n (%)	118 (58,7%)	124 (61,4%)
Przerzuty		

Charakterystyka	ATEZO+KPE N=201	PBO+KPE N=202
Płuco, n (%)	177 (88,1%)	172 (85,1%)
Węzły chłonne, n (%)	160 (79,6%)	168 (83,2%)
Wątroba, n (%)	77 (38,3%)	72 (35,6%)
Opłucna, n (%)	52 (25,9%)	53 (26,2%)
Kości, n (%)	39 (19,4%)	42 (20,8%)
Nadnercza, n (%)	37 (18,4%)	35 (17,3%)
Mózg, n (%)	17 (8,5%)	18 (8,9%)
Śródpiersie, n (%)	15 (7,5%)	16 (7,9%)
Trzustka, n (%)	8 (4,0%)	9 (4,5%)
Klatka piersiowa, n (%)	6 (3,0%)	10 (5,0%)
Jama osierdzia, n (%)	9 (4,5%)	5 (2,5%)
Nerka, n (%)	6 (3,0%)	4 (2,0%)
Otrzewna, n (%)	4 (2,0%)	3 (1,5%)
Tkanki miękkie, n (%)	4 (2,0%)	2 (1,0%)
Skóra, n (%)	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Tchawica, n (%)	3 (1,5%)	0
Szyja, n (%)	0	2 (1,0%)
Pierś, n (%)	0	1 (0,5%)
Oskrzele, n (%)	0	1 (0,5%)
Przełyk, n (%)	0	1 (0,5%)
Jajnik, n (%)	1 (0,5%)	0
Miednica, n (%)	1 (0,5%)	0
Inne, n (%)	20 (10,0%)	11 (5,4%)
Ekspresja biomarkerów bTMB^{&} (liczba mutacji na 10⁶ par zasad)		
<10, n (%)	71 (41,0%)	68 (38,2%)
≥10, n (%)	102 (59,0%)	110 (61,8%)
<16, n (%)	133 (76,9%)	138 (77,5%)
≥16, n (%)	40 (23,1%)	40 (22,5%)
Suma największych średnic wybranych zmian nowotworowych^{&}		
Mediana (zakres) [mm]	113,0 (12,0-325,0)	105,5 (15,0-353,0)
Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa		
Chemioterapia bez antracyklin [^] , n (%)	8 (4,0%)	12 (5,9%)
Radioterapia, n (%)	25 (12,4%)	28 (13,9%)
Leczenie operacyjne, n (%)	33 (16,4%)	25 (12,4%)

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

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

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

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

Mediana wieku w obu grupach wynosiła 64 lata, zdecydowana większość pacjentów znajdowała się w przedziałach wiekowych <65 (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 55,2% vs 52,5%) i 65-74 (44,8% vs 47,5%) lata. Większość pacjentów w badaniu stanowili mężczyźni (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 64,2% vs 65,3%). Wśród włączonych chorych przeważały osoby rasy białej (81,1% i 78,7% odpowiednio w grupach przyjmujących atezolizumab z chemioterapią i chemioterapię z placebo).

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

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

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

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

Leczenie w badaniu *IMpower133* było podzielone na 2 okresy: indukcji i fazę podtrzymującą. W fazie indukcji grupa ATEZO+KPE była poddawana czterem 21-dniowym cyklom leczenia, w czasie których po-

dawano atezolizumab, karboplatynę i etopozyd (w takiej kolejności). Dnia pierwszego każdego cyklu pacjenci otrzymywali we wlewie dożylnym 1200 mg atezolizumabu w ciągu 60 ± 15 minut w pierwszym i w ciągu 30 ± 10 minut w kolejnych cyklach (czasu wlewu nie skracano, jeśli w pierwszym cyklu wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z podawaniem leku). W drugiej kolejności podawano karboplatynę w postaci dożylnej do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC, z ang. *area under the concentration-time curve*), w czasie 30-60 minut. Etopozyd był podawany przez pierwsze 3 dni każdego cyklu w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut, również we wlewie dożylnym (w dniu 1 jako ostatni z 3 leków). Sugerowane czasy wlewów karboplatyny i etopozydu mogły być dostosowywane do lokalnych standardów. Po fazie indukcyjnej następowała terapia podtrzymująca, podczas której pacjenci otrzymywali tylko atezolizumab w dawce 1200 mg w 21-dniowych cyklach.

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

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

- istniały dowody na korzyść kliniczną stosowanej terapii w ocenie badacza;
- progresja choroby nie powodowała spadku sprawności w skali ECOG;
- progresją nie były objęte zmiany w lokalizacjach anatomicznie krytycznych, które nie mogłyby być leczone przez zastosowanie interwencji dozwolonych w protokole badania;
- pacjent wyraził na to świadomą zgodę, rezygnując jednocześnie z terapii alternatywnych.

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

Autorzy opisali również dodatkowe terapie, które były dozwolone lub zabronione w czasie trwania badania (niektóre niedozwolone także w okresie przed lub po badaniu, np. żywe, atenuowane szczepionki).

Ogólnie, dodatkowe terapie dozwolone dotyczyły głównie leczenia zdarzeń niepożądanych i prowadzenia pacjenta według lokalnych wskazań klinicznych. Niedozwolone były: denosumab, żywe, atenuowane szczepionki i używanie steroidów w premedykacji pacjentów, u których istniały przeciwwskazania do badania tomografii komputerowej z kontrastem. Stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu według lokalnej praktyki najlepszej opieki medycznej dozwolone było jedynie w fazie podtrzymującej.

Szczegóły poszczególnych schematów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności ATEZO+KPE vs PBO+KPE, badanie *IMpower133*.

Faza leczenia	Interwencja	Kontrola
Faza indukcji	<p>W dniu pierwszym każdego cyklu podawane były w postaci wlewu dożylnego kolejno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab (ATEZO) w dawce 1200mg w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut); • karboplatyna do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC), w ciągu 30-60 minut; • etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut. <p>W dniach 2 i 3 każdego cyklu podawany był etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut. Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia.</p>	<p>W dniu pierwszym każdego cyklu podawane były w postaci wlewu dożylnego kolejno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut); • karboplatyna do osiągnięcia 5 mg/ml/min wartości pola pod krzywą stężenia od czasu (AUC), w ciągu 30-60 minut; • etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut. <p>W dniach 2 i 3 każdego cyklu podawany był etopozyd w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut. Pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia.</p>
Faza podtrzymująca	<p>Pacjenci otrzymywali atezolizumab w 21-dniowych cyklach we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg.</p>	<p>Pacjenci otrzymywali placebo w 21-dniowych cyklach we wlewie dożylnym.</p>
Dozwolone terapie dodatkowe [^] (wspólne dla obu grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Premedykacja lekami przeciwhistaminowymi przed infuzją atezolizumabu lub placebo w cyklach 2 i kolejnych • Doustne środki antykoncepcyjne • Hormonalna terapia zastępcza • Profilaktyczna lub terapeutyczna terapia przeciwkrzepliwa (np. heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna w stałych dawkach) • Paliatywna radioterapia pod warunkiem, że nie utrudnia oceny zmian nowotworowych będących celem leczenia. Protokół badania nie wymaga wstrzymania leczenia atezolizumabem lub placebo na czas paliatywnej radioterapii • Inaktywowane szczepionki przeciwko grypie • Megestrol przyjmowany w celu poprawy apetytu • Glikokortykosteroidy wziewne z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc • Mineralokortykosteroidy • Niskie dawki glikokortykosteroidów z powodu hipotensji ortostatycznej lub niewydolności nadnerczy • Objawy związane z infuzją leku mogły być leczone acetaminofenem, ibuprofenem, difenhydraminą i/lub famotydyną lub innym antagonistą receptora H₂ zgodnie ze standardową praktyką (poza Stanami Zjednoczonymi dozwolone lokalne odpowiedniki tej terapii) 	

Faza leczenia	Interwencja	Kontrola
	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infuzją leku objawiające się dusznością, niedociśnieniem, świszczącym oddechem (z ang. <i>wheezing</i>), skurczem oskrzeli, tachykardią, obniżoną saturacją hemoglobiny tlenem we krwi lub niewydolnością oddechową powinny być leczone według wskazań klinicznych (np. tlenoterapia, agonisty receptorów β_2) • Ogólnie, inne terapie dodatkowe według lokalnych wskazań klinicznych* • W fazie podtrzymującej – profilaktyczne napromienianie mózgu 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Inne terapie leczenia nowotworów złośliwych (włączając ziołolecznictwo[§]) do zakończenia badanej terapii po progresji choroby. Terapie przeciwnowotworowe były również niedozwolone w różnym okresie przed badaniem, zależnie od danej terapii – zostało to opisane w rozdziale dotyczącym kryteriów wyłączenia pacjentów 	
Zabronione terapie dodatkowe (wspólne dla obu grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Denosumab (pacjenci przyjmujący denosumab przed włączeniem do badania muszą się zgodzić i móc zamienić go na terapię bisfosfonianem) • Jakakolwiek żywa, atenuowana szczepionka w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, podczas terapii i przez 5 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki atezolizumabu lub placebo • Glikokortykosteroidy w premedykacji pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do badania tomografii komputerowej z kontrastem (w takiej sytuacji należało badanie to zastąpić tomografią komputerową bez kontrastu w przypadku klatki piersiowej i tomografią komputerową bez kontrastu lub rezonansem magnetycznym w przypadku brzucha i miednicy) 	

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

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

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

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

W badaniu dopuszczono możliwość modyfikacji dawek karboplatyny i etopozydu z powodu zdarzeń niepożądanych. Ciężkość tych zdarzeń oceniano zgodnie z systemem NCI CTCAE v4.0 (z ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W przypadku ≥ 2 zdarzeń niepożądanych

o różnych stopniach ciężkości dawkę zredukowano odpowiednio do zdarzenia o najwyższym stopniu ciężkości. Jeśli w opinii personelu medycznego zdarzenie niepożądane było spowodowane przez tylko jeden komponent terapii lub tylko jeden z leków, nie było potrzeby modyfikacji pozostałych elementów terapii i dawek innych leków. Jeśli leczenie było przerwane, wznowiano je tak, by terminy infuzji atezolizumabu i placebo pozostały zsynchronizowane względem siebie i względem chemioterapii.

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

- liczba neutrofilów $<500/\mu\text{l}$ i liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;
- liczba płytek krwi $<25\ 000/\mu\text{l}$, niezależnie od liczby neutrofilów – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;
- liczba płytek krwi $<50\ 000/\mu\text{l}$ z krwawieniem stopnia ≥ 2 , niezależnie od liczby neutrofilów – redukcja dawki leku do 50% dawki z poprzedniego cyklu;
- liczba neutrofilów $<1000/\mu\text{l}$ i gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ – redukcja dawki do 75% dawki z poprzedniego cyklu.

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

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

- biegunka stopnia 3 lub 4 (pomimo stosowania leków przeciwbiegunkowych) lub biegunka dowolnego stopnia wymagająca hospitalizacji – redukcja dawki leku do 75% dawki z poprzedniego cyklu;

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

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

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

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

Tabela 69. Następcze terapie nowotworowe w badaniu *IMpower133* (Horn 2018).

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

Kategoria	ATEZO+KPE	PBO+KPE
Immunoterapia, n (%)	6 (3,0%)	15 (7,4%)
Inna, n (%)	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Terapia celowana, n (%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)

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

15.8 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.8.1 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 2023*).

Tabela 70. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

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

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
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 odślepieniem danych do analizy?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/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 71. 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 72. 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.	-
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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
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 73. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 74. 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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
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 75. 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 76. 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.

15.8.2 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 77. 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.

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

15.8.4 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 79. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

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

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

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

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

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

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

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

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

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

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

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

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

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

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

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

Tabela 80. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

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

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

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

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

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

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

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

Ekspozycja

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

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

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

- tak*
- nie

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

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

15.8.5 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 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),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

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

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

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

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

Tabela 81. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

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

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			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: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich 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

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <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

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

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

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

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

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

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

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

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

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

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

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

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

15.8.1 Kwestionariusz EORTC IL57

Kwestionariusz EORTC IL57 składa się z 10 pozycji i obejmuje 3 skale: funkcjonowanie fizyczne (PF, z ang. *physical functioning*), funkcjonowanie w roli społecznej (RF, z ang. *role functioning*) i globalny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL, z ang. *global health status*) oraz 1 pozycję z biblioteki elementów EORTC. Skala PF składa się z 5 pozycji oceniających stopień, w jakim uczestnicy mają trudności z wykonywaniem forsownych czynności; chodzenie na długie spacery; chodzenie na krótkie spacery; konieczność pozostawania w łóżku lub na krześle; potrzeba pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, kąpiel/korzystaniu z toalety. Skala RF składa się z 2 pozycji oceniających stopień, w jakim uczestnicy byli ograniczeni w wykonywaniu pracy i spędzaniu wolnego czasu w poprzednim tygodniu. Skala GHS/QoL składa się z 2 pozycji oceniających ogólny stan zdrowia i jakość życia uczestników w poprzednim tygodniu. Odpowiedzi

na pytania udzielane są na 4-punktowej skali Likerta (gdzie 1 = „Wcale” do 4 = „Bardzo dużo”) w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w rolach oraz na 7-punktowej skali (gdzie 1 = „Bardzo słabo” do 7 = „ Doskonała”) dla GHS/QoL. Dla każdej skali średnia pozycji jest przekształcana liniowo w celu uzyskania wyników od 0 do 100, gdzie 100 = najlepszy możliwy wynik. Wyższy wynik = lepszy wynik.

Opis kwestionariusza na podstawie protokołu badania *IMscin001*.

15.8.2 Kwestionariusz satysfakcji z terapii nowotworowej (CTQS)

CTSQ (ang. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*) to zatwierdzony, 16-elementowy kwestionariusz mierzący trzy domeny związane z satysfakcją pacjentów z terapii przeciwnowotworowej: oczekiwania wobec terapii, odczucia dotyczące skutków ubocznych oraz satysfakcję z terapii. W badaniu tym wykorzystano zmodyfikowaną skalę SWT, która składa się z siedmiu pozycji ocenianych w 5-punktowej skali, gdzie 1 oznacza najgorszą odpowiedź, a 5 najlepszą odpowiedź, z wyjątkiem jednej pozycji z odwrotną punktacją (patrz Załącznik 12). Wypełnienie skali SWT zajmuje około 5 minut.

Opis kwestionariusza na podstawie protokołu badania *IMscin001*.

15.8.3 Kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia

Kwestionariusz perspektywy pracownika ochrony zdrowia (HCP, z ang. *health-care professional*) składa się z pięciu pozycji oceniających wygodę, łatwość podawania i ogólne zadowolenie ze stosowania atezolizumabu SC, a także przyczyny zadowolenia lub niezadowolenia zgłaszane przez HCP. Kwestionariusz perspektywy HCP SC vs IV składa się z pięciu pozycji oceniających wygodę, potencjalną oszczędność czasu i ogólne zadowolenie ze stosowania atezolizumabu SC i atezolizumabu IV, a także powody zadowolenia zgłaszane przez HCP.

Opis kwestionariusza na podstawie protokołu badania *IMscin001*.

15.9 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego założone kryteria włączenia.

15.10 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Ocena biorównoważności produktu Tecentriq® podawanego w postaci podskórnej (SC) i postaci dożylniej (IV)

IMscin001 [NCT03735121]	<i>Burotto 2023</i>	Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraез-Baranda L, Liu SN, Chan P, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Zanghi JA, Leutgeb B, Felip E. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. <i>Ann Oncol.</i> 2023 Aug;34(8):693-702. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.009. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37268157.
	<i>Burotto 2023a</i> [abstrakt]	Burotto M, Zvirbule Z, Alvarez R, Chewaskulyong B, Herraез Baranda LA, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Castro Sanchez AY, Zanghi J, Felip E. IMscin001 part 2 updated results: Efficacy, safety, immunogenicity and patient-reported outcomes (PROs) from the randomised phase III study of atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Annals of Oncology</i> , Vol. 34, Supl 2, S823, Abstract No 1447P. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2478
	<i>Felip 2021</i>	Felip E, Burotto M, Zvirbule Z, Herraез-Baranda LA, Chanu P, Kshirsagar S, Maiya V, Chan P, Pozzi E, Marchand M, Monchalín M, Tanaka K, Tosti N, Wang B, Restuccia E. Results of a Dose-Finding Phase 1b Study of Subcutaneous Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Clin Pharmacol Drug Dev.</i> 2021 Oct;10(10):1142-1155. doi: 10.1002/cpdd.936. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788415; PMCID: PMC8518371.
	<i>Liu 2023</i> [abstrakt]	Liu SN, Chan P, Marchand M, Herraез-Baranda L, Bruno R, Chanu P, Wu B. Switching to Subcutaneous Atezolizumab After Intravenous Dosing: Evaluation of Atezolizumab Pharmacokinetics (PK) Using Population PK Modeling. Presented at the North America Conference on Lung Cancer; December 1-3, 2023; Chicago, IL, USA. PP01.99
	<i>EPAR 2023</i>	European Medicine Agency, 09 November 2023. EMA/537504/2023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Tecentriq; International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/X/0076. Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0076-epar-assessment-report-extension_en.pdf
	<i>CT 2023</i>	A Study to Investigate Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03735121; Study Results. Dostęp on-line: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03735121 Data ostatniego dostępu: 07.03.2024

Porównawcze zestawienie oceny farmakokinetyki produktu Tecentriq w postaci podskórnej z produktem w postaci dożylniej

- EPAR 2021** European Medicine Agency, 25 March 2021. EMA/275323/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report, Tecentriq; International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0033.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR 2022** European Medicine Agency, 22 April 2022. EMA/667840/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Tecentriq; International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0064.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-h004143-ii-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Publikacje prezentujące badania uwzględnione w dokumentach EPAR

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium (adiuwant) w monoterapii jako leczenie adiuwantowe, po całośkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u do-rostych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC), bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK

- IMpower010** [NCT02486718] *Felip 2021a* 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-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10308):1344-1357
- Altorki 2021* [abstrakt] 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-III A 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* [abstrakt] 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-III A 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 2021b* [abstrakt] 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-III A NSCLC. *Ann Oncol* 2021; 32:S1319.
Abstrakt konferencyjny i prezentacja.
- Wakelee 2022* [abstrakt] 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>

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z przerzutami, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii, u dorosłych pacjentów z NDRP, z przerzutami, z ekspresją PD-L1 \geq 50% na komórkach guza (TC), bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK

IMpower110 [NCT02409342]	<i>Herbst 2020</i>	Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. New England journal of medicine 2020; 383(14):1328-1339
	<i>Jassem 2021</i>	Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocchi S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol 2021
	<i>de Marinis 2020</i> [abstrakt]	de Marinis F, Giaccone G, Herbst RS, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9594) DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9594

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z przerzutami, w leczeniu 2-giej linii, w monoterapii, u dorosłych pacjentów z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii (CTH)

OAK [NCT02008227]	<i>Rittmeyer 2017</i>	Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
	<i>Cortinovis 2017a</i> [abstrakt]	Cortinovis D, Gadgeel SM, Rittmeyer A et. al. Results from OAK subgroup analyses: A randomized Phase III study of atezolizumab vs docetaxel in patients (pts) with advanced NSCLC. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl 2, 1 April 2017. Abstract 89PD.
	<i>Cortinovis 2017b</i> [abstrakt]	Cortinovis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study OAK. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1313P.
	<i>Cortinovis 2017c</i> [abstrakt]	Cortinovis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study OAK. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1313P.
	<i>de Marinis 2017a</i> [abstrakt]	de Marinis F, Barlesi F, Rittmeyer A et. al. Survival and safety of atezolizumab by best overall response (BOR) in the phase III NSCLC OAK study. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1310P.

- de Marinis 2017b*
[abstrakt] de Marinis F, Barlesi F, Rittmeyer A et. al. Survival and safety of atezolizumab by best overall response (BOR) in the phase III NSCLC *OAK* study. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1310P.
- Gadgeel 2017*
[abstrakt] Gadgeel S, Ciardiello F, Rittmeyer A et. al. *OAK*, a Randomized Ph III Study of Atezolizumab vs Docetaxel in Patients with Advanced NSCLC: Results from Subgroup Analyses. Journal of Thoracic Oncology, January 2017, Volume 12, Issue 1, Supplement, Pages S9–S10. Abstract PL04a.02.
- Gandara 2017*
[abstrakt] Gandara DR, von Pawel J, Sullivan RN, et. al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III *OAK* study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9001).
- von Pawel 2017a*
[abstrakt] von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study *OAK*. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1314P.
- von Pawel 2017b*
[abstrakt] von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study *OAK*. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1314P.
- POPLAR**
[NCT01903993] *Fehrenbacher 2016* Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braithe F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A; *POPLAR* Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (*POPLAR*): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.
- Artal-Cortes 2017*
[abstrakt] Artal-Cortes A, Mazieres J, Fehrenbacher L, et. al. Evaluation of non-classical response by immune-modified RECIST and efficacy of atezolizumab beyond disease progression in advanced NSCLC: Results from the randomized Phase II study *POPLAR*. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl 2, 1 April 2017. Abstract 96PD_PR.
- Mazieres 2016a*
[abstrakt] Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9032).
- Mazieres 2016b*
[abstrakt] Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study *POPLAR*. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting – June 3-7, 2016, Chicago, IL, USA. Poster #355.
- Smith 2016*
[abstrakt] Smith DA, Vansteenkiste JF, Fehrenbacher L, et. al. Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (*POPLAR*). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9028).
- BIRCH**
[NCT02031458] *Peters 2017* Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, Toh CK, Rizvi NA, Chaft JE, Carcereny Costa E, Patel JD, Chow LQM, Koczywas M, Ho C, Früh M, van den Heuvel M, Rothenstein J, Reck M, Paz-Ares L, Shepherd FA, Kurata T, Li Z, Qiu J, Kowanetz M, Mocchi S, Shankar G, Sandler A, Felip E. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (*BIRCH*). JCO. 2017;35(24):2781-2789. doi:10.1200/JCO.2016.71.9476.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) w skojarzeniu z CTH (karboplatyna i etopozyd), w leczeniu 1-szego rzutu, u dorosłych pacjentów z DRP, w chorobie rozległej (ES-SCLC)

IMpower133 [NCT02763579]	<i>Horn 2018</i>	Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinavar F, Lin W, Sandler A, Liu SV. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379(23):2220-2229
	<i>Califano 2018</i> [abstrakt]	Califano R, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, Liu SV, Horn L, Quach C, Yu W, Kabbinavar F, Lam S, Mansfield A. IMpower133: Patient-reported outcomes (PROs) in a ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC) (490). <i>Annals of Oncology</i> , Volume 29, Issue suppl_10, December 2018, mdy486, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy486
	<i>Mansfield 2019</i> [abstrakt]	Mansfield AS, Liu SV, Szczesna A, et al. IMpower133: Primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a Ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). <i>Cancer Res</i> 2019;79(13 Suppl):Abstract nr CT199.

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

<p>livanainen S, Baird AM, Balas B, Bustillos A, Castro Sanchez AY, Eicher M, Golding S, Mueller-Ohldach M, Reig M, Welslau M, Ammann J. Assessing the impact of digital patient monitoring on health outcomes and healthcare resource usage in addition to the feasibility of its combination with at-home treatment, in participants receiving systemic anticancer treatment in clinical practice: protocol for an interventional, open-label, multicountry platform study (ORIGAMA). <i>BMJ Open</i> 2023; 13(4):e063242</p>	<p>Nieprawidłowy rodzaj badania – opis metodyki badania <i>ORIGAMA</i>, nie opublikowano wyników</p>
<p>Liu H, Li Y, Li J, Zhang Q, Wu J, Li X, Meng L, Cao S, Li H. Musculoskeletal adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a large-scale pharmacovigilance study. <i>Front Pharmacol</i> 2023; 14</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano mięśniowo-szkieletowe zdarzenia niepożądane indukowane ICIs, w tym atezolizumabem, jednak nie podano żadnych informacji wskazujących, że zaprezentowane dane dotyczą formy podskórnej leku, założono więc że dane dotyczą formy dożylniej (w publikacjach dotyczących formy podskórnej zawsze jest zaznaczone, że o taką chodzi, ponieważ jest nowsza)</p>
<p>Minami S, Ihara S, Tanaka T, Komuta K. Sarcopenia and Visceral Adiposity Did Not Affect Efficacy of Immune-Checkpoint Inhibitor Monotherapy for Pretreated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>World J Oncol</i> 2020; 11(1):9-22</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano skuteczność ICIs, w tym atezolizumabem, jednak nie podano żadnych informacji wskazujących, że zaprezentowane dane dotyczą formy podskórnej leku, założono więc że dane dotyczą formy dożylniej (w publikacjach dotyczących formy podskórnej zawsze jest zaznaczone, że o taką chodzi, ponieważ jest nowsza)</p>
<p>Moore DC, Elmes JB, Arnall JR, Strassels SA, Patel JN. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura associated with immune checkpoint inhibitors: A real-world study of the FDA adverse event reporting system. <i>Int Immunopharmacol</i> 2022; 110</p>	<p>Nieprawidłowa interwencja – badanie RWE FDA; w badaniu oceniano występowanie nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej związanej z ICIs, w tym atezolizumabem, jednak nie podano żadnych informacji wskazujących, że zaprezentowane dane dotyczą formy podskórnej leku, założono więc że dane dotyczą formy dożylniej (w publikacjach dotyczących formy podskórnej zawsze jest zaznaczone, że o taką chodzi, ponieważ jest nowsza)</p>

Roberts J, Ennis D, Hudson M, Ye C, Saltman A, Himmel M, Rottapel R, Pope J, Hoa S, Tisseverasinghe A, Fifi-Mah A, Maltez N, Jamal S. Rheumatic immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: A nationwide multi-center cohort. *Autoimmun Rev* 2020; 19(8)

Tsimberidou AM, Guenther K, Andersson BS, Mendrzyk R, Alpert A, Wagner C, Nowak A, Aslan K, Satelli A, Richter F, Kuttruff-Coqui S, Schoor O, Fritsche J, Coughlin Z, Mohamed AS, Sieger K, Norris B, Ort R, Beck J, Vo HH, Hoffgaard F, Ruh M, Backert L, Wistuba II, Fuhrmann D, Ibrahim NK, Morris VK, Kee BK, Halperin DM, Nogueras-Gonzalez GM, Kebriaei P, Shpall EJ, Vining D, Hwu P, Singh H, Reinhardt C, Britten CM, Hilf N, Weinschenk T, Maurer D, Walter S. Feasibility and Safety of Personalized, Multi-Target, Adoptive Cell Therapy (IMA101): First-in-Human Clinical Trial in Patients with Advanced Metastatic Cancer. *Cancer Immunol Res* 2023; 11(7):925-945

Velev M, Baroudjian B, Pruvost R, De Martin E, Laparra A, Babai S, Teyssere S, Danlos F-X, Albiges L, Bernigaud C, Benderra M-A, Pradère P, Zaidan M, Decroisette C, Fallah F, Matergia G, Lavaud P, Jantzen H, Atzenhoffer M, Buyse V, Ammari S, Robert C, Champiat S, Messayke S, Marabelle A, Guettier C, Lebbe C, Lambotte O, Michot J-M. Immune-related generalised oedema – A new category of adverse events with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2023; 179:28-47

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano reumatyczne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym związane z immunoterapią przeciwnowotworową, w tym atezolizumabem, jednak nie podano żadnych informacji wskazujących, że zaprezentowane dane dotyczą formy podskórnej leku, założono więc że dane dotyczą formy dożylnnej (w publikacjach dotyczących formy podskórnej zawsze jest zaznaczone, że o takową chodzi, ponieważ jest nowsza)

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano atezolizumab dożylny

Nieprawidłowa interwencja – w badaniu oceniano występowanie uogólnionego obrzęku pochodzenia immunologicznego, związanego ze stosowaniem ICIs, w tym atezolizumabem - w badaniu brak było chorych leczonych atezolizumabem podskórnym (jeden pacjent otrzymywał atezolizumab dożylny)

15.12 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego założone kryteria włączenia.

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

Peer CJ, Zimmerman SM, Figg WD, Goldstein DA, Ratain MJ. Subcutaneous Atezolizumab: A Jab Without a Benefit. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2022; 11(1):134-135

Xu Z, Leu JH, Xu Y, Nnane I, Liva SG, Wang-Lin SX, Kudgus-Lokken R, Vermeulen A, Ouellet D. Development of Therapeutic Proteins for a New Subcutaneous Route of Administration After the Establishment of Intravenous Dosages: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther* 2023; 113(5):1011-1029

Ye W, Li M, Luo K. Therapies Targeting Immune Cells in Tumor Microenvironment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceutics* 2023; 15(7)

Yu D-P, Cheng X, Liu Z-D, Xu S-F. Comparative beneficiary effects of immunotherapy against chemotherapy in patients with advanced NSCLC: Meta-analysis and systematic review. *Oncol Lett* 2017; 14(2):1568-1580

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat podskórnego ATEZO w formie listu do wydawcy; autorzy nie zaprezentowali żadnych danych wskazujących, że prezentowane dane pozyskano w ramach przeglądu systematycznego

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat białek terapeutycznych, które były najpierw zatwierdzone do podawania dożylnego, a następnie podskórnego - nie przedstawiono informacji na temat ATEZO; przegląd określono w tytule jako "systematic", ale autorzy nie zaprezentowali żadnych danych wskazujących, że prezentowane dane pozyskano w ramach przeglądu systematycznego

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii celowanych na komórki immunologiczne w NDRP; autorzy nie zaprezentowali żadnych danych wskazujących, że prezentowane dane pozyskano w ramach przeglądu systematycznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny dotyczący porównania immunoterapii vs chemioterapii stosowanych u chorych z zaawansowanym NDRP; autorzy włączyli tylko badania dotyczące ATEZO podawanego dożylnie

15.14 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 06 marca 2024 roku.

Tabela 82. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab[all] OR atezolizumab[nm]	3503
2	subcutaneous[all] OR (recombinant[all] AND hyaluronidase[tw]) OR rHuPH20[all]	216434
3	#1 AND #2	29

Tabela 83. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('atezolizumab'/exp OR atezolizumab) AND [embase]/lim	17589
2	(subcutaneous OR (recombinant AND hyaluronidase) OR rhuph20) AND [embase]/lim	443738
3	#1 AND #2	212

Tabela 84. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab	1469
2	subcutaneous OR (recombinant AND hyaluronidase) OR rHuPH20	34963
3	#1 AND #2	20

15.15 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.15.1 Ocena biorównoważności produktu Tecentriq® podawanego w postaci podskórnej (SC) i postaci dożylniej (IV)

15.15.1.1 IMscin001

Tabela 85. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania IMscin001.

IMscin001 (NCT03735121, BP40657; publikacje <i>Burotto 2023, Filip 2021</i> , doniesienie konferencyjne <i>Burotto 2023a</i> [abstrakt i plakat])			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie Ib/III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, ocena <i>noninferiority</i>		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	Faza Ib: 19 (globalnie) Faza III: 89 (wg <i>clinicaltrials.gov</i>)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd
Okres obserwacji	<p>Część 1: Włączenie do badania w okresie od 27.12.2018. Data odcięcia danych: 10.03.2020.</p> <p>Część 2: Mediana FU 4,7 mies. (zakres: 0,1-16,7). Data odcięcia danych: 26.04.2022. Aktualizacja wyników: mediana FU 9,5 mies.; data odcięcia danych: 16.01.2023. Badanie prowadzone w okresie od 2.12.2020 do 30.03.2022.</p>		
Oszacowanie wielkości próby	<p>W badaniu testowano hipotezę nie mniejszej skuteczności (<i>noninferiority</i>) ATEZO SC od IV, za pomocą jednostronnego testowania hipotez przy użyciu procedury Hochberga w oparciu o równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, C_{trough} w cyklu 1 i modelowane $AUC_{0-21 d}$. Dolną granicę 90% przedziału ufności (CI) dla stosunku średniej geometrycznej (GMR) pomiędzy ramionami SC i IV dla obu głównych punktów końcowych ($C_{trough, SC}/C_{trough, IV}$ i $AUC_{0-21 d, SC}/AUC_{0-21 d, IV}$) porównano ze predefiniowanym marginesem <i>noninferiority</i> wynoszącym 0,8 – który stanowi dolną granicę zakresu biorównoważności zalecanego przez wytyczne FDA i EMA. Predefiniowano kryterium odrzucenia założonej hipotezy zerowej o mniejszej skuteczności (<i>inferiority</i>) postaci SC i stwierdzenia, że podawanie SC nie jest gorsze (<i>noninferiority</i>) od podawania IV w oparciu o równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, jeśli zaobserwowane dolne granice 90% CI dla GMR równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych były równe lub większe od predefiniowanego marginesu równoważności [0,8]. Zaplanowano włączenie do badania łącznie 355 pacjentów. Przy zaobserwowanej utracie pacjentów podlegających ocenie PK rzędu około 24%, wielkość próby oszacowano na ≥ 261 pacjentów podlegających ocenie PK, co zapewniało $\geq 80\%$ moc do stwierdzenia <i>noninferiority</i> postaci SC w porównaniu z IV dla C_{trough} i $AUC_{0-21 d}$ w 1 cyklu.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Punkty końcowe PK były analizowane w populacji chorych poddanych randomizacji zgodnie z otrzymanym leczeniem (<i>as treated ITT</i>).</p> <p>Analiza C_{trough} w 1 cyklu była wykonywana w populacji możliwej do oceny PK zgodnej z protokołem (<i>per-protocol PK-evaluable</i>) – populacja PP-PK, zdefiniowanej jako populacja chorych w grupach ATEZO SC i ATEZO IV, u których nie wystąpiły zaburzenia protokołu (<i>protocol deviations</i>), które mogłyby wpłynąć na wyniki C_{trough} obserwowane w 1 cyklu. Pacjentów wykluczano z populacji PP-PK, jeśli brakowało pomiaru PK C_{trough} w 1 cyklu, a pomiar C_{trough} był wykonywany poza wcześniej określonym oknem (dzień 21 ± 2 dni), podano wielkość dawki różniącą się od dawki planowanej o $>20\%$ w cyklu 1, w cyklu 1 podano wstrzyknięcie w miejsce inne niż udo lub zduplikowano pomiary C_{trough} dla cyklu 1.</p>		

IMscin001 (NCT03735121, BP40657; publikacje *Burotto 2023, Filip 2021*, doniesienie konferencyjne *Burotto 2023a* [abstrakt i plakat])

Modelowane punkty końcowe PK (np. AUC_{0-21d} , C_{trough} cykl 1, $C_{trough,ss}$ i AUC_{ss}) były wykonywane w populacji możliwej do oceny PK (*PK-evaluable*) – populacja PK, zdefiniowanej jako pacjenci poddani randomizacji z ≥ 1 pomiarem PK po rozpoczęciu badania (*postbaseline*).

Punkty końcowe PK oparte na modelu (*model-based*) zostały wyznaczone na podstawie modelu PK populacyjnego i opracowane z wykorzystaniem nieliniowego podejścia opartego na efektach mieszanych, obserwowanych stężeń PK atezolizumabu, rzeczywistych informacji o dawkowaniu i wyjściowych kowariatach (współzmiennych).

Analiza PFS wykonywana w całkowitej populacji (*full analysis set*) – populacja FAS, zdefiniowanej jako populacja chorych poddanych randomizacji, zgodnie z przydzielonym leczeniem. Analiza ORR w populacji FAS z chorobą mierzalną w momencie wyjściowym wg definicji RECIST v. 1.1.

Analiza bezpieczeństwa wykonywana w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia według protokołu i mieli wykonany ≥ 1 pomiar ADA po rozpoczęciu leczenia – populacja SAS (*safety analysis set*).

ORR wraz z 95% CI obliczano dla obu grup według metody Pearsons-Clopper. Obliczono różnicę odsetków odpowiedzi między grupami wraz z dwustronnymi 95% CI. PFS analizowano za pomocą krzywych Kaplan-Meiera, wraz z wykresami przeżycia, medianą czasu trwania i odpowiadającym 95% CI wyznaczonym według metody Brookmeyer-Crowley.

Pierwszorzędowe punkty końcowe: Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi PK były obserwowane w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu)

- Najniższe stężenie w surowicy (C_{trough})
- Modelowane (*model-predicted*) pole pod krzywą od dnia 0 do 21 (AUC_{0-21d})

Drugorzędowe punkty końcowe PK:

- Modelowane C_{trough} w cyklu 1 (C_{trough} cykl 1)
- Modelowane C_{trough} w stanie równowagi (*steady state*) ($C_{trough,ss}$)
- AUC w stanie równowagi (AUC_{ss})

Punkty
końcowe

Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności:

- Odpowiedź obiektywna (ORR, z ang. *objective response rate*)
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*)
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
- Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza (PFS, z ang. *progression-free survival*)
- Bezpieczeństwo, monitorowane przez cały okres badania przez *Joint Monitoring Committee*

Drugorzędowe punkty końcowe immunogenności:

- Rozpowszechenie/częstość występowania (*prevalence*) i zapadalność/zachorowalność (*incidence*) przeciwciał przeciwleukowych (ADAs) przeciw atezolizumabowi (obie ręce) i rHuPH20 (tylko ręka SC).

Interwencja i komparatory
Część pierwsza:

- Preparat i stężenie rHuPH20 stosowane w tym badaniu były takie same, jak stosowane w preparatach podskórnych trastuzumabu, rytuksymabu, preparatu złożonego pertuzumabu i trastuzumabu w ustalonej dawce (*fixed-dose*) oraz daratumumabu w badaniach porównujących formy SC z IV dla tych leków. Atezolizumab SC był mieszany z rHuPH20 2000 U/ml przez farmaceutę w ośrodku badawczym.
- Kohorta 1: ATEZO SC w dawce 1800 mg, w udo, w 1 cyklu.
- Kohorta 2: ATEZO SC w dawce 1200 mg, w udo, co 2 tygodnie, przez 3 cykle.
- Kohorta 3: ATEZO SC w dawce 1800 mg, co 3 tygodnie, przez 3 cykle, w brzuch w 1 cyklu, w udo w 2 i 3 cyklu.
- W kolejnych cyklach pacjenci ze wszystkich kohort otrzymywali ATEZO IV w dawce 1200 mg co 3 tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby, utraty korzyści klinicznej, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.

Część druga:

- **ATEZO SC:** podawany podskórnie (SC), w dawce 1875 mg co 3 tygodnie (Q3W), w monoterapii.
- **ATEZO IV:** podawany dożylnie (IV), w dawce 1200 mg Q3W, w monoterapii.

IMscin001 (NCT03735121, BP40657; publikacje *Burotto 2023*, *Felip 2021*, doniesienie konferencyjne *Burotto 2023a* [abstrakt i plakat])

- Leki podawane w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu, do momentu wystąpienia progresji choroby (PD) wg kryteriów RECIST v. 1.1, utraty korzyści klinicznej lub nieakceptowalnej toksyczności.
- Zamiana interwencji na przeciwną (*crossover*) zabroniona.
- Atezolizumab SC (15 ml) podawany był jako gotowa do użycia formuła w dawce 1875 mg atezolizumabu (125 mg/ml) i 30000 jednostek rHuPH20 (rekombinowana ludzka hialuronidaza, ang. *recombinant human hyaluronidase*) (2000 U/ml) do przedniej części uda pacjenta przez pracownika służby zdrowia, z sugerowanym czasem podania poniżej 10 minut.
- Atezolizumab IV podawany był zgodnie z wytycznymi produktu, zaleca się podanie infuzji początkowo przez 1 godzinę, a następnie przez 30 minut dla kolejnych infuzji, jeśli są dobrze tolerowane.

Populacja

Kryteria włączenia (<i>Felip 2021, Burotto 2023</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli ▪ Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP (np. stadium IIIB nie kwalifikujący się do radykalnej chemioradioterapii do stadium IV wg klasyfikacji TNM 8 edycji), udokumentowany histologicznie lub cytologicznie
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak stosowania wcześniej immunoterapii przeciwnowotworowej ▪ Po nieskuteczności terapii pierwszego rzutu opartej na platynie ▪ Choroba mierzalna wg RECIST v. 1.1 ▪ ECOG 0 lub 1 ▪ Oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni ▪ Prawidłowe wartości parametrów hematologicznych i prawidłowa czynność narządów wewnętrznych na podstawie oceny odpowiednich parametrów laboratoryjnych ▪ Normalna, nieuszkodzona skóra

Kryteria wykluczenia (<i>Felip 2021, Burotto 2023</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Objawowe, nieleczone lub aktywnie progresujące przerzuty do OUN ▪ Wcześniejsza immunoterapia przeciwnowotworowa ▪ Stosowanie ogólnoustrojowych produktów immunostymulujących lub immunosupresyjnych ▪ Niekontrolowana lub objawowa hipokalcemia ▪ Aktywna lub przeżyta choroba autoimmunologiczna lub niedobór odporności ▪ Zwłóknienie płuc ▪ Zapalenie płuc – <i>pneumonia</i> lub <i>pneumonitis</i> ▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa ▪ Stwierdzony nowotwór inny niż NDRP w ciągu ostatnich 5 lat ▪ Alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik atezolizumabu lub rHuPH20 ▪ Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu lub nietolerancja terapii celowanej u pacjentów z mutacją aktywującą (<i>sensitizing</i>) w genie <i>EGFR</i> lub rearanżacją w genie <i>ALK</i>. Testowanie genów <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> mogło być wykonywane lokalnie lub próbki mogły zostać przekazane do centralnego laboratorium. U pacjentów z histologią inną niż płaskonabłonkowa i bez innych znanych mutacji kierunkowych (<i>driver</i>) w momencie randomizacji wymagane były znane wyniki testu genu <i>EGFR</i>. ▪ Wymagano dostarczenia próbek tkanki celem analizy PD-L1, wykonywanej w centralnym laboratorium za pomocą testu immunohistochemicznego SP142 (Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ). Dopuszczano pacjentów z dowolną ekspresją PD-L1, ale wykluczano osoby z dodatnią ekspresją PD-L1, u których przeprowadzono już badania z zamiarem leczenia pacjenta
--	---

Charakterystyka populacji [^]	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Status ECOG, n (%)	Typ histologiczny NDRP, n (%)	Mediana liczby miejsc przerzutów (zakres)	
Część 2	ATEZO SC, N=247	63,0 (27-85)	175 (71%)	0: 67 (27%) 1: 180 (73%)	npNDRP: 165 (67%) pNDRP: 82 (33%)	3,0 (1-8)
	ATEZO IV, N=124	66,0 (42-85)	85 (66%)	0: 28 (23%) 1: 96 (77%)	npNDRP: 76 (61%) pNDRP: 48 (39%)	3,0 (1-7)
Część 1	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Status ECOG, n (%)	Aktualny status choroby: rak przerzutowy	Przerzuty do mózgu	

IMscin001 (NCT03735121, BP40657; publikacje *Burotto 2023*, *Felip 2021*, doniesienie konferencyjne *Burotto 2023a* [abstrakt i plakat])

Ogółem , N=67	64,0 (31-83)	41 (61,2%)	0: 23 (34,3%) 1: 44 (65,7%)	Tak: 64 (95,5%) Nie/Nieznany: 3 (4,5%)	Tak: 23 (34,3%) Nie/Niewiadomo: 61 (91,0%)
Kohorta 1 , ATEZO SC 1800 mg C1, N=13	60,0 (49-81)	5 (38,5%)	0: 3 (23,1%) 1: 10 (76,9%)	Tak: 13 (100%) Nie/Nieznany: 0	Tak: 0 Nie/Niewiadomo: 13 (100%)
Kohorta 2 , ATEZO SC 1200 mg Q2W C3, N=15	65,0 (40-82)	9 (60,0%)	0: 7 (46,7%) 1: 8 (53,3%)	Tak: 15 (100%) Nie/Nieznany: 0	Tak: 1 (6,7%) Nie/Niewiadomo: 14 (93,3%)
Kohorta 3 , ATEZO SC 1800 mg Q3W C3, N=39	66,0 (31-83)	27 (69,2%)	0: 13 (33,3%) 1: 26 (66,7%)	Tak: 36 (92,3%) Nie/Nieznany: 3 (7,7%)	Tak: 5 (12,8%) Nie/Niewiadomo: 34 (87,2%)

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki były podobne (≤ 10 p.p.) pomiędzy grupami leczenia, z wyjątkiem pacjentów z guzami PD-L1 TCO i ICO w teście SP142 (SC: 49% w porównaniu z IV: 63%).

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwcześnie zak. leczenia	Kontynuacja leczenia	Pop. PP-PK	Pop. PK	Pop SAS
ATEZO SC		247 (100%)	247 (100%)	142 (57,5%)	105 (42,5%)	205 (83,0%)	247 (100%)	247 (100%)
ATEZO IV	569	124 (100%)	124 (100%)	71 (57,3%)	53 (42,7%)	97 (78,2%)	122 (98,4%)	124 (100%)
Ogółem		371 (100%)	371 (100%)	213 (57,4%)	158 (42,6%)	302 (81,4%)	371 (100%)	371 (100%)

Wyniki

Analiza skuteczności, część 2

DCO: 26.04.2022 [<i>Burotto 2023</i>]	ATEZO SC	ATEZO IV		
C_{trough} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu), średnia geometryczna (CV) [$\mu\text{g/ml}$]	89 (43%)	85 (33%)	GMR = 1,05 (90% CI: 0,88; 1,24)	
Modelowane AUC_{0-21 d} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu), średnia geometryczna (CV) [$\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$]	2907 (32%)	3328 (20%)	GMR = 0,87 (90% CI: 0,83; 0,92)	
Modelowane C_{trough} w cyklu 1, średnia geometryczna (CV) [$\mu\text{g/ml}$]	97 (36%)	89 (26%)		
Modelowane C_{trough, ss} , średnia geometryczna (CV) [$\mu\text{g/ml}$]	205 (46%)	179 (36%)		
Modelowane AUC_{ss} , średnia geometryczna (CV) [$\mu\text{g}\cdot\text{d/ml}$]	6163 (40%)	6107 (26%)		
PFS [mies.]	Liczba zdarzeń	168 (68%)	84 (68%)	HR = 1,08 (95% CI: 0,82; 1,41)
	Mediana (95% CI)	2,8 (2,1; 3,1)	2,9 (1,7; 4,2)	
ORR	Liczba zdarzeń (%) (95% CI)	29 (12%) (8,07; 16,56)	12 (10%) (5,10; 16,29)	

IMscin001 (NCT03735121, BP40657; publikacje Burotto 2023, Filip 2021, doniesienie konferencyjne Burotto 2023a [abstrakt i plakat])

DoR – w momencie odcięcia danych dane były niedojrzałe do wykonania oceny

OS	Liczba zdarzeń	35%	30%	w momencie odcięcia danych dane były niedojrzałe do wykonania oceny
Dodatknie ADA wyjściowo		7/241 (2,9%)	3/115 (2,6%)	
Dodatknie ADA związane z leczeniem		43/221 (19,5%)	15/108 (13,9%)	
DCO: 16.01.2023 [Burotto 2023a]		ATEZO SC	ATEZO IV	
Czas trwania leczenia, mediana (zakres)		3,5 (0-24)	3,2 (0-25)	
Liczba dawek leku, mediana (zakres)		6 (1-36)	5 (1-37)	
Czas podawania leku, mediana (95% CI) [min.]		7,1 (6,6; 7,4)	40,0 (37,5; 45,0)	
OS [mies.]	Liczba zdarzeń	58%	64%	HR = 0,88 (95% CI: 0,67; 1,16)
	Mediana (95% CI)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)	
PFS [mies.]	Mediana (95% CI)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)	HR = 1,05 (95% CI: 0,83; 1,33)
ORR	Częstość zdarzeń (95% CI)	11,0% (7,4; 15,6)	10,5% (5,7; 17,3)	RD = 0,54 (95% CI: -6,56; 7,63) [p.p.]
DoR	Mediana (95% CI)	15,1 (5,6; NO)	11,2 (4,2; NO)	
Dodatknie ADA związane z leczeniem		47 (20,6%)	16 (14,3%)	

Analiza bezpieczeństwa, część 2

	DCO: 26.04.2022 [Burotto 2023]		DCO: 16.01.2023 [Burotto 2023a]	
	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124	ATEZO SC, N=247	ATEZO IV, N=124
AEs ogółem	212 (85,8%)	104 (83,9%)	218 (88,3%)	104 (83,9%)
AEs związane z leczeniem	93 (37,7%)	47 (37,9%)	104 (42,1%)	51 (41,1%)
AEs zakończone zgonem	14 (5,7%)	4 (3,2%)	16 (6,5%)	8 (6,5%)
AEs związane z leczeniem zakończone zgonem	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (0,8%)	0
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	38 (15,4%)	22 (17,7%)	48 (19,4%)	34 (27,4%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs związane z leczeniem	4 (1,6%)	3 (2,4%)	5 (2,0%)	4 (3,2%)
AEs o nasileniu 3-4 stopnia	44 (17,8%)	32 (25,8%)	51 (20,6%)	39 (31,5%)
AEs o nasileniu 3-4 stopnia związane z leczeniem	9 (3,6%)	4 (3,2%)	11 (4,5%)	7 (5,6%)
AEs prowadzące do zakończenia atezolizumabu	4 (1,6%)	4 (3,2%)	9 (3,6%)	9 (7,3%)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania podawania leku	61 (24,7%)	33 (26,6%)	81 (32,8%)	39 (31,5%)
AESI	65 (26,3%)	27 (21,8%)	76 (30,8%)	35 (28,2%)
AESI o nasileniu 3-4 stopnia	9 (3,6%)	3 (2,4%)	10 (4,0%)	5 (4,0%)

IMscin001 (NCT03735121, BP40657; publikacje *Burotto 2023, Filip 2021*, doniesienie konferencyjne *Burotto 2023a* [abstrakt i plakat])

AESI o nasileniu 5 stopnia (zgon)	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,4%)	0
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	4 (3,2%)	0	4 (3,2%)
Reakcje w miejscu iniekcji	11 (4,5%)	0 (0%)	11 (4,5%)	0

Wyniki 1 części badania

Parametry PK, Cykl 1		Kohorta 1	Kohorta 2	Kohorta 3
		ATEZO SC 1800 mg C1 (udo)	ATEZO SC 1200 mg Q2W C3 (udo)	ATEZO SC 1800 mg Q3W C3 (brzuch)
		N=13	N=14	N=30
C_{trough} [µg/ml]	GM (CV%)	121 (42,8%)	83,2 (43,1%)	97,3 (43,0%)
	Średnia (SD)	130 (49,9)	89,6 (33,8)	105 (40,9)
C_{max} [µg/ml]	GM (CV%)	251 (40,9%)	129 (42,5%)	181 (38,3%)
	Średnia (SD)	268 (97,4)	139 (54,4)	192 (63,3)
t_{max} [dni]	mediana (zakres)	3,02 (2,93; 7,80)	3,45 (3,00; 8,95)	3,92 (2,99; 7,11)
AUC [µg-dni/ml]	GM (CV%)	3870 (38,6%)	1410 (41,8%)	2820 (38,6%)
	Średnia (SD)	4100 (1340)	1520 (564)	2990 (974)
		AUC ₀₋₂₁	AUC ₀₋₁₄	AUC ₀₋₂₁
≥1 AE		13 (100%)	13 (86,7%)	31 (79,5%)
Liczba AEs		84	111	198
TRAEs		11 (84,6%)	8 (53,3%)	25 (64,1%)
AEs 3-4 stopnia		1 (7,7%)	4 (26,7%)	9 (23,1%)
TRAEs 3-4 stopnia		1 (7,7%)	2 (13,3%)	5 (12,8%)
AEs 5 stopnia		1 (7,7%)	1 (6,7%)	2 (5,1%)
TRAEs 5 stopnia		0	0	0
SAEs		2 (15,4%)	4 (26,7%)	9 (23,1%)
TR SAEs		0	1 (6,7%)	3 (7,7%)
AEs prowadzące do zakończenia ATEZO		0	1 (6,7%)	2 (5,1%)
AEs prowadzące do czasowego przerwania ATEZO		3 (23,1%)	3 (20,0%)	4 (10,3%)

Uwagi

- Badanie składało się z dwóch części:
 - Część 1. – wykazanie, że ATEZO SC w dawce 1875 mg co 3 tyg. (Q3W) zapewnia podobną ekspozycję na lek jak zatwierdzony schemat dawkowania IV wynoszący 1200 mg Q3W;
 - Część 2. – etap z randomizacją mający na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (*noninferiority*) ATEZO SC od ATEZO IV i ocena, czy uzyskane wyniki potwierdzają zastosowanie ATEZO SC w innych wskazaniach zatwierdzonych dla ATEZO IV
- Randomizacja w stosunku 2:1 do grup: ATEZO SC i ATEZO IV; *crossover* zabroniony
- Zaślepienie – brak
- Źródła danych:
 - *Burotto 2023* – wyniki części 2 badania, dla daty odciążenia danych: 26.04.2022

IMscin001 (NCT03735121, BP40657; publikacje *Burotto 2023*, *Felip 2021*, doniesienie konferencyjne *Burotto 2023a* [abstrakt i plakat])

– *Burotto 2023a* (abstrakt i plakat konferencyjny) – uaktualnione wyniki 2 części badania, dla daty odcięcia danych: 16.01.2023

15.15.2 NDRP we wczesnym stadium (adiuwant) w monoterapii jako leczenie adiuwantowe, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny, u dorosłych pacjentów, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC), bez mutacji EGFR i rearanzacji ALK

15.15.2.1 IMpower010

Tabela 86. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMpower010*.

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 2021a</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 2021a</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 adiuwantowej 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 		

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

Dla stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM:

- 89,9% mocy testu statystycznego niezbędnego do wykrycia HR równego 0,65, co odpowiada poprawie mediany DFS z 34 miesiący do 52 miesiący 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 miesiący do 46,4 miesiący we wszystkich randomizowanych populacjach w stadium II-IIIa wg klasyfikacji v.7 TNM

Dla stadium IB-IIIa:

- 76,4% mocy testu statystycznego niezbędnego do wykrycia HR równego 0,78, co odpowiada poprawie mediany DFS z 38 miesiący do 48,7 w populacji ITT
- Odsetek utraty pacjentów (ang. *dropout rate*) z badania wynoszący 5% na 24 miesiące

Oszacowania liczby zdarzeń wymaganych do wykazania skuteczności w odniesieniu do OS oparto na następujących założeniach:

- 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 miesiący do 84,6 miesiący 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 miesiący 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 miesiący 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 po-

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

mocą 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:**
 - Przeżycie wolne od choroby (DFS), ocena lokalna (ocena badacza) – def. czas od randomizacji do wystąpienia któregośkolwiek 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 adiuwantowa (CTH)** 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
 - Pemeteksed 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

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

- **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 *EGFR* lub *ALK* mogli zostać włączeni do badania)

- **Kryteria włączenia do fazy rekrutacyjnej** (celem otrzymania chemioterapii opartej na cisplatinie):
- Ekspresja PD-L1 guza TC3 lub IC3, określona za pomocą IHC przez centralne laboratorium na wyciętej tkance guza uzyskanej wcześniej podczas skryningu
- 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 oddzielnym 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 $\leq \text{GGN}$ lub, jeśli pacjent otrzymuje antykoagulanty, PTT $< 1,5 \times \text{GGN}$
 - Prawidłowa czynność wątroby:
 - stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ mg/dl
 - aktywność ALT, AST $< 5 \times \text{GGN}$
 - Prawidłowa czynność nerek:
 - CrCL > 60 ml/min

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

- 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 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:

o bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ lub $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$

o liczba limfocytów $\geq 500/\text{mm}^3$

o liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ lub $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$

o stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl

Pacjentom można wykonać transfuzję krwi, aby spełnić to kryterium

- 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:

o aktywność ALT, AST $\leq 2,5 \times$ GGN

o 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:

o CrCL ≥ 30 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 z fazy rekrutacyjnej:**

- Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią

- 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

- Hormonalna terapia nowotworowa lub radioterapia jako wcześniejsze leczenie nowotworu w ciągu 5 lat przed rekrutacją

Kryteria
wykluczenia

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

- 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
 - 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
 - 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 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 podstawonokomórkowy 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 chirskiego lub jakikolwiek składnik leku
 - 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, ziarniniakowością Wegenera, zespołem Sjögrena, zespołem Guillaína-Barrégo, stwardnieniem rozsianym, zapaleniem naczyń lub kłębuszkowym zapaleniem nerek
- o do badania mogą kwalifikować się pacjenci z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, przyjmujący stałą dawkę hormonu zastępczego tarczycy
- o 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 antygenu powierzchniowego zapalenia wątroby typu B [HBsAg] podczas skryningu) lub zapaleniem wątroby typu C
- o 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
- o 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
- 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

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

- 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 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 (%)
---------------------------	-------	----------------------------	-----------------	--------------------	------------------------------

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

PD-L1 TC $\geq 1\%$ 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%)
Wszystkie stadia II-IIIa 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-IIIa)	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)	Otrzyma- nie lecze- nia (pop. bezpie- czeństwa)	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie leczenia (odcięcie danych 21.01.2021)	Analiza skutecz- ności w populacji II-IIIa	Analiza skutecz- ności w populacji II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$ 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-IIIa*, któ- rych guzy wykazały ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ 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 (%)	<i>Felip 2021a</i> 88/248 (35%)	105/228 (46%)	
DFS w populacji pacjentów II- IIIa* [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 (%)	<i>Felip 2021a</i> 173/442 (39%)	198/440 (45%)	

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

DFS w populacji ITT [mies.]	Mediana (95% CI) n/N (%)	<i>Felip 2021a</i>	NO (36,1; NO) 187/507 (37%)	37,2 (31,6; NO) 212/498 (43%)	0,81 (0,67; 0,99), p = 0,040
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na ≥1% komórek nowotworowych	2-letnie DFS	<i>Felip 2021a</i>	74,6%	61,0%	
Populacji pacjentów II-IIIa*	2-letnie DFS	<i>Felip 2021a</i>	70,2%	61,6%	
Populacja ITT	2-letnie DFS	<i>Felip 2021a</i>	71,4%	63,6%	
Pacjenci w stadium II-IIIa, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na ≥1% komórek nowotworowych	3-letnie DFS	<i>Felip 2021a</i>	60,0%	48,2%	
Pacjenci w stadium II-IIIa*	3-letnie DFS	<i>Felip 2021a</i>	55,7%	49,4%	
Populacja ITT	3-letnie DFS	<i>Felip 2021a</i>	57,9%	52,6%	
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na ≥50% komórek nowotworowych	Mediana (95% CI) n/N (%)	<i>Felip 2021a</i>	NO (42,3; NO) 115/229	35,7 (29,7; NO) 114/229	0,43 (0,27; 0,68), IS
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na 1%-49% komórek nowotworowych	Mediana (95% CI) n/N (%)	<i>Felip 2021a</i>	32,8 (29,4; NO) 133/247	31,4 (24,0; NO) 114/247	0,87 (0,60; 1,26), NS
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na <1% komórek nowotworowych	Mediana (95% CI) n/N (%)	<i>Felip 2021a</i>	36,1 (30,2; NO) 181/383	37,0 (28,6; NO) 202/383	0,97 (0,72; 1,31), NS
Pacjenci w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na >1% komórek nowotworowych	Mediana (95% CI) n/N (%)	<i>Felip 2021a</i>	NO (36,1; NO) 248/476	35,3 (29,0; NO) 228/476	0,66 (0,49; 0,87), IS
OS					
OS w populacji ITT (zdarzenia zgonów)		<i>Felip 2021a</i>	97 (19%)	90 (18%)	1,07 (0,80; 1,42), NS
OS w populacji pacjentów w stadium II-IIIa*		<i>Felip 2021a</i>			0,99 (0,73; 1,33), NS
OS w populacji pacjentów w stadium II-IIIa*, których guzy wykazały ekspresję PD-L1 na ≥1% komórek nowotworowych		<i>Felip 2021a</i>			0,77 (0,51; 1,17), NS

* wg klasyfikacji v.7 TNM.

Analiza bezpieczeństwa

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

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
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 *Felip 2021a*)

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 rabdomioliza)	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

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

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%)

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi (dane z suplementu do publikacji *Felip 2021a*)

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

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

Złuszczające zapalenie skóry	1 (<1%)	0	0	0
Wysypka polekowa	1 (<1%)	0	0	0
Egzema	1 (<1%)	0	0	0
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

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

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
- 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 2021a* 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 adiuwantowym. 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 2021b* przedstawiono informacje o miejscach nawrotu choroby i terapii po wystąpieniu nawrotu choroby.

15.15.3 NDRP z przerzutami, w leczeniu 1-szej linii, w monoterapii, u dorosłych pacjentów, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC), bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK

15.15.3.1 IMpower110

Tabela 87. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMpower110*.

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020*, *Jassem 2021*, doniesienie konferencyjne *de Marinis 2020*, dokument *EPAR 2021*, baza *clinicaltrials.gov*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	144 w 19 krajach (w tym 5 w Polsce)	Sponsor	F. Hoffmann–La Roche/Genentech
Okres obserwacji	<u>W momencie odcięcia danych (10 września 2018), publikacja <i>Herbst 2020</i>:</u>		
	▪ Mediana okresu obserwacji w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 wynosiła: 15,7 (zakres: 0-35) miesięcy		
	▪ Mediana okresu obserwacji w podgrupie pacjentów z wysoką lub średnią ekspresją PD-L1 wynosiła: 15,2 (zakres: 0-35) miesięcy		
	▪ Mediana okresu obserwacji w podgrupie pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 wynosiła: 13,4 (zakres: 0-35) miesięcy		
Okres obserwacji	<u>W momencie odcięcia danych 4 lutego 2020, publikacja <i>Jassem 2021</i>:</u>		
	▪ Mediana okresu obserwacji dla OS w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 wynosiła: 31,3 (zakres: 0-52) miesięcy		
Okres obserwacji	▪ Mediana okresu obserwacji dla OS w podgrupie pacjentów z wysoką lub średnią ekspresją PD-L1 wynosiła: 31,0 (zakres: 0-52) miesięcy		

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov*)

- Mediana okresu obserwacji dla OS w podgrupie pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 wynosiła: 30 (zakres 0-52) miesięcy

Oszacowanie wielkości próby (na podstawie protokołu do badania Herbst 2020)

Wielkość populacji obliczono na 400 pacjentów. Oszacowano, że do wykrycia HR = 0,6 dla oceny PFS (co odpowiada poprawie mediany PFS od 6 do 10 miesięcy) z mocą statystyczną na poziomie 97,6% i dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$, wymagane jest wystąpienie 238 zdarzeń progresji, a do wykrycia HR = 0,7 dla oceny OS (co odpowiada poprawie mediany OS od 14-20 miesięcy) z mocą statystyczną na poziomie 80% i dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,03$.

Przyjęto 5% odsetek utraty pacjentów (ang. *dropout rate*) dla 12-miesięcznej oceny PFS i 24-miesięcznej oceny OS.

Główną analizę (*primary analysis*) zaplanowano po wystąpieniu 238 zdarzeń progresji choroby lub po włączeniu ostatniego pacjenta, w zależności co nastąpi później (szacowany termin to 21 miesięcy od momentu randomizacji pierwszego pacjenta).

Przyjmując powyższe założenia, główną analizę przeżycia zaplanowano po wystąpieniu 291 zgonów.

Nie zaplanowano żadnej analizy okresowej (*interim analysis*) dla oceny PFS. Natomiast pierwsza analiza okresowa dla OS zaplanowana została w momencie przeprowadzenia głównej analizy dla PFS (oszacowano, że w tym momencie wystąpi około 145 zgonów w populacji ITT). Drugą analizę okresową dla OS zaplanowano po wystąpieniu ok 83% zdarzeń (około 239 zgonów w populacji ITT); szacowany okres 33 miesiące po włączeniu pierwszego pacjenta.

Analiza statystyczna

- Główny punkt końcowy OS – analiza hierarchiczna: najpierw w podgrupie z wysoką ekspresją PD-L1, następnie w podgr. z wysoką i średnią ekspresją PD-L1, a następnie z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 (populacja ITT); w przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku dla każdej z podgrup, wykonywano analizę PFS
- Analiza OS i PFS przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank, HR i 95% CI oszacowane za pomocą stratyfikowanego modelu regresji Coxa, metody Kaplana-Meiera użyto do oszacowania median, a 95% CI median- metody Brookmeyera-Crowleya; odsetki pacjentów z odpowiedzią i 95% CI obliczono metodą Cloppera-Pearsona; czas trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera
- Wcześniej zaplanowane analizy w podgrupach, mające na celu ocenę spójności efektu leczenia, wykonano przy użyciu niestratyfikowanych HR oszacowanych modelem proporcjonalnych hazardów Coxa
- W analizach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$
- Analiza *interim* dla OS wykonana po wystąpieniu ok. 96 zgonów, stosunek częstości zdarzeń na pacjenta (*event-patient*) wśród pacjentów bez mutacji w genach *EGFR* i *AKL* wyniósł 45%

Główne punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) – w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1, z wykluczeniem chorych z mutacjami *EGFR* lub translokacjami *ALK*

Drugorzędowe punkty końcowe:

Punkty końcowe

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*)- w ocenie badaczy, według kryteriów RECIST wersja 1.1
- Odpowiedź na leczenie
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*)
- PFS w ocenie ogólnej oraz w ocenie badaczy, według kryteriów RECIST wersja 1.1, w wyróżnionych podgrupach z uwzgl. ekspresji PD-L1 (zdef. przez test immunochemiczny SP263) oraz obciążenia guza mutacjami
- Punkty oceniane przez pacjenta (PROs) – na podstawie kwestionariuszy QLQ-C30 (*the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30*) i modułu dla raka płuca QLQ-LC13 oraz kwestionariusza SILC (*the Symptoms in Lung Cancer*)
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- Interwencja: Atezolizumab (ATEZO):** podawany dożylnie w dawce 1200 mg raz na trzy tygodnie.

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov*)

- **Komparator: Chemioterapia oparta na związkach platyny (CTH):** 4 lub 6 cykli raz na trzy tygodnie:
 - Pacjenci z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (npNDRP):
 - Cisplatyna podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c.,
lub
 - Karboplatyna podawana dożylnie, AUC = 6 + pemetreksed podawany dożylnie w dawce 500 mg/m² p.c.
 - Pacjenci z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (pNDRP):
 - Cisplatyna podawana dożylnie w dawce 75 mg/m² p.c. + gemcytabina podawana dożylnie w dawce 1250 mg/m² p.c.
lub
 - Karboplatyna podawana dożylnie (AUC = 5) + gemcytabina podawana dożylnie w dawce 1000 mg/m² p.c.

Po wystąpieniu progresji choroby kontynuacja stosowania ATEZO dozwolona u pacjentów, u których stwierdzano dalszą korzyść kliniczną. Zmiana interwencji z grupy kontrolnej na ATEZO (*crossover*) była zabroniona.

Populacja

Kryteria włączenia (na podstawie protokołu do badania Herbst 2020)

- Wiek ≥18 lat
- ECOG 0-1
- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP w stadium IV (zgodnie z *Union Internationale contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer staging system*)
 - U pacjentów o mieszanej histologii guza klasyfikacja na niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy następowała w oparciu o główny składnik histologiczny
- Brak wcześniejszego leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP lub płaskonabłonkowego NDRP w stadium IV
- Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej neo adiuwantową lub adiuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia choroby bez przerzutów, musieli mieć co najmniej 6-miesięczny okres wolny od ostatniej chemioterapii, radioterapii czy cyklu chemioradioterapii do randomizacji
- Pacjenci z leczeniem przerzutów do OUN w wywiadzie byli włączani po spełnieniu wszystkich poniższych warunków:
 - Dopuszczono przerzuty nadnamiotowe (*supratentorial*) i do mózdzku- brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, istoty rdzennej oraz rdzenia kręgowego
 - Brak obecnej konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu chorób OUN
 - Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją
 - Brak dowodów przejściowej progresji między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN, a skryningiem badań radiologicznych
- Pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas skryningu musieli się poddać radioterapii i/lub operacji przerzutów do OUN. Po tym leczeniu pacjenci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności wykonania dodatkowego skanu mózgu przed randomizacją, jeżeli wszystkie inne kryteria są spełnione
- Ekspresja PD-L1 w guzie (TC1/2/3 lub IC1/2/3 odpowiadająca ≥1% ekspresji na komórkach guza i ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz), określona za pomocą IHC przez laboratorium centralne na wcześniej pozyskanej archiwalnej tkance nowotworowej lub tkance pobranej podczas skryningu
 - Dostarczenie reprezentatywnej próbki tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE) w postaci bloków, co było preferowane, lub dostarczenie ≥15 niewybarwionych, świeżo pociętych seryjnych przekrojów (na szkiełkach). Do próbek musi zostać dołączony także raport patologiczny
- Dopuszczono dostarczenie < 15 skrawków (nie mniej niż 10) – kwalifikacja pacjenta odbywała się po ustaleniu z monitorem medycznym (z ang. *Medical Monitor*)

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov)

- Dopuszczono pobieranie świeżych próbek przy pomocy resekcji, biopsji gruboigłowych, wycięcia, nacinania lub biopsji kleszczowych czy ciosowych
- Nie dopuszczono aspiracji cienkoigłowej (zdefiniowanej jako próbki, które nie zachowują architektury tkankowej i tworzące zawiesinę lub rozmaz komórkowy), szcztokowanie, osadu z komórek z wysięku opłucnowego lub próbki z płukania
- Nie dopuszczono pobierania tkanki nowotworowej z przerzutów do kości, które zostały odwapnione
- W przypadku próbek z biopsji gruboigłowej, preferowane jest dostarczenie do oceny ≥ 3 rdzeni zatopionych w pojedynczym bloku parafinowym
- W przypadku pacjentów, u których początkowa archiwalna próbka tkanki guza jest negatywna w kierunku ekspresji PD-L1, może być przeprowadzona biopsja świeżej tkanki do badania ekspresji PD-L1 podczas skryningu. Pozytywne wyniki ekspresji PD-L1 w dowolnej próbce tkanki nowotworowej zostaną ocenione jako kryterium kwalifikacyjne
- Choroba mierzalna wg RECIST 1.1 (wcześniejsze zmiany poddane radioterapii można uznać za mierzalną chorobę tylko wtedy, gdy progresja choroby została jednoznacznie udokumentowana w tym miejscu od czasu radioterapii i zmiana ta nie jest jedynym miejscem mierzalnej choroby)
- Prawidłowa czynność narządów oraz odpowiednie parametry hematologiczne, określona za pomocą badań laboratoryjnych wykonanych w ciągu 14 dni przed randomizacją:
 - ANC ≥ 1500 komórek/ μ l bez stosowania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów
 - Liczba limfocytów ≥ 500 komórek/ μ l
 - Liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/ μ l
 - Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl (w celu spełnienia tego kryterium pacjenci mogli zostać poddani transfuzji)
 - INR lub aPTT $\leq 1,5$ x GGN
- Dotyczy tylko pacjentów, którzy nie otrzymują terapeutycznego leczenia antykoagulacyjnego, pacjenci otrzymujący taką terapię muszą osiągnąć wynik INR lub aPTT w granicach wartości terapeutycznych przez ≥ 1 tydzień przed randomizacją
 - AST, ALT i fosfataza alkaliczna $\leq 2,5$ x GGN z następującymi wyjątkami:
 - Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: AST i/lub ALT ≤ 5 xGGN
 - Pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: fosfataza alkaliczna $5 \leq$ GGN
 - Stężenie bilirubiny w surowicy krwi $\leq 1,5$ xGGN
- Dopuszczono udział pacjentów z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosiło ≤ 3 xGGN
 - CrCl ≥ 45 ml/min lub w przypadku stosowania cisplatyny CrCl ≥ 60 ml/min
- W przypadku kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym: zgoda na stosowanie podczas trwania badania powszechnie uznanych form antykoncepcji, które skutkują niskim odsetkiem niepowodzeń $\leq 1\%$ rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu
 - Kobiety powinny kontynuować stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji przez 5 miesięcy po ostatniej dawce ATEZO oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce cisplatyny; w tym samym okresie kobiety nie mogą oddawać komórek jajowych
 - Mężczyźni leczeni chemioterapią (cisplatyna lub karboplatyna z pemetrekselem lub gemcytabiną) powinni kontynuować stosowanie antykoncepcji przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii
 - Mężczyźni muszą powstrzymać się od oddawania nasienia przez 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii
- Kobiety przed menopauzą (≥ 12 miesięcy braku miesiączki niewywołanym leczeniem) lub, które nie zostały poddane chirurgicznej sterylizacji, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi 14 dni przed rozpoczęciem badania

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020*, *Jassem 2021*, doniesienie konferencyjne *de Marinis 2020*, dokument EPAR 2021, baza *clinicaltrials.gov*)

**Kryteria
wykluczenia
(na podstawie pro-
tokółu do badania
Herbst 2020)**

- Wykluczono pacjentów z rozpoznaną mutacją genu *EGFR* lub rearanżacją *ALK*
 - U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP o nieznanym statusie dotyczącym mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* wymagane jest testowanie w trakcie trwania preskryningu/skryningu, natomiast pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP o nieznanym statusie dotyczącym mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* nie muszą być testowani w trakcie wymienionych okresów
 - Status mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK* może być oceniony lokalnie lub w centralnym laboratorium, przy czym w centralnej ocenie wymagana jest dodatkowa tkanka
- Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN zdiagnozowane przy użyciu TK lub rezonansu magnetycznego podczas skryningu i wcześniejszych ocen radiologicznych
- Ucisk rdzenia kręgowego leczony niewyleczony definitywnie za pomocą operacji i/lub radioterapii lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów na to, że choroba była klinicznie stabilna w ciągu ≥ 2 tygodni przed randomizacją
- Karcynomatoza opon miękkich (z ang. *Leptomeningeal disease*)
- Niekontrolowany ból związany z guzem:
 - Pacjenci wymagający leczenia przeciwbólowego muszą mieć stały jego schemat w momencie rozpoczęcia badania
 - Zmiany objawowe podatne na paliatywną radioterapię (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) należy leczyć przed randomizacją. Pacjenci powinni zostać wyleczeni z AEs związanych z radioterapią. Nie jest wymagany minimalny okres rekonwalescencji
 - Bezobjawowe zmiany przerzutowe, których dalszy wzrost prawdopodobnie spowodowałby czynnościowe deficyty lub nieuleczalny ból (np. przerzuty nadtwardówkowe, które nie są obecnie powiązane z uciskiem rdzenia kręgowego, należy rozważyć w terapii lokalno-regionalnej (z ang. *loco-regional*), jeżeli jest właściwa przed włączeniem do badania
- Niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające wielokrotnych zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej)
 - Dopuszczono pacjentów z założonymi cewnikami (np. PleurX®)
- Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia ($> 1,5$ mmol/l zjonizowanego wapnia) lub poziom wapnia > 12 mg/dl lub skorygowany poziom wapnia $> GGN$
 - Pacjenci otrzymujący denosumab przed randomizacją muszą być zdolni do zaprzestania jego stosowania i jego zmiany na bisfosforan w trakcie trwania badania
- Nowotwory złośliwe inne niż NDRP w okresie 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem osób o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. 5-letnie OS $> 90\%$) leczone z intencją wyleczenia (takie jak właściwie leczony rak szyjki macicy in situ, podstawnomórkowy i płaskonabłonkowy rak skóry czy zlokalizowany rak prostaty czy rak przewodowy in situ, leczone chirurgicznie z intencją wyleczenia)
- Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę podczas badania
- Ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka infuzyjne w wywiadzie
- Nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub dowolny składnik atezolizumabu
- Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym: miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, układowy toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillain-Barré, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek
 - Dopuszczono pacjentów z następującymi schorzeniami w wywiadzie: autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy poddanych terapii zastępczej hormonami tarczycy, kontrolowaną cukrzycą typu I leczoną insuliną, z objawową: egzemą, łuszczycą, liszajem zwykłym, liszajem przewlekłym lub bielactwem dermatologicznym (np. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów byliby wykluczeni) pod następującymi warunkami:
 - Wysypka musi zajmować mniej niż 10% powierzchni ciała

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov*)

- Choroba jest dobrze kontrolowana na początku leczenia i wymaga stosowania miejscowo sterydów o niskiej sile działania
- Brak ciężkich zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagających leczenia PUVA (z ang. *psoralen plus ultraviolet A radiation*), metotreksatem, retinoidami, środkami biologicznymi, doustnymi inhibitorami kalcyneuryny lub silnie działającymi lub dostnymi sterydami
- Idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (z ang. organizing) (np. zarostowe zapalenie oskrzelików), polekowe zapalenie płuc, idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody na aktywne zapalenie płuc w skryningowym badaniu TK klatki piersiowej w wywiadzie – dopuszczono popromienne zapalenie płuc w polu napromienienia (zwłóknienie)
- Dodatni wynik testu w kierunku zakażenia wirusem HIV
- Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (przewlekłe lub ostre – zdefiniowane jako dodatni wynik zapalenia wątroby typu B antygenu powierzchniowego HBsAg podczas skryningu) lub zapalenie wątroby typu C
 - Dopuszczono pacjentów z przebyłym zapaleniem wątroby typu B lub przebyłym zakażeniem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBc Ab) i brak (HBsAg) – u tych pacjentów należy wykonać test DNA HBV przed randomizacją
 - Dopuszczono pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) pod warunkiem, że polimeraza reakcji łańcuchowych jest ujemna dla HCV RNA
- Aktywna gruźlica
- Ciężkie zakażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, w tym m.in. hospitalizacja z powodu powikłań wynikających z zakażeń, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc
- Istotna sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca \geq II klasy wg NYHA, zawał mięśnia sercowego lub udar naczyniowy mózgu w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilna arytmia lub niestabilna dusznica piersiowa
 - Pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca $<$ 50%, która musiała być kontrolowana stabilnym schematem leczenia zoptymalizowanym przez lekarza prowadzącego, a w razie potrzeby skonsultowanym z kardiologiem
- Duży zabieg chirurgiczny, inny niż w celach diagnostycznych, w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywanie konieczności przeprowadzenia dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządu litego
- Wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub laboratoryjnych dające uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, w którym przeciwwskazane jest stosowanie badanego leku lub który może wpłynąć na interpretację wyników lub narażać pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia
- Pacjenci z chorobami lub stanami, które zakłócają zdolność rozumienia, przestrzegania i wypełniania procedur zastosowanych w badaniu
- Każda zatwierdzona terapia przeciwnowotworowa, w tym terapia hormonalna w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia
- Leczenie jakimkolwiek innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym z zamiarem terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją
- Stosowanie terapeutycznych doustnych lub dożylnych antybiotyków w ciągu 2 tygodni przed randomizacją
 - Dopuszczono pacjentów otrzymujących profilaktyczną antybiotykoterapię (np. w profilaktyce zakażenia dróg moczowych lub w celu zapobiegania zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc)
- Szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywanie, że taka szczepionka będzie wymagana podczas badania

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza *clinicaltrials.gov*)

- Wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub lekami blokującymi punkty kontrolne układu odpornościowego czy przeciwciałami terapeutycznymi anty PD-1 i anty-PD-L1
 - Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej terapię antycytotoksycznym antygenem związanym z limfocytami T4 (CTLA-4) mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia następujących wymagań:
 - Ostatnia dawka musiała być podana ≥ 6 tygodni przed randomizacją
 - Brak poważnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z anty-CTLA-4 (stopień 3 i 4 wg CTCAE)
- Leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunostymulującymi (w tym: interferony lub interleukina-2) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku, którekolwiek trwało dłużej przed randomizacją:
 - Dopuszczono wcześniejsze leczenie szczepionkami przeciwnowotworowymi
- Leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (w tym: kortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i anty-TNF) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją
 - Dopuszczono pacjentów, którzy otrzymali doraźną, małą dawkę (≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika) lub ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne
 - Dozwolone jest stosowanie kortykosteroidów (≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika) w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, mineralokortykosteroidów (np. fludrokortyzonu) u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym oraz niskich dawek suplementacji kortykosteroidów w przypadku niewydolności kory nadnerczy
- Reakcje alergiczne na cisplatynę, karboplatinę lub inne związki zawierające platynę
- Pacjenci z upośledzeniem słuchu (cisplatyna)
- Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 wg kryteriów NCI CTCAE wersja 4.0. (cisplatyna)
- Klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min (cisplatyna)
- Pacjenci nie mogący przerwać leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (pemetreksed)
- Nadwrażliwość na gemcytabinę w wywiadzie
 - Radioterapia w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem terapii gemcytabiną

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Palenie tytoniu, n (%)	Typ histologiczny raka w momencie rozpoznania, n (%)	
Jakakolwiek ekspresja PD-L1 (ITT)	ATEZO (N = 277)	64 (30-81)	196 (70,8%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 97 (35,0%) ▪ 1: 180 (65,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nigdy: 37 (13,4%) ▪ Aktualnie: 74 (26,7%) ▪ Wcześniej: 166 (59,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ npNDRP: 192 (69,3%) ▪ pNDRP: 85 (30,7%)
	CTH (N = 277)	65 (30-87)	193 (69,7%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 102 (36,8%) ▪ 1: 175 (63,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nigdy: 35 (12,6%) ▪ Aktualnie: 81 (29,2%) ▪ Wcześniej: 161 (58,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ npNDRP: 193 (69,7%) ▪ pNDRP: 84 (30,3%)
Wysoka lub średnia ekspresja PD-L1	ATEZO (N = 166)	63 (33-81)	122 (73,5%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 60 (36,1%) ▪ 1: 106 (63,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nigdy: 21 (12,7%) ▪ Aktualnie: 38 (22,9%) ▪ Wcześniej: 107 (64,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ npNDRP: 122 (73,5%) ▪ pNDRP: 44 (26,5%)
	CTH (N = 162)	65 (33-87)	107 (66,0%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 62 (38,3%) ▪ 1: 100 (61,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nigdy: 17 (10,5%) ▪ Aktualnie: 52 (32,1%) ▪ Wcześniej: 93 (57,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ npNDRP: 116 (71,6%) ▪ pNDRP: 46 (28,4%)

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov*)

Wysoka ekspresja PD-L1	ATEZO (N = 107)	63 (33-79)	79 (73,8%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 35 (32,7%) ▪ 1: 72 (67,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nigdy: 9 (8,4%) ▪ Aktualnie: 20 (18,7%) ▪ Wcześniej: 78 (72,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ npNDRP: 80 (74,8%) ▪ pNDRP: 27 (25,2%)
	CTH (N = 98)	66 (33-87)	64 (65,3%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 38 (38,8%) ▪ 1: 60 (61,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nigdy: 15 (15,3%) ▪ Aktualnie: 29 (29,6%) ▪ Wcześniej: 54 (55,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ npNDRP: 75 (76,5%) ▪ pNDRP: 23 (23,5%)

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przeływ chorych (na podstawie suplementu do badania <i>Herbst 2020</i>)	Skryning	Randomizacja	Zakończenie leczenia, n (%)	Kontynuacja udziału w badaniu		
				, Ogółem, n (%)	Kontynuacja leczenia, n (%)	Udział w analizie przeżycia (z ang. <i>survival follow up</i>), n (%)
ATEZO		285 (49,8%)	131 (22,9%)	154 (26,9%)	90 (15,7%)	64 (11,2%)
CTH	ocena ekspresji PD-L1: 3192 skryning: 861	287 (50,2%)	148 (25,9%)	139 (24,3%)	25 (4,4%)	114 (19,9%)
Ogółem	włączenie do badania: 572	572 (100,0%)	279 (48,8%)	293 (51,2%)	115 (20,1%)	178 (31,1%)

Wyniki

Analiza skuteczności, ATEZO vs CTH (N = 277 vs N = 277):

Punkt końcowy	ATEZO (95% CI)	CTH (95% CI)	HR (95% CI), p
Podgrupa pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 (test SP142); N = 277 vs N = 277			
OS [miesiące]^	17,5 (12,8; 23,1)	14,1 (11,0; 16,6)	HR = 0,83 (0,65; 1,07) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
6-miesięczny OS [%]^	76,2% (71,1%; 81,3%)	75,7% (70,5%; 80,9%)	-
12-miesięczny OS [%]^	57,6% (51,2%; 64,0%)	54,3% (47,7%; 60,8%)	-
PFS [miesiące]^	Mediana 5,7 (5,5; 7,2)	Mediana 5,5 (4,6; 5,7)	HR = 0,77 (0,63; 0,94) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
ORR [%]^	29,2% (24,0%; 35,0%)	31,8% (26,3%; 37,6%)	-
DoR [miesiące]^	NO (zakres: 1,8+-29,3+)	5,7 (zakres: 2,4-23,9+)	-
OS [miesiące]^^	Mediana 18,9 (13,4; 23,0)	Mediana 14,7 (11,2; 16,5)	HR = 0,85 (0,69; 1,04) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
PFS [miesiące]^^	Mediana 5,8 (5,5; 7,3)	Mediana 5,6 (4,7; 5,7)	HR = 0,72 (0,60; 0,86) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
12-miesięczny PFS [%]^^	32,8%	17,5%	-
24-miesięczny PFS [%]^^	18,6%	5,2%	-
ORR [%]^^	31,4% (26,0%; 37,2%)	32,1% (26,7%; 38,0%)	-

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov)

DoR [miesiące]^	Mediana 26,3 (zakres: 2,1-46,3)	Mediana 5,7 (zakres: 2,4-31,2)	-
Podgrupa pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 (test SP263)			
OS [miesiące]^	19,3 (13,9; 23,6)	13,1 (10,3; 16,5)	HR = 0,82 (0,65; 1,04) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
Podgrupa pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 (test 22C3)			
OS [miesiące]^	19,3 (13,9; 23,1)	13,2 (10,2; 16,5)	HR = 0,85 (0,67; 1,08) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test: SP142); N = 107 vs N = 98			
OS [miesiące]^	Mediana 20,2 (16,5; NO)	Mediana 13,1 (7,4; 16,5)	HR = 0,59 (0,40%, 0,89%) z uwzgl. czynn. stratyfikacji, p = 0,01
6-miesięczny OS [%]^	76,3% (68,2%; 84,4%)	70,1% (60,8%; 79,4%)	-
12-miesięczny OS [%]^	64,9% (60,8%; 79,4%)	50,6% (40,0%; 61,3%)	-
PFS [miesiące]^	Mediana 8,1 (6,8; 11,0)	Mediana 5,0 (4,2; 5,7)	HR = 0,63 (0,45; 0,88) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
6-miesięczny PFS [%]^	59,8% (50,4%; 69,2%)	38,3% (28,5%; 48,1%)	-
12 miesięczny PFS [%]^	36,9% (27,0; 46,9%)	21,6% (12,6%; 30,6%)	-
ORR [%]^	38,3% (29,1%; 48,2%)	28,6% (19,9%; 38,6%)	-
DoR [miesiące]^	Mediana NO (zakres: 1,8+-29,3+)	Mediana 6,7 (zakres: 2,6-23,9+)	-
OS w podgrupie pacjentów z WT [miesiące]^	Mediana 20,2 (17,2; 27,9)	Mediana 14,7 (7,4; 17,7)	HR = 0,76 (0,54; 1,09) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
OS w podgrupie pacjentów z WT z uwzględnieniem dopasowania dla stosowania immunoterapii spoza protokołu przy wykorzystaniu metody RPSFT [miesiące]^	Mediana 20,2 (17,2; 27,9)	Mediana 13,0 (7,4; 17,0)	HR = 0,69 (0,48; 0,99) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
PFS [miesiące]^	Mediana 8,2 (6,8; 11,4)	Mediana 5,0 (4,2; 5,7)	HR = 0,59 (0,43; 0,81) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
12-miesięczny PFS [%]^	39,2%	19,2%	-
24-miesięczny PFS [%]^	25,7%	7,9%	-
ORR [%]^	40,2% (30,8%; 50,1%)	28,6% (19,9%; 38,6%)	-
DoR [miesiące]^	Mediana 38,9 (zakres: 2,8-46,3)	Mediana 8,3 (zakres: 2,6-30,0)	-
Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test SP263)			
OS [miesiące]^	Mediana 20,2 (17,2; 25,6)	Mediana 14,7 (10,2; 17,6)	HR = 0,83 (0,62; 1,10) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (test 22C3)			

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov)

OS [miesiące]^	Mediana 20,6 (17,2; 27,1)	Mediana 12,3 (9,1; 16,5)	HR = 0,73 (0,54; 0,99) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
----------------	---------------------------	--------------------------	---

Podgrupa pacjentów z wysoką lub średnią ekspresją PD-L1; N = 166 vs N = 162

OS [miesiące]^	Mediana 18,2 (13,3; NO)	Mediana 14,9 (10,8; 16,6)	HR = 0,72 (0,52; 0,99), p = 0,04
6-miesięczny OS [%]^	79,3% (73,1%; 85,5%)	76,1% (69,3%; 82,8%)	-
12-miesięczny OS [%]^	60,7% (52,6%; 68,7%)	56,0% (47,7%; 64,3%)	-
PFS [miesiące]^	Mediana 7,2 (5,6; 8,7)	Mediana 5,5 (4,4; 5,7)	HR = 0,67 (0,52; 0,88) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
ORR [%]^	30,7% (23,8%; 38,3%)	32,1% (25,0%; 39,9%)	-
DoR [miesiące]^	Mediana NO (zakres: 1,8+- 29,3+)	Mediana 5,8 (zakres: 2,6- 23,9+)	-
OS [miesiące]^	Mediana 19,9 (95%CI: 17,2; 25,3)	Mediana 16,1 (12,6; 18,0)	HR = 0,87 (0,66; 1,14), p = 0,3091 z uwzgl. czynn. stratyfikacji
PFS [miesiące]^	Mediana 7,3 (5,6; 9,3)	Mediana 5,5 (4,5; 5,7)	HR = 0,64 (0,50; 0,82) z uwzgl. czynn. stratyfikacji
12-miesięczny PFS [%]^	37,0%	17,7%	-
24-miesięczny PFS [%]^	22,0%	6,3%	-
ORR [%]^	33,7% (26,6%; 41,5%)	32,1 (25,0%; 39,9%)	-
DoR [miesiące]^	Mediana 38,9 (zakres: 2,8-46,3)	Mediana 5,8 (zakres: 2,6- 31,2)	-

Podgrupa pacjentów z niską ekspresją PD-L1

OS (test SP263) [miesiące]^	Mediana 13,9 (9,3; 23,8)	Mediana 11,2 (8,5; 16,8)	HR = 0,83(0,55; 1,26) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
OS (test 22C3) [miesiące]^	Mediana 16,7 (8,0; 19,0)	Mediana 16,1 (9,3; 20,8)	HR = 1,10 (0,76; 1,62) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji
OS (test SP142) [miesiące]^	Mediana 16,2 (11,2; 20,6)	Mediana 14,0 (11,2; 16,7%)	HR = 0,91 (0,71; 1,17) bez uwzgl. czynn. stratyfikacji

PROs – czas do potwierdzonego pogorszenia objawów raka płuca wg kwestionariusza SILC; Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1

Punkt końcowy	Źródło danych	Dane	ATEZO, N = 107	CTH, N = 98	HR (95% CI)
Ocena kaszlu	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	1,44 (1,03) dla N = 61	1,15 (1,00) dla N = 52	NS
	de Marinis 2020	mediana TTD (95% CI)	bd.	bd.	0,98 (0,48; 2,03); NS
	clinicaltrials.gov	[miesiące]; ze stratyfikacją	3,5 (1,0; 10,8)	3,4 (1,3; 12,4)	1,142 (0,657; 1,984); NS
Ocena bólu w klatce piersiowej	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	0,82 (0,93) dla N = 61	0,78 (1,02) dla N = 52	NS
	de Marinis 2020	mediana TTD (95% CI)	bd.	bd.	1,02 (0,47; 2,22); NS
	clinicaltrials.gov	[miesiące]; ze stratyfikacją	1,7 (0,7; 4,5)	1,1 (0,7; NO)	1,229 (0,737; 2,049); NS

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov)

Ocena duszności	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	1,08 (1,00) dla N = 61	1,12 (1,01) dla N = 52	NS
	de Marinis 2020	mediana TTD (95% CI)	bd.	bd.	0,96 (0,57; 1,60); NS
	clinicaltrials.gov	[miesiące]; ze stratyfikacją	1,3 (0,7; 3,6)	1,0 (0,5; 1,9)	0,891 (0,555; 1,430); NS
3-objawowy wynik złożony	de Marinis 2020	-	bd.	bd.	0,92 (0,59; 1,44); NS

PROs) – średnia zmiana wyniku nasilenia objawów raka płuca raportowanych przez pacjentów za pomocą skali SILC, w stosunku do wartości początkowych; Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1

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

PROs – czas do potwierdzonego pogorszenia objawów raka płuc w EORTC QLQ-LC13; Podgrupa pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1

Punkt końcowy	Źródło danych	Dane	ATEZO, N = 107	CTH, N = 98	HR (95% CI)
Ocena kaszlu	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	36,14 (24,63) dla N = 95	29,32 (25,18) dla N = 83	NS
	clinicaltrials.gov	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	NO (21,5; NO)	NO (NO; NO)	0,984 (0,477; 2,030); NS
Ocena bólu w klatce piersiowej	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	20,00 (23,52) dla N = 95	15,26 (25,13) dla N = 83	NS
	clinicaltrials.gov	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	11,1 (7,0; NO)	11,8 (6,8; 19,5)	0,955 (0,569; 1,604); NS
Ocena duszności	EPAR 2021	Średnia wartość początkowa (SD)	29,98 (24,27) dla N = 95	25,03 (23,46) dla N = 83	NS
	clinicaltrials.gov	mediana TTD (95% CI) [miesiące]; ze stratyfikacją	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	1,024 (0,472; 2,222); NS

Analiza bezpieczeństwa:

ATEZO vs CTH (N = 286 vs N = 263), dane dla daty odcięcia danych 10 wrzesień 2018, publikacja Herbst 2020

Zgłoszone zdarzenia niepożądane

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020, Jassem 2021*, doniesienie konferencyjne *de Marinis 2020*, dokument EPAR 2021, baza *clinicaltrials.gov*)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, n (%)	CTH, n (%)	ATEZO, n (%)	CTH, n (%)	ATEZO, n (%)	CTH, n (%)
	<u>Wszystkie stopnie nasilenia</u>		<u>3 lub 4 stopień nasilenia</u>		<u>5 stopień nasilenia</u>	
Jakiegokolwiek AEs	258 (90,2%)	249 (94,7%)	86 (30,1%)	138 (52,5%)	11 (3,8%)	11 (4,2%)
Niedokrwistość	44 (15,4%)	125 (47,5%)	5 (1,7%)	48 (18,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszony apetyt	44 (15,4%)	50 (19,0%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nudności	39 (13,6%)	89 (33,8%)	1 (0,3%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Astenia	37 (12,9%)	46 (17,5%)	2 (0,7%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmęczenie	37 (12,9%)	46 (17,5%)	2 (0,7%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zatwardzenie	35 (12,2%)	57 (21,7%)	3 (1,0%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiponatremia	17 (5,9%)	12 (4,6%)	6 (2,1%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc	14 (4,9%)	17 (6,5%)	7 (2,4%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Hiperkalemia	12 (4,2%)	8 (3,0%)	6 (2,1%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Małopłytkowość	7 (2,4%)	44 (16,7%)	1 (0,3%)	19 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Neutropenia	4 (1,4%)	74 (28,1%)	2 (0,7%)	46 (17,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zgon	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (0,3%)	22 (8,4%)	0 (0,0%)	11 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0 (0,0%)	19 (7,2%)	0 (0,0%)	10 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

ATEZO vs CTH (N = 286 vs N = 263), dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (data odcięcia danych 4 lutego 2020), publikacja *Jassem 2021*

Zgłoszone zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, n (%)	CTH, n (%)	ATEZO, n (%)	CTH, n (%)	ATEZO, n (%)	CTH, n (%)
	<u>Wszystkie stopnie nasilenia</u>		<u>3 lub 4 stopień nasilenia</u>		<u>5 stopień nasilenia</u>	
Jakiegokolwiek AEs	263 (92,0%)	250 (95,1%)	97 (33,9%)	140 (53,2%)	12 (4,2%)	11 (4,2%)
Niedokrwistość	49 (17,1%)	127 (48,3%)	5 (1,7%)	50 (19,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszony apetyt	49 (17,1%)	51 (19,4%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmęczenie	44 (15,4%)	47 (17,9%)	3 (1,0%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gorączka	43 (15,0%)	25 (9,5%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nudności	42 (14,7%)	89 (33,8%)	1 (0,3%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zaparcia	41 (14,3%)	59 (22,4%)	3 (1,0%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Astenia	40 (14,0%)	47 (17,9%)	2 (0,7%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc	22 (7,7%)	20 (7,6%)	10 (3,5%)	11 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Hiponatremia	19 (6,6%)	12 (4,6%)	8 (2,8%)	6 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Małopłytkowość	8 (2,7%)	45 (17,1%)	1 (0,3%)	20 (7,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: Herbst 2020, Jassem 2021, doniesienie konferencyjne de Marinis 2020, dokument EPAR 2021, baza clinicaltrials.gov)

Neutropenia	5 (1,7%)	74 (28,1%)	2 (0,7%)	46 (17,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiperkalcemia	13 (4,5%)	10 (3,8%)	7 (2,4%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zgon	2 (0,7%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (0,3%)	22 (8,4%)	0 (0,0%)	11 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	0 (0,0%)	19 (7,2%)	0 (0,0%)	10 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	9 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

ATEZO vs CTH (N = 286 vs N = 263), dane dla daty odcięcia danych 10 wrzesień 2018, publikacja Herbst 2020

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Zdarzenie niepożądane		ATEZO, n (%)	CTH, n (%)	ATEZO, n (%)	CTH, n (%)
		Wszystkie stopnie nasilenia		3 lub 4 stopień nasilenia	
	Ogółem	46 (16,1%)	22 (8,4%)	22 (8,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie wątroby	Nieprawidłowości laboratoryjne	45 (15,7%)	22 (8,4%)	22 (8,4%)	1 (0,4%)
	Diagnoza	1 (0,3%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Wysypka	44 (15,4%)	19 (7,2%)	19 (7,2%)	2 (0,8%)
	Niedoczynność tarczycy	27 (9,4%)	4 (1,5%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)
	Nadczynność tarczycy	13 (4,5%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
	Zapalenie płuc	11 (3,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
	Reakcja związana z wlewem	4 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zapalenie okrężnicy	3 (1,0%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)

ATEZO vs CTH (N = 286 vs N = 263), dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (data odcięcia danych 4 luty 2020), publikacja Jassem 2021

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Zdarzenie niepożądane		ATEZO, n (%)	CTH, n (%)	ATEZO, n (%)	CTH, n (%)
		Wszystkie stopnie nasilenia		3 lub 4 stopień nasilenia	
	Wysypka	53 (18,5%)	20 (7,6%)	4 (1,4%)	2 (0,8%)
	Zapalenie wątroby	47 (16,4%)	25 (9,5%)	12 (4,2%)	1 (0,4%)
	Niedoczynność tarczycy	30 (10,5%)	5 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Nadczynność tarczycy	14 (4,9%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zapalenie płuc	12 (4,2%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Cukrzyca	5 (1,7%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Reakcja związane z wlewem	4 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zapalenie trzustki	3 (1,0%)	0 (0,0%)	3 (1,0%)	0 (0,0%)
	Zapalenie okrężnicy	3 (1,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)

IMpower110 (NCT02409342, publikacje: *Herbst 2020*, *Jassem 2021*, doniesienie konferencyjne *de Marinis 2020*, dokument EPAR 2021, baza *clinicaltrials.gov*)

Niewydolność nadnerczy 3 (1,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych:

AEs	ATEZO, N = 286, n (%)	CTH, N = 263, n (%)
AEs ogółem		
Jakiegokolwiek	258 (90,2%)	249 (94,7%)
3-4 stopnia	86 (30,1%)	138 (52,5%)
5 stopnia	11 (3,8%)	11 (4,2%)
Ciężkie (<i>serious</i>)	81 (28,3%)	75 (28,5%)
Prowadzące do przerwania leczenia	18 (6,3%)	43 (16,3%)
TRAEs		
Jakiegokolwiek	173 (60,5%)	224 (85,2%)
Jakiegokolwiek w podgrupie pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 [†]	bd.	bd.
3-4 stopnia	37 (12,9%)	116 (44,1%)
5 stopnia	0 (0,0%)	1 (0,4%)
Ciężkie (<i>serious</i>)	24 (8,4%)	41 (15,6%)
imAEs		
Jakiegokolwiek	115 (40,2%)	44 (16,7%)
3-4 stopnia	19 (6,6%)	4 (1,5%)
5 stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wymagające stosowania glikokortykosteroidów	30 (10,5%)	3 (1,1%)

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1 (bloki permutacyjne; stratyfikacja względem: płci, statusu ECOG, typu histologicznego guza, ekspresji PD-L1)
- Badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji
- W tabeli przedstawiono dane z publikacji *Herbst 2020*, data odcięcia danych: 10 września 2018 roku oraz z publikacji *Jassem 2021*, zaktualizowana ocena skuteczności i ocena bezpieczeństwa, data odcięcia danych 4 lutego 2020 roku

[^] Data odcięcia danych: 10 września 2018, publikacja *Herbst 2020*;

^{^^} Data odcięcia danych 4 lutego 2020, publikacja *Jassem 2021*;

⁺ Wartość cenzorowana.

15.15.4 NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, w leczeniu 2-giej linii, w monoterapii, u dorosłych pacjentów, po wcześniejszej CTH

15.15.4.1 OAK

Tabela 88. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania OAK.

OAK (NCT02008227; publikacja Rittmeyer 2017)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym, III fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	194 (31 krajów, w tym Polska)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Mediana obserwacji w analizie pierwotnej: 21 miesięcy, analiza pierwotna, data odcięcia: 7.07.2016 Mediana czasu trwania leczenia wynosiła dla atezolizumabu 3,4 miesiąca (zakres: 0-26), a dla docetakselu 2,1 miesiąca (zakres: 0-23) Ocena odpowiedzi: co 6 tygodni przez pierwsze 36 tygodni, następnie co 9 tygodni, aż do progresji. W populacji pacjentów przyjmujących atezolizumab, u których doszło do progresji choroby, ocena guza była kontynuowana do momentu przerwania leczenia 		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Początkowo zaplanowano rekrutację 850 pacjentów, wymaganych do uzyskania 95,3% mocy statystycznej dla populacji ITT i 98,6% mocy dla subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”. Następnie zdecydowano o powiększeniu liczby rekrutowanych chorych do maksymalnie 1300, w celu zwiększenia mocy dla porównania przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów z dużą ekspresją PD-L1 (TC3 lub IC3). Ostatecznie do badania zakwalifikowano 1225 pacjentów, ale po uzyskaniu wyników z badania II fazy <i>POPLAR</i>, wskazujących na korzyść z leczenia także u chorych o niskiej ekspresji PD-L1 i względnie długi czas do separacji krzywych przeżycia, protokół badania zmieniono, wyznaczając jako pierwszorzędowe punkty końcowe OS w populacji ITT i subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3”. Dla tak zdefiniowanych wyników próba n = 850 była wystarczająca do osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej. W związku z tym pierwotną analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pierwszych 850 pacjentów poddanych randomizacji.</p>		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) atezolizumabu nad docetakselem we wpływie na przeżycie całkowite (OS) Do oszacowania mediany OS użyto metody Kaplana-Meier’a HR (z ang. <i>Hazard ratio</i>) uzyskano przy użyciu modelu regresji Cox’a Porównanie stratyfikowane pod względem tych samych czynników, które brano pod uwagę przy randomizacji Analizę statystyczną drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w oparciu o te same metody co w przypadku całkowitego przeżycia Skuteczność analizowano w populacji ITT oraz subpopulacji „TC1/2/3 lub IC1/2/3” Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku 		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Przeżycie całkowite</u> (OS – <i>overall survival</i>) – zdefiniowane jako różnica czasu od chwili randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 		

OAK (NCT02008227; publikacja Rittmeyer 2017)

Drugorzędowe punkty końcowe:

- **Przeżycie bez progresji** (PFS – *progression-free survival*) – czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub śmierci, cokolwiek wystąpi jako pierwsze
- **Obiektywna odpowiedź kliniczna** (ORR – *objective response rate*) – odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź kliniczną definiowaną jako odpowiedź całkowita (CR – *complete response*), częściowa (PR – *partial response*), stabilizację choroby (StD – *stable disease*), progresję (PD – *progressive disease*)
- **Czas trwania odpowiedzi klinicznej** (DoR – *duration of response*) – okres od pierwszej, obiektywnej odpowiedzi CR lub PR do PD lub zgonu, cokolwiek wystąpi jako pierwsze; analizowany w grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie
- **PROs:** Czas do pogorszenia objawowego (TTD – z ang. *time to deterioration*) – ocena przy użyciu kwestionariuszy EORTC (z ang. *European Organization for Search and Treatment of Cancer*), QLQ-C30 (z ang. *Quality-of-Life*), LC13 (z ang. *Lung Cancer Supplemental Module 13*) – wyniki z bazy *clinicaltrials.gov*
- **Bezpieczeństwo**

Interwencja i komparatory

- **Atezolizumab** [ATEZO]: **schemat podawania:** atezolizumab IV w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie; **kontynuacja terapii:** leczenie było prowadzone do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby, ale mogło być kontynuowane także po progresji – dopóki w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii
- **Docetaksel** [DOC]: **schemat podawania:** docetaksel IV, w dawce 75 mg/m², co 3 tygodnie; **kontynuacja terapii:** do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; **opcja cross-over:** nie

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥18 lat ▪ histologicznie lub cytologicznie udokumentowane rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym (tj. chorzy na raka w stadium IIIB niekwalifikujący się do radykalnej radiochemioterapii, w stadium IV lub z nawrotem choroby) ▪ przebyte leczenie z wykorzystaniem 1 lub 2 wcześniejszych linii chemioterapii (≥1 terapia skojarzona, z udziałem pochodnej platyny): <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, prowadzonej w stadium miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym/nieoperacyjnym lub przerzutowym NDRP <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia neo adiuwantowego lub adiuwantowego z udziałem pochodnej platyny lub metod skojarzonych (np. radiochemioterapią) z założeniem radykalnym ○ w przypadku pacjentów, u których stwierdzono mutację w genie <i>EGFR</i> lub fuzję w genie <i>ALK</i> – wymagana także progresja w trakcie lub po leczeniu, odpowiednio, inhibitorem kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> lub inhibitorem <i>ALK</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 ▪ stan sprawności ECOG: 0 lub 1 ▪ oczekiwane przeżycie ≥12 tyg. ▪ prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych (Hb ≥9,0 g/dl, PLT ≥100 000/μl, bilirubina ≤1,0 × GGN, AST i ALT ≤2,5 × GGN, klirens kreatyniny ≥30 ml/min) ▪ dostępność reprezentatywnej próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi (z wyjątkiem pacjentów z leczonymi w przeszłości, bezobjawowymi przerzutami nadnamiotowymi) ▪ dodatni wywiad w zakresie chorób autoimmunologicznych (z wyjątkiem pacjentów ze stabilną, leczoną niedoczynnością tarczycy na tle autoimmunologicznym i kontrolowaną cukrzycą typu I)

OAK (NCT02008227; publikacja *Rittmeyer 2017*)

- zwłóknienie płuc w wywiadzie
- aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub gruźlica
- istotna medycznie choroba sercowo-naczyniowa
- nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zanedbywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie
- wcześniejsze leczenie docetaksem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała, n (%)	ECOG (%)	Palenie papierosów† (%)
ATEZO (N = 425)	63 (33-82)	261 (61)	302 (71)	0: 155 (36) 1: 270 (64)	84 (20) 59 (14) 282 (66)
DOC (N = 425)	64 (34-85)	259 (61)	296 (70)	0: 160 (38) 1: 265 (62)	72 (17) 67 (16) 286 (67)
Charakterystyka populacji	Mutacja <i>EGFR</i> £ (%)	Mutacja <i>EML4-ALK</i> £ (%)	Histologia (%)	Liczba wcześniejszych terapii* (%)	
ATEZO (N = 425)	42 (10) 318 (75) 65 (15)	2 (<1) 223 (52) 200 (47)	sq: 313 (74) non-sq: 112 (26)	1: 320 (75) 2: 105 (25)	
DOC (N = 425)	43 (10) 310 (73) 72 (17)	0 201 (47) 224 (53)	sq: 315 (74) non-sq: 110 (26)	1: 320 (75) 2: 105 (25)	

† odpowiednio: pacjenci nie palący, palący obecnie, palący w przeszłości;

£ odpowiednio: obecna, brak, nieokreślona;

x w leczeniu raka miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego.

Wyjściowe różnice między grupami

Według autorów badania grupy pacjentów były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych cech klinicznych i demograficznych. Nie zarejestrowano różnic istotnych statystycznie.

Przeływ chorych	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Pacjenci włączeni do pierwotnej analizy skuteczności	Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa
ATEZO	613	609 (99,3%)	425 (69,3%)	609 (99,3%)
DOC	612	578 (94,4%)	425 (69,3%)	578 (94,4%)
Ogółem	1225	1187 (96,9%)	850 (69,4%)	1187 (96,9%)

Wyniki

Analiza skuteczności (ATEZO vs DOC)

OAK (NCT02008227; publikacja Rittmeyer 2017)**Przeżycie całkowite (OS), mediana (95% CI) [mies.]:**

- Populacja ITT: 13,8 (11,8; 15,7) vs 9,6 (8,6; 11,2); HR = 0,73 (0,62; 0,87); p = 0,0003
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 15,7 (12,6; 18,0) vs 10,3 (8,8; 12,0); HR = 0,74 (0,58; 0,93); p = 0,0102
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 16,3 (13,3; 20,1) vs 10,8 (8,8; 12,7); HR = 0,67 (95% CI 0,49; 0,90); p = 0,008
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 20,5 (17,5; nie określono) vs 8,9 (5,6; 11,6); HR = 0,41 (0,27; 0,64); p ≤ 0,0001
- Subpopulacja TCO i ICQ: 12,6 (9,6; 15,2) vs 8,9 (7,7; 11,5); HR = 0,75 (0,59; 0,96); p = 0,0215
- Subpopulacja non-sq NDRP: 15,6 (13,3; 17,6) vs 11,2 (9,3; 12,6); HR = 0,73 (0,6; 0,89); p = 0,0015
- Subpopulacja sq NDRP: 8,9 (7,4; 12,8) vs 7,7 (6,3; 8,9); HR = 0,73 (0,54; 0,98); p = 0,0383

Przeżycie bez progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 2,8 (2,6; 3,0) vs 4,0 (3,3; 4,2); HR = 0,95 (0,82; 1,10); p = 0,4928
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 2,8 (2,6; 4,0) vs 4,1 (2,9; 4,3); HR = 0,91 (0,74; 1,12); p = 0,3806
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 4,1 (2,8; 5,3) vs 3,6 (2,8; 4,2); HR = 0,76 (0,58; 0,99); p = 0,0389
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 4,2 (2,9; 7,0) vs 3,3 (2,7; 4,2); HR = 0,63 (0,43; 0,91); p = 0,0123
- Subpopulacja TCO i ICQ: 2,6 (1,7; 2,9) vs 4,0 (3,1; 4,2); HR = 1,00 (0,80; 1,25); p = 0,9924

Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR), n (%):

- Populacja ITT: 58 (14%) vs 57 (13%)
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 43 (18%) vs 36 (16%)
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 29 (22,5%) vs 17 (12,5%)
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 22 (30,6%) vs 7 (10,8%)
- Subpopulacja TCO i ICQ: 14 (7,8%) vs 21 (10,6%)

Czas trwania odpowiedzi (DoR) mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 16,3 (10,0; nieokreślony) vs 6,2 (4,9; 7,6); HR = 0,34 (0,21; 0,55); p < 0,0001
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 16 (10; nie określono) vs 6,2 (4,9; 9,2); HR = 0,38 (0,22; 0,65); p = 0,0003
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 14,7 vs 9,2; HR = 0,48 (0,23; 1,00); p = 0,0452
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 12,5 vs 6,3; HR = 0,62 (0,23; 1,64); p = 0,3296
- Subpopulacja TCO i ICQ: nie określony vs 6,2; HR = 0,2 (0,07; 0,63); p = 0,0026

Analiza bezpieczeństwa (ATEZO vs DOC)

- AEs ogółem: 573 (94%) vs 555 (96%)
- TRAEs: 390 (64%) vs 496 (86%)
- AEs (st. 3. lub 4.): 227 (37%) vs 310 (54%)
- TRAEs (st. 3. lub 4.): 90 (15%) vs 247 (43%)
- Zgony ogółem: 10 (2%) vs 14 (2%)
- Zgony związane z leczeniem: 0 vs 1 (<1%) [zgon w wyniku zakażenia dróg oddechowych]
- Ciężkie AEs: 194 (32%) vs 181 (31%)
- AEs prowadzące do zaprzestania leczenia: 46 (8%) vs 108 (36%)

Uwagi

- Analizę skuteczności wykonano na próbie liczącej 850 pacjentów, co było wystarczające do osiągnięcia pożądanej mocy statystycznej; analiza bezpieczeństwa objęto 1225 pacjentów
- Randomizacja blokowa (bloki 8-elementowe), w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: ekspresja PD-L1, liczba wcześniejszych chemioterapii i typ histologiczny guza; randomizację przeprowadzono przy pomocy systemu IVRS
- Zaślepienie: brak (*open label*)
- Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross-over*): niedozwolona
- Ramy czasowe badania: data rozpoczęcia: 11 marzec 2014, data zakończenia rekrutacji do analizy pierwotnej: 28 listopad 2014, data pierwotnej analizy: 7 lipiec 2016, data zakończenia kwalifikacji do końcowej analizy: 29 kwiecień 2015
- dodatkowo uwzględniono wyniki zaprezentowane w doniesieniach konferencyjnych: *Cortinavis 2017a*, *Cortinavis 2017b*, *Cortinavis 2017c*, *de Marinis 2017a*, *de Marinis 2017b*, *Gadgeel 2017*, *Gandara 2017*, *von Pawel 2017a*, *von Pawel 2017b*

15.15.4.2 POPLAR

Tabela 89. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania POPLAR.

POPLAR (NCT01903993; publikacja Fehrenbacher 2016)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym, III fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	61 (13 krajów)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Mediana obserwacji dla ATEZO: 14,8 miesiący (zakres: 0,2+ do 19,6) vs DOC 15,7 miesiący (zakres: 0,1-18,7) – analiza pierwotna, data odcięcia: 8.05.2015 Minimalny okres obserwacji to 13 miesiący Mediana czasu trwania leczenia dla ATEZO: 3,7 miesiąca (zakres: 0-19) vs DOC: 2,1 miesiąca (zakres: 0-17) Ocena radiologiczna guza przez pierwsze 36 miesiący co 6 tygodni, następnie co 9 tygodni (zakres: 8-10) 		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że potrzeba 180 zgonów w populacji ITT, aby moc testu wynosiła 82,3%, co odpowiada HR = 0,65, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności $\alpha = 5\%$. Mediana całkowitego przeżycia w grupie kontrolnej wyniesie 8 miesiący. Poza potrzebną liczbą zgonów, w publikacji nie podano informacji dotyczącej liczebności planowanej próby.</p> <p>Założono następujące poziomy HR dla osiągnięcia mocy 80%: subpopulacja TC3 lub IC3 – HR = 0,35; TC2/3 lub IC2/3 – HR = 0,5; TC1/2/3 lub IC1/2/3 – HR = 0,6.</p> <p>Wykonano ostateczną analizę całkowitego przeżycia chorych, kiedy odnotowano 173 zgony w grupie ITT, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności $\alpha = 4,88\%$.</p>		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) atezolizumabu nad docetakselem we wpływie na przeżycie całkowite (OS – z ang. <i>overall survival</i>) Wykonano trzy analizy śródokresowe (<i>interim</i>) w celu monitorowania efektywności i bezpieczeństwa atezolizumabu, używając odpowiednio α na poziomie 0,0001, 0,0001 i 0,001 dla przeżycia całkowitego Porównania stratyfikowane pod względem: histologii (rak niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy), liczby wcześniejszych chemioterapii (1 vs 2), ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych Mediana przeżycia całkowitego oraz czas do progresji zostały oszacowane metodą Kaplan-Meier'a HR (z ang. <i>hazard ratio</i>) i CI (z ang. <i>confidence interval</i>) w grupie ITT uzyskano przy użyciu modelu regresji Cox'a Odpowiedź kliniczna dla podgrupy PD-L1 oraz populacji ogólnej była szacowana przy użyciu metod Clopper-Pearson'a Czas odpowiedzi klinicznej dla pacjentów z CR (z ang. <i>complete response</i>) lub PR (z ang. <i>partial response</i>) szacowano używając testu Kaplan-Meier'a Skuteczność oceniano w populacji ITT i podgrupach PD-L1 Bezpieczeństwo oceniano w całej grupie pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku 		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS – z ang. <i>overall survival</i>) – czas od randomizacji do zgonu <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR – z ang. <i>objective response rate</i>) – zdefiniowana jako procent pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (CR lub PR) określaną wg kryteriów RECIST v1.1 		

POPLAR (NCT01903993; publikacja Fehrenbacher 2016)

- **Czas trwania odpowiedzi klinicznej** (DoR – z ang. *duration of response*) – czas od pojawienia się odpowiedzi klinicznej do momentu progresji choroby zdefiniowanej wg kryteriów RECIST lub zgonu. Analizowany w grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie
- **Czas do progresji** (PFS – z ang. *progression-free survival*) – czas od randomizacji do pojawienia się objawów progresji zdefiniowanych przez RECIST v1.1 lub zgonu
- **Bezpieczeństwo**

Interwencja i komparatory

- **Atezolizumab** [ATEZO]: schemat podawania: atezolizumab IV w stałej dawce 1200 mg, co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu;
kontynuacja terapii: leczenie było prowadzone tak długo, jak długo w ocenie badacza pacjent odnosił korzyść z terapii (brak nieakceptowanej toksyczności lub pogorszenia objawowego związanego z progresją choroby, stwierdzone w wyniku zintegrowanej oceny danych radiograficznych, biopsyjnych – jeśli dostępne – i klinicznych) i zgadzał się na jej kontynuację
- **Docetaksel** [DOC]: schemat podawania: docetaksel IV, w dawce 75 mg/m², co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu;
kontynuacja terapii: do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności;
opcja *cross-over*: nie

Populacja

- | | |
|----------------------|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥18 lat ▪ rozpoznanie NDRP, zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego (stadium IIIB, IV lub nawrót)[†] ▪ przebyta chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu chemioterapią zawierającą związki platyny zaawansowanego miejscowo, nieresekcyjnego/nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP lub ○ nawrót choroby w okresie do 6 miesięcy od leczenia chemioterapią adiuwantową lub neo adiuwantową z udziałem pochodnej platyny[†] |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ choroba mierzalna wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 ▪ stan sprawności ECOG: 0 lub 1 ▪ prawidłowe wyniki badań hematologicznych i czynność narządów krytycznych ▪ dostępność próbki guza do oznaczenia ekspresji PD-L1 |
-
- | | |
|----------------------|--|
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN potwierdzone badaniami obrazowymi[†] ▪ w wywiadzie: choroby autoimmunologiczne, przewlekłe choroby wirusowe, zapalenie płuc ▪ aktywne zapalenie wątroby typu B lub C ▪ nowotwór złośliwy w okresie do 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem chorób nowotworowych o zanedbywalnym ryzyku przerzutów odległych lub zgonu, leczonych radykalnie[†] ▪ wcześniejsze leczenie docetaksem, agonistą CD137, anty-CTLA4 lub lekiem ukierunkowanym na szlak sygnałowy PD-L1/PD-1 |
|----------------------|--|

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

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG (%)	Palenie papierosów [†] (%)	Mutacja EGFR [€] (%)	Mutacja EML4-ALK [€] (%)	Histologia (%)	Linia leczenia (%)
ATEZO (N = 144)	62 (42-82)	93 (65)	0:	27 (19)	10 (12)	0	sq:	1:
			46 (32)	25 (17)	72 (87)	49 (34)	93 (65)	
DOC (N = 143)	62 (42-82)	93 (65)	1:	92 (64)	8 (10)	3 (5)	non-sq:	2:
			96 (68)	25 (17)	75 (90)	95 (66)	51 (35)	
			0:	27 (19)	8 (10)	3 (5)	sq:	1:
			46 (32)	25 (17)	75 (90)	55 (95)	95 (66)	96 (67)

POPLAR (NCT01903993; publikacja Fehrenbacher 2016)

1:	92 (64)	non-sq:	2:
96 (68)		48 (34)	47 (33)

† odpowiednio: pacjenci nie palący, palący obecnie, palący w przeszłości;

‡ odpowiednio: obecna, brak.

Wyjściowe różnice między grupami Według autorów badania grupy pacjentów były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych cech klinicznych i demograficznych.

Przeptyw chorych	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Pacjenci poddani analizie skuteczności	Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa
ATEZO	144	142 (98,6%)	144 (100%)	142 (98,6%)
DOC	143	135 (94,4%)	143 (100%)	135 (94,4%)
Ogółem	287	277 (96,5%)	287 (100%)	277 (96,5%)

Wyniki**Analiza skuteczności (ATEZO vs DOC)**

Przeżycie całkowite (OS) < mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 12,6 (9,7; 16,4) vs 9,7 (8,6; 12,0); HR = 0,73 (0,53; 0,99); p = 0,04
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 15,5 (11,0; nie określono) vs 9,2 (7,3; 12,8); HR = 0,59 (0,4; 0,85); p = 0,005
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 15,1 (8,4; nie określono) vs 7,4 (6,0; 12,5); HR = 0,54 (0,33; 0,89); p = 0,014
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 15,5 (9,8; nie określono) vs 11,1 (6,7; 14,4); HR = 0,49 (0,22; 1,07); p = 0,068
- Subpopulacja TCO i ICO: 9,7 (8,6; 12,0) vs 9,7 (6,7; 12,0); HR = 1,04 (0,62; 1,75); p = 0,871
- Subpopulacja non-sq NDRP: 15,5 vs 10,9; HR = 0,69 (0,47; 1,01)
- Subpopulacja sq NDRP: 10,1 vs 8,6; HR = 0,80 (0,49; 1,30)

Przeżycie bez progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 2,7 (2,0; 4,1) vs 3,0 (2,8; 4,1); HR = 0,94 (0,72; 1,23); p = 0,645
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 2,8 (2,6; 5,5) vs 3,0 (2,8; 4,1); HR = 0,85 (0,63; 1,16); p = 0,309
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 3,4 (1,4; 6,9) vs 2,8 (1,9; 3,9); HR = 0,72 (0,47; 1,10); p = 0,124
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 7,8 (2,7; 12,3) vs 3,9 (1,9; 5,7); HR = 0,6 (0,31; 1,16); p = 0,127
- Subpopulacja TCO i ICO: 1,7 (1,4; 4,2) vs 4,1 (2,7; 5,6); HR = 1,12 (0,72; 1,77); p = 0,611

Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR), n (%):

- Populacja ITT: 21 (15%) vs 21 (15%)
- Subpopulacja TC1/2/3 lub IC1/2/3: 17 (18%) vs 17 (17%)
- Subpopulacja TC2/3 lub IC2/3: 11 (22%) vs 8 (14,5%)
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 9 (37,5%) vs 3 (13%)
- Subpopulacja TCO i ICO: 4 (8%) vs 4 (9%)

Czas trwania odpowiedzi (DoR), mediana (95% CI) [mies.]:

- Populacja ITT: 14,3 (11,6; nie określono) vs 7,2 (5,6; 12,5); HR = 0,41 (0,18; 0,96); p = 0,034

Analiza bezpieczeństwa (ATEZO vs DOC)

POPLAR (NCT01903993; publikacja Fehrenbacher 2016)

- AEs ogółem: 136 (96%) vs 130 (96%)
- TRAEs: 95 (67%) vs 119 (88%)
- AEs (st. 3. lub 4.): 57 (40%) vs 71 (53%)
- TRAEs (st. 3. lub 4.): 16 (11%) vs 52 (39%)
- Zgony (AEs st. 5.): 6 (4%) vs 5 (4%)
- Zgony (TRAEs st. 5.): 1 (1%) vs 3 (2%)
- Ciężkie AEs: 50 (35%) vs 46 (34%)
- AEs prowadzące do zaprzestania leczenia: 11 (8%) vs 30 (22%)

Uwagi

- Randomizacja blokowa (bloki 4-elementowe) w stosunku 1:1, czynniki stratyfikacji: ekspresja PD-L1, liczba wcześniejszych chemioterapii (1 lub 2) i typ histologiczny guza (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy); randomizację przeprowadzono przy użyciu systemu IVRS
- Zaślepienie: brak (*open label*)
- Zmiana interwencji pomiędzy grupami (*cross over*): niedozwolona
- Ramy czasowe: data rozpoczęcia badania: 5 sierpień 2013, data zakończenia: 24 kwiecień 2017, pierwotna analiza: 8 marca 2015
- Dodatkowo uwzględniono wyniki zaprezentowane w doniesieniach konferencyjnych: *Artal-Cortes 2017, Mazieres 2016a, Mazieres 2016b, Smith 2016*

15.15.5 NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, w leczeniu 1-szej i 2-giej linii, w monoterapii, u dorosłych pacjentów

15.15.5.1 BIRCH

Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *BIRCH*.**BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)****Metodyka**

Rodzaj badania	Prospektywne badanie jednoramienne, II fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	111 ośrodków	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimalny okres obserwacji ≥6 miesięcy dla analizy pierwotnej ▪ Minimalny okres obserwacji ≥12 miesięcy dla analizy skuteczności ▪ Ocena radiologiczna guza przeprowadzana co 6 tygodni przez 12 miesięcy, a następnie co 9 tygodni 		
Oszacowanie wielkości próby	Nie.		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badanie <i>BIRCH</i> zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności atezolizumabu w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 w zaawansowanym NDRP ▪ Populacja pacjentów została podzielona na trzy kohorty zróżnicowane ze względu na wcześniejsze leczenie choroby zaawansowanej 		

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)

- Szacowano odpowiedź kliniczną u pacjentów z 95% CI uzyskanym metodą Clopper-Pearson'a
- Wskaźniki DoR, PFS i OS obliczone używając nieparametrycznego testu Brookmeyer i Crowley'a
- Główna analiza skuteczności porównywała ocenę ORR w ocenie niezależnej komisji (IRF – z ang. *independent review facility-assessed*) we wcześniej zdefiniowanych podgrupach (wyróżnionych ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia) z wynikami ORR dla historycznej kontroli przy użyciu modelu hierarchicznego. Historyczną grupę kontrolną stanowili chorzy na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca uczestniczący w 3 badaniach klinicznych opublikowanych w 2013 roku, oceniających inne schematy terapii
- W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR – *objective response*) – odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź w postaci CR lub PR określoną wg kryteriów RECIST v.1.1

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Odpowiedź całkowita (CR – *complete response*) – ustąpienie wszystkich zmian docelowych i niedocelowych. Każdy patologiczny węzeł chłonny (docelowy lub niedocelowy) musi zmniejszyć swoją oś krótką do < 10 mm
- Odpowiedź częściowa (PR – *partial response*) – zmniejszenie sumy średnic zmian docelowych o $\geq 30\%$
- Progresja choroby (PD – *disease progression*) – wzrost sumy średnic zmian docelowych o $\geq 20\%$, pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczna progresja zmian nie docelowych
- Czas odpowiedzi klinicznej (DoR – *duration of response*) – czas od stwierdzenia odpowiedzi klinicznej do momentu PD zdefiniowanej wg kryteriów RECIST lub zgonu
- Czas do progresji (PFS – *progression-free survival*) – czas od pierwszej dawki atezolizumabu do potwierdzonych objawów progresji zdefiniowanych przez RECIST v1.1 lub zgonu
- Przeżycie całkowite (OS) – czas od pierwszej dawki atezolizumabu do zgonu

Punkty
końcowe**Interwencja i komparatory**

- **Kohorta 1: atezolizumab** – pacjenci musieli przerwać leczenie, gdy stwierdzono progresję choroby wg kryteriów RECIST v.1.1
- **Kohorta 2: atezolizumab** – pacjenci kontynuowali leczenie tak długo jak czerpali z tego kliniczne korzyści (brak nieakceptowalnych toksyczności i objawów progresji choroby)
- **Kohorta 3: atezolizumab** – pacjenci kontynuowali leczenie tak długo jak czerpali z tego kliniczne korzyści (brak nieakceptowalnych toksyczności i objawów progresji choroby)

Atezolizumab w każdej kohorcie podawany był w dawce 1200 mg IV co 3 tygodnie.

PopulacjaKryteria
włączenia

- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP w stadium IIIB/IV lub nawrót choroby
- ≥ 18 r.ż.
- Ekspresja PD-L1
- ECOG 0 lub 1
- Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v.1.1
- Zapewnienie próbek guza do badania IHC
- Prawidłowe wyniki badań hematologicznych i funkcjonowania narządów końcowych

Kohorta 1: NDRP nie leczony wcześniej chemioterapią.

Kohorta 2: Progresja NDRP podczas lub po jednym schemacie chemioterapii zawierającej związek platyny.

Kohorta 3: Progresja NDRP podczas lub po przynajmniej dwóch schematach chemioterapii.

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przerzuty w OUN ▪ Zapalenie płuc w wywiadzie ▪ Choroby autoimmunologiczne ▪ Przewlekłe choroby wirusowe ▪ Wcześniejsze leczenie: agonistami CD137, inhibitorami immunologicznych punktów końcowych
----------------------	--

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	ECOG 1 (%)	Palenie papierosów [†] (%)	Mutacja <i>EGFR</i>	Mutacja <i>EML4-ALK</i>	Histologia (non-sq NDRP) (%)	Liczba linii terapeutycznych
Kohorta 2 (N = 139)	67 (35-88)	71 (51)	79 (57)	117 (84)	13/117 (11)	3/79 (4)	107 (77)	Brak
Kohorta 2 (N = 268)	63 (28-83)	163 (61)	169 (63)	220 (82)	18/219 (8)	2/151 (1)	185 (69)	Jedna
Kohorta 3 (N = 252)	64 (38-84)	154 (61)	171 (68)	209 (83)	14/207 (7)	54/188 (29)	181 (72)	Minimum dwie

[†] pacjenci palący obecnie lub w przeszłości.

Przeptyw chorych	Zakwalifikowanie do badania	Rozpoczęcie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa
Kohorta 1	142	139 (97,9%)	139 (97,9%)	139 (97,9%)
Kohorta 2	271	268 (98,9%)	268 (98,9%)	268 (98,9%)
Kohorta 3	254	252 (99,2%)	252 (99,2%)	252 (99,2%)
łącznie	525	520 (99%)	520 (99%)	520 (99%)

Wyniki**Analiza skuteczności (ATEZO vs DOC)**

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)

Skuteczność kliniczna, kohorta 1:

Przeżycie całkowite: (mediana)

- 20,1 miesiący (95% CI: 20,1; nie określono)[±]
- 23,5 miesiący (95% CI: 18,1; nie określono)^π
- Subpopulacja TC3 lub IC3: nie określono (95% CI: 12,0; nie określono)[±]
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 26,9 miesiący (95% CI: 12,0; nie określono)^π

Czas do progresji: (mediana)

- 5,4 miesiący (95% CI: 3,0; 6,9)
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 5,6 miesiąca (95% CI: 2,7; 8,3)

Odpowiedź kliniczna:

- 30 (22%) (95% CI: 15; 29)
- Populacja TC3 lub IC3: 20 (31%) (95% CI: 20; 43)
- Mediana DoR: 9,8 miesiący (95% CI: 5,6; nie określono)
- Mediana DoR w subpopulacji TC3 lub IC3: 10,0 miesiący (95% CI: 6,9; nie określono)

Skuteczność kliniczna, kohorta 2:

Przeżycie całkowite: (mediana)

- 15,5 miesiący (95% CI: 12,3; nie określono)[±]
- 15,5 miesiący (95% CI: 12,0; 19,3)^π
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 15,1 miesiący (95% CI: 12,0; nie określono)[±]
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 16,6 miesiący (95% CI: 12,0; nie określono)^π

Czas do progresji: (mediana)

- 2,8 miesiący (95% CI: 1,5; 3,9)
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 4,0 miesiąca (95% CI: 1,5; 5,5)

Odpowiedź kliniczna:

- 52 (19%) (95% CI: 15; 25)
- Populacja TC3 lub IC3: 32 (26%) (95% CI: 19; 35)
- Mediana DoR: nie określono (95% CI: 8,3; nie określono)
- Mediana DoR w subpopulacji TC3 lub IC3: nie określono (95% CI: 8,3; nie określono)

Skuteczność kliniczna, kohorta 3:

Przeżycie całkowite: (mediana)

- 13,2 miesiący (95% CI: 10,3; 17,5)[±]
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 17,5 miesiący (95% CI: 11,1; nie określono)[±]
- 13,2 miesiący (95% CI: 10,3; 17,5)^π
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 17,5 miesiący (95% CI: 11,1; 21,4)^π

Czas do progresji: (mediana)

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)

- 2,8 miesiący (95% CI: 2,7; 3,0)
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 4,1 (95% CI: 2,8; 5,6)

Odpowiedź kliniczna:

- 45 (18%) (95% CI: 13; 23)
- Subpopulacja TC3 lub IC3: 31 (27%) (95% CI: 19; 36)
- Mediana DoR: 11,8 miesiący (95% CI: 6,9; nie określono)
- Mediana DoR w subpopulacji TC3 lub IC3: 7,2 miesiący (95% CI: 5,6; nie określono)

[‡] data odciążenia danych: 1 grudnia 2015;

[†] aktualizacja danych, data odciążenia: 1 sierpień 2016.

Analiza bezpieczeństwa (ATEZO vs DOC)**Bezpieczeństwo, kohorta 1:**

- AEs: 127 (91%)
- AEs st. 3. lub 4.: 56 (40%)
- AEs st. 5.: 2 (1%)
- TRAEs: 81 (58%)
- TRAEs st. 3. lub 4.: 13 (9%)
- TRAEs st. 5.: 0
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 8 (6%)

Bezpieczeństwo, kohorta 2:

- AEs: 247 (92%)
- AEs st. 3. lub 4.: 108 (40%)
- AEs st. 5.: 10 (4%)
- TRAEs: 173 (65%)
- TRAEs st. 3. lub 4.: 35 (13%)
- TRAEs st. 5.: 0
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 20 (8%)

Bezpieczeństwo, kohorta 3:

BIRCH (NCT02031458; publikacja Peters 2017)

- AEs: 244 (97%)
- AEs st. 3. lub 4.: 111 (44%)
- AEs s. 5.: 9 (4%)
- TRAEs: 175 (69%)
- TRAEs st. 3. lub 4.: 33 (13%)
- TRAEs st. 5.: 1 (0,4%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 15 (6%)

Uwagi

- Badanie bez randomizacji, jednoramienne, prowadzone w trzech kohortach różniących się liniami wcześniejszego leczenia, a zatem także zaawansowaniem choroby
- Badanie bez zaślepienia (*open label*)
- Ramy czasowe: data rozpoczęcia badania: styczeń 2014, data pierwszego odcięcia danych: 28 maj 2015, pierwotna analiza: listopad 2016, data drugiego odcięcia danych: 1 grudzień 2015, zaktualizowane wyniki skuteczności odnośnie przeżycia ogólnego pochodzą z 1 sierpnia 2016

15.15.6 DRP w skojarzeniu z CTH, w leczeniu 1-szego rzutu, u dorosłych pacjentów, w chorobie rozległej

15.15.6.1 IMpower133

Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMpower133*.**IMpower133 (NCT02763579; publikacja Horn 2018, abstrakty konferencyjne Califano 2018 i Mansfield 2019).****Metodyka**

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, dwuramienne, w układzie równoległym, I i III fazy		
Zaślepienie	podwójne (zaślepieni: pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe, sponsor badania, niezślepieni: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium, członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia). Placebo było podawane w infuzji dożylnie w schemacie analogicznym do atezolizumabu.		
Skala Jadad	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	106 (21 krajów, w tym Polska)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche/Genentech
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana obserwacji w analizie interim: 13,9 miesiąca, data odcięcia danych: 24.04.2018 • Mediana czasu trwania leczenia atezolizumabem (ATEZO) wynosiła 4,7 miesiąca (zakres: 0-21 miesięcy), a przyjmowania placebo 4,1 miesiąca. W grupie ATEZO+KPE mediana czasu trwania chemioterapii wynosiła 2,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,2 miesiąca. • Ocena odpowiedzi na leczenie była wykonywana podczas rekrutacji do badania, co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia, a potem co 9 tygodni aż do progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1. Pacjenci, którzy kontynuowali leczenie po progresji, byli oceniani co 6 tygodni aż do zakończenia terapii. 		
Oszacowanie liczebności próby	W badaniu przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$, z czego 0,045 przydzielono do analizy OS, a 0,005 do analizy PFS, gdyż oba te punkty końcowe były określone jako główne. Dodatkowo, jeśli analiza główna PFS byłaby istotna statystycznie, wtedy dwustronny poziom istotności alfa z tego punktu końcowego (0,005) zostałby przydzielony do analizy przeżycia całkowitego – wtedy obliczane już z zsumowanym		

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

poziomem istotności 0,05 (procedura grupowo-sekwencyjna Holma, z ang. *group sequential Holm procedure*). To samo następowaloby, jeśli analiza OS (*interim* lub główna) charakteryzowała się istotnością statystyczną – jej dwustronny poziom istotności $\alpha = 0,045$ byłby przydzielony do analizy PFS. Rozmiar próby oszacowany był w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Obliczono, że 306 zdarzenia śmiertelne w całej populacji poddanej randomizacji pozwolą z mocą statystyczną 91%, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,045 wykazać zmniejszenie ryzyka śmierci przy użyciu atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem w porównaniu do karboplatyny i etopozydu z placebo o 32% (HR = 0,68) przy użyciu testu *log-rank*. Zaplanowano jedną analizę *interim* przeżycia całkowitego po 238 zdarzeniach śmiertelnych (dane odcięto po osiągnięciu wymaganej liczby zdarzeń – 24 kwietnia 2018) przy dwustronnym $\alpha = 0,0193$ jako kryterium przerwania badania (z ang. *stopping boundary*) – obliczonym na podstawie granicy O’Briena-Fleminga przybliżonej funkcją rozdziału alfa Lana-DeMetsa (z ang. *alpha spending function*). Analiza główna przeżycia wolnego od progresji choroby była przeprowadzona jednocześnie z analizą *interim* przeżycia całkowitego – oszacowano, że do tego czasu nastąpi 295 zdarzeń, które zapewnią 99% mocy statystycznej badania do wykrycia HR = 0,55 (z ang. *hazard ratio*) przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,005. Dla tego punktu końcowego nie była zaplanowana analiza *interim*.

Analiza statystyczna

- Weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem nad karboplatiną i etopozydem podawanymi z placebo we wpływie na przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).
- Do analizy pierwotnej użyto testu *log-rank*, stratyfikowanego względem płci i statusu sprawności w skali ECOG (0 lub 1) (zgodnie z założeniami w protokole obecność przerzutów do mózgu nie była uwzględniana w stratyfikacji przez zbyt małą liczbę zdarzeń).
- Do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany czasu od randomizacji do zgonu i czasu od randomizacji do progresji choroby lub zgonu użyto metody Kaplana-Meiera. Do obliczenia przedziałów ufności użyto metody Brookmeyera i Crowley’a. Takich samych metod użyto do analizy czasu odpowiedzi na leczenie.
- HR (z ang. *hazard ratio*) i 95-procentowe przedziały ufności obliczono z użyciem stratyfikowanego modelu regresji Coxa (stratyfikacja pod względem tych samych czynników, co przy teście *log-rank*).
- Skuteczność analizowano w populacji ITT.
- Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

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

Drugorzędowe i pozostałe punkty końcowe:

Punkty końcowe

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

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

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane
- Odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi, (ATAs, z ang. *Anti-Therapeutic Antibodies*)
- Maksymalne i minimalne stwierdzone stężenie atezolizumabu w surowicy pacjenta oraz stężenia etopozydu i karboplatyny w osoczu pacjenta

Interwencja i komparatory

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

- **atezolizumab (ATEZO)** w dawce 1200mg w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut);
- **karboplatyna** do osiągnięcia 5 mg/ml/min w polu pod krzywą stężenia od czasu (AUC) w ciągu 30-60 minut;
- **etopozyd** w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut.

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

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

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

- **placebo** w ciągu 60 ± 15 minut (po pierwszym cyklu przy braku zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku czas wlewu skracano do 30 ± 10 minut);
- **karboplatyna** do osiągnięcia 5 mg/ml/min w polu pod krzywą stężenia od czasu (AUC) w ciągu 30-60 minut;
- **etopozyd** w dawce 100 mg/m² w ciągu 60 minut.

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

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

Populacja

Kryteria włączenia

- dorośli chorzy na raka drobnokomórkowego płuc w stadium rozległym (potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie)
- choroba mierzalna według kryteriów RECIST v1.1
- brak dotychczasowego leczenia systemowego (poza leczeniem postaci ograniczonej raka drobnokomórkowego z intencją wyleczenia ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania)
- ECOG 0 lub 1
- adekwatna funkcja układu krwiotwórczego oraz odpowiedni stan wątroby i nerek określony za pomocą parametrów laboratoryjnych
- stosowanie antykoncepcji lub abstynencja seksualna u kobiet w wieku rozrodczym/partnerów kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży

Kryteria wykluczenia

- aktywne lub nieleczone przerzuty w centralnym układzie nerwowym
- inne nowotwory złośliwe w okresie ≤5 lat przed randomizacją (poza tymi ze znikomym ryzykiem przerzutowania i śmierci i leczonych z intencją wyleczenia)
- znacząca choroba układu sercowo-naczyniowego
- kobiety ciężarne, kobiety karmiące piersią
- dodatni wywiad w kierunku chorób autoimmunologicznych, idiopatycznego włóknienia płuc, zapalenia płuc organizującego się/polekowego/idiopatycznego
- aktywne zapalenie wątroby typu B lub C
- zakażenie wirusem HIV
- ciężka infekcja w okresie randomizacji
- wcześniejsze leczenie agonistami CD137, lekami blokującymi immunologiczne punkty kontrolne, przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-PDL1
- dodatni wywiad w kierunku nadwrażliwości na przeciwciała humanizowane lub chimeryczne oraz na białka fuzyjne lub jakiegokolwiek składniki preparatu atezolizumabu

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

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

[^] odpowiednio: mediana (zakres), <65 lat, ≥65 lat;

[#] odpowiednio: ECOG 0, ECOG 1;

[§] odpowiednio: niepalący nigdy, palący obecnie, palący w przeszłości

[&] obciążenie nowotworu mutacjami we krwi, z ang. *blood tumor mutational burden*, odpowiednio: <10, ≥10, <16, ≥16 mutacji/megapary zasad;

[@] suma największych wymiarów zmian, z ang. *sum of longest diameters of target lesions*

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

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

Wyniki

Skuteczność kliniczna, ATEZO+KPE vs PBO+KPE, populacja ITT

Punkt końcowy	ATEZO+KPE		PBO+KPE		Ocena istotności różnic HR (95% CI)
	N	mediana (zakres) [miesiące]	N	mediana (zakres) [miesiące]	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	201	5,2 (4,4; 5,6)	202	4,3 (4,2; 4,5)	0,77 (0,62; 0,96); p=0,02
PFS w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu	184	5,3	184	4,3	0,75 (0,60; 0,93)
Przeżycie całkowite (OS)	201	12,3 (10,8; 15,9)	202	10,3 (9,3; 11,3)	0,70 (0,54; 0,91); p=0,007
OS w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu	184	12,6 (bd.)	184	10,4 (bd.)	0,68 (0,52; 0,89)
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	-
Odsetek chorych z 6-miesięcznym PFS	201	30,9 (24,3; 37,5)	202	22,4 (16,6; 28,2)	-
Odsetek chorych z 12-miesięcznym PFS	201	12,6 (7,9; 17,4)	202	5,4 (2,1; 8,6)	-

Odsetek chorych z 12-miesięcznym przeżyciem	201	51,7 (44,4; 59,0)	202	38,2 (31,2; 45,3)	-
	N	n, % (95% CI)	N	n, % (95% CI)	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie	201	121, 60,2 (53,1; 67,0)	202	130, 64,4 (57,3; 71,0)	-
Odpowiedź całkowita	201	5, 2,5 (0,8; 5,7)	202	2, 1,0 (0,1; 3,5)	-
Odpowiedź częściowa	201	116, 57,7 (50,6; 64,6)	202	128, 63,4 (56,3; 70,0)	-
Odpowiedź trwająca w momencie odcięcia danych	121	18, 14,9% (nd.)	130	7, 5,4% (nd.)	-
Choroba stabilna	201	42, 20,9 (15,5; 27,2)	202	43, 21,3 (15,9; 27,6)	-
Progresja choroby	201	22, 10,9 (7,0; 16,1)	202	14, 6,9 (3,8; 11,4)	-
	Mediana (zakres) [miesiące]		Mediana (zakres) [miesiące]		-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	4,2 (1,4 [#] – 19,5)		3,9 (2,0 – 16,1 [#])		-
	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	-
Ból kończyny górnej lub ramienia	124	-7,0	131	-2,5	-
Ból w klatce piersiowej	124	-7,8	131	-4,1	-
Kaszel	124	-14,8	131	-15,5	-
Duszność	124	-6,5	131	-2,3	-
	N	czas	N	czas	HR (95% CI)
Czas do pogorszenia objawowego- duszność	-	-	-	-	HR = 0,75 (0,55; 1,02)
Bezpieczeństwo, ATEZO+KPE vs PBO+KPE, populacja bezpieczeństwa					
Parametr	ATEZO+KPE		PBO+KPE		
	n/N (%)		n/N (%)		
Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych	Ogółem	198/198 (100,0%)	189/196 (96,4%)		
	Stopień ≥3*	137/198 (69,2%)	136/196 (69,4%)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)		
	Stopień ≥3*	115/198 (58,1%)	113/196 (57,7%)		
Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	Ogółem	74/198 (37,4%)	68/196 (34,7%)		
	Związane z leczeniem [^]	45/198 (22,7%)	37/196 (18,9%)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia danym lekiem	Ogółem [^]	22/198 (11,1%)	6/196 (3,1%)		
	Karboplatyna	5/198 (2,5%)	1/196 (0,5%)		
	Etopozyd	8/198 (4,0%)	2/196 (1,0%)		

Zgony	Związane z leczeniem	3/198 (1,5%)	3/196 (1,5%)
	AEs 5 stopnia	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Neutropenia	72/198 (36,4%)	68/196 (34,7%)
	Niedokrwistość	77/198 (38,9%)	65/196 (33,2%)
	Łysienie	69/198 (34,8%)	66/196 (33,7%)
	Nudności	63/198 (31,8%)	59/196 (30,1%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	Neutropenia	46*/198 (23,2%*)	48*/196 (24,5%*)
	Niedokrwistość	28*/198 (14,1%*)	24*/196 (12,2%*)
	Spadek liczby neutrofilów	28*/198 (14,1%*)	33*/196 (16,8%*)
	Małopłytkowość	20*/198 (10,1%*)	15*/196 (7,7%*)
Najczęstsze ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Neutropenia	7/198 (3,5%)	8/196 (4,1%)
	Gorączka neutropeniczna	4/198 (2,0%)	9/196 (4,6%)
	Małopłytkowość	5/198 (2,5%)	4/196 (2,0%)
	Wysypka	37/198 (18,7%)	20/196 (10,2%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym	Niedoczynność tarczycy	25/198 (12,6%)	1/196 (0,5%)
	Zapalenie wątroby (zdiagnozowane)	14/198 (7,1%)	9/196 (4,6%)
	Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	14/198 (7,1%)	9/196 (4,6%)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów, u których zastosowano profilaktyczne napromienianie mózgu	Zmęczenie	12/23 (52,2%)	9/21 (42,9%)
	Ból głowy	8/23 (34,8%)	3/21 (14,3%)
	Astenia	5/23 (21,7%)	2/21 (9,5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

^ w odniesieniu do dowolnego składnika terapii

Uwagi

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

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]	przeгляд systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), opis badania I fazy, porównanie metodyki i PK między badaniami, skrótove wyniki, ograniczenia, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis skrótovech wyników, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[OPIS]	opis wyszukiwania badań pierwotnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, dyskusja, ograniczenia, wnioski,
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, opis badań wtórnych, zestawienie metodyki badań w załączniku
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	28
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	28
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	28
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	28
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>IMscin001</i>	41
Tabela 6. Przepływ pacjentów w badaniu <i>IMscin001</i>	43
Tabela 7. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>IMscin001</i> według narzędzia RoB2.....	44
Tabela 8. Ocena farmakokinetyki, cykl 1; badanie <i>IMscin001</i> część 1.....	67
Tabela 9. Ocena farmakokinetyki, cykl 1; badanie <i>IMscin001</i> część 1.....	69
Tabela 10. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa; badanie <i>IMscin001</i> część 1.....	73
Tabela 11. Zaktualizowana ocena farmakokinetyki, cykl 1; badanie <i>IMscin001</i> część 1 (<i>EPAR 2023, CT 2023</i>).....	75
Tabela 12. Ocena farmakokinetyki, cykl 1; badanie <i>IMscin001</i> część 1.....	76
Tabela 13. Scenariusz symulacji.....	78
Tabela 14. Wyjściowe charakterystyki pacjentów leczonych atezolizumabem w badaniach <i>IMpower010</i> i <i>IMpassion130</i> wykorzystanych jako kowariaty w modelu populacyjnym PK.....	79
Tabela 15. Wyniki C_{trough} i tygodniowego AUC w stanie równowagi dla symulowanych schematów dawkowania.....	80
Tabela 16. Ocena farmakokinetyki; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	83
Tabela 17. Ocena farmakokinetyki w cyklu 1; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2 (<i>EPAR 2023</i>).....	88
Tabela 18. Czas trwania odpowiedzi; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	89
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	90
Tabela 20. Obiektywna odpowiedź na leczenie; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	90
Tabela 21. Czas trwania odpowiedzi; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	91
Tabela 22. Obecność przeciwciał przeciw atezolizumabowi powstałych w wyniku leczenia; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	92
Tabela 23. Ocena stosowania ATEZO SC vs ATEZO IV z perspektywy pracowników medycznych; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	97
Tabela 24. Metodyka badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	104
Tabela 25. Najważniejsze kryteria selekcji do badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	106

Tabela 26. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: <i>IMscin001, IMpower010, IMpower110, OAK, POPLAR, BIRCH, IMpower133</i>	108
Tabela 27. Opis interwencji stosowanych w badaniach prowadzonych w populacjach raka płuca dla zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: <i>IMscin001, IMpower010, IMpower110, OAK, POPLAR, BIRCH, IMpower133</i>	110
Tabela 28. Zestawienie wartości parametrów farmakokinetycznych w badaniu <i>IMscin001</i> z wartościami oszacowanymi w materiałach EMA dla pozostałych zatwierdzonych wskazań atezolizumabu IV: <i>IMpower010, IMpower110, OAK, POPLAR, BIRCH, IMpower133</i>	112
Tabela 29. Modelowane parametry ekspozycji na atezolizumab (średnia geometryczna z 5.-95. percentyla) po podaniu podskórnym lub dożylnym atezolizumabu.	121
Tabela 30. Działania niepożądane u pacjentów leczonych atezolizumabem biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu (<i>ChPL Tecentriq 2024</i>).	127
Tabela 31. Badania w toku oceniające atezolizumab w postaci podania podskórnego, w porównaniu z podaniem dożylnym, w populacji chorych na raka płuca.	142
Tabela 32. Szczegóły dotyczące badań ocenianych w ramach porównania (<i>cross-study</i>) farmakokinetyki atezolizumabu.....	159
Tabela 33. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>IMscin001</i> uwzględnionego w analizie.	160
Tabela 34. Charakterystyka metodyki badania <i>IMpower010</i> ; ATEZO vs BSC.	166
Tabela 35. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>IMpower010</i>	168
Tabela 36. Przepływ pacjentów w badaniu <i>IMpower010</i>	170
Tabela 37. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>IMpower010</i>	174
Tabela 38. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021a, Felip 2022</i>).	181
Tabela 39. Podsumowanie zastosowanych cykli chemioterapii uzupełniającej po resekcji guza; ATEZO vs BSC; badanie <i>IMpower010</i> (<i>Felip 2021a</i>).	184
Tabela 40. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniu <i>IMpower010</i>	185
Tabela 41. Charakterystyka metodyki badania <i>IMpower110</i>	187
Tabela 42. Przepływ pacjentów w badaniu <i>IMpower110</i>	188
Tabela 43. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu <i>IMpower110</i>	191
Tabela 44. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badania <i>IMpower110</i>	196
Tabela 45. Charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów badania <i>IMpower110</i> , wyróżnione na podstawie poszczególnych testów stosowanych do oceny ekspresji PD-L1.	197
Tabela 46. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu <i>IMpower110</i> (publikacja <i>Herbst 2020</i>).	200

Tabela 47. Następną linię leczenia przeciwnowotworowego nieobjętego protokołem badania <i>IMpower110</i> (<i>Jassem 2021</i>).	201
Tabela 48. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	203
Tabela 49. Przepływ pacjentów w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	204
Tabela 50. Kryteria selekcji chorych do badań RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	206
Tabela 51. Kryteria oceny ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	208
Tabela 52. Kryteria wyodrębnienia subpopulacji wg ekspresji PD-L1 stosowane w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	208
Tabela 53. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	209
Tabela 54. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach RCT włączonych do analizy – schemat dawkowania i zasady kontynuacji terapii; ATEZO vs DOC.	211
Tabela 55. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach RCT włączonych do analizy – czas trwania leczenia; ATEZO vs DOC.	212
Tabela 56. Kolejne linie leczenia stosowane w okresie follow-up w badaniach RCT włączonych do analizy; ATEZO vs DOC.	213
Tabela 57. Charakterystyka metodyki badania <i>BIRCH</i> bez randomizacji oceniającego terapię ATEZO IV.	215
Tabela 58. Ocena badania <i>BIRCH</i> wg skali NICE.	216
Tabela 59. Przepływ chorych w badaniu <i>BIRCH</i> oceniającym ATEZO IV.	216
Tabela 60. Kryteria selekcji przyjęte w badaniu bez randomizacji oceniającym ATEZO IV.	217
Tabela 61. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badania <i>BIRCH</i>	218
Tabela 62. Opis interwencji stosowanej w badaniu bez randomizacji <i>BIRCH</i>	219
Tabela 63. Charakterystyka metodyki badania <i>IMpower133</i>	220
Tabela 64. Wynik oceny jakości badania <i>IMpower133</i> według skali Jadad.	221
Tabela 65. Przepływ chorych w badaniu <i>IMpower133</i>	223
Tabela 66. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>IMpower133</i>	225
Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny porównania ATEZO+KPE z PBO+KPE, badanie <i>IMpower133</i>	229
Tabela 68. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności ATEZO+KPE vs PBO+KPE, badanie <i>IMpower133</i>	233
Tabela 69. Następcze terapie nowotworowe w badaniu <i>IMpower133</i> (<i>Horn 2018</i>).	236
Tabela 70. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	238
Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	240
Tabela 72. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	240

Tabela 73. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	241
Tabela 74. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	241
Tabela 75. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	242
Tabela 76. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	242
Tabela 77. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	243
Tabela 78. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	243
Tabela 79. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	244
Tabela 80. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	246
Tabela 81. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	249
Tabela 82. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	263
Tabela 83. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	263
Tabela 84. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	263
Tabela 85. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IMscin001</i>	264
Tabela 86. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IMpower010</i>	270
Tabela 87. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IMpower110</i>	282
Tabela 88. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>OAK</i>	296
Tabela 89. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>POPLAR</i>	300
Tabela 90. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>BIRCH</i>	303
Tabela 91. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IMpower133</i>	308

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych.....	37
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>IMscin001</i>	46
Wykres 3. Średnie stężenie atezolizumabu SC w surowicy w cyklu 1 (\pm SD).....	68
Wykres 4. Symulowane profile PK dla ATEZO SC w dawce 1875 mg Q3W w udo w cyklu 1 (A) i w stanie równowagi (B), nałożone na odpowiednie symulacje dla dawki 1200 mg ATEZO IV.	72
Wykres 5. Symulowane profile mediany stężenia w czasie dla 100 symulacji po 200 wirtualnych pacjentów z NDRP po całkowitej resekcji (<i>IMpower010</i>) otrzymujących tylko 1200 mg Q3W IV (bez zmiany), tylko 1875 mg Q3W SC (bez zmiany) lub przechodzących z 1200 mg Q3W IV na 1875 mg Q3W SC po cyklu 1.	80
Wykres 6. Symulowane profile mediany stężenia w czasie dla 100 symulacji po 200 wirtualnych pacjentów z NDRP po całkowitej resekcji (<i>IMpower010</i>) otrzymujących tylko 1200 mg Q3W IV (bez zmiany), tylko 1875 mg Q3W SC (bez zmiany) lub przechodzących z 1200 mg Q3W IV na 1875 mg Q3W SC po cyklu 6.	81
Wykres 7. C_{trough} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [μ g/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i>	85
Wykres 8. Modelowane $AUC_{0-21 d}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [μ g·d/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i>	85
Wykres 9. Modelowane C_{trough} w cyklu 1 [μ g/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i>	86
Wykres 10. Modelowane $C_{trough, ss}$ [μ g/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i>	86
Wykres 11. Modelowane AUC_{ss} [μ g·d/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i>	87
Wykres 12. Stosunek średnich geometrycznych (90% CI) dla poszczególnych punktów końcowych; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i>	87
Wykres 13. Zmiany wyniku kwestionariusza EORTC IL57, ocena ogólnego stanu zdrowia; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	95
Wykres 14. Zmiany wyniku kwestionariusza EORTC IL57, ocena funkcjonowania fizycznego; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.	95
Wykres 15. Zmiany wyniku kwestionariusza EORTC IL57, ocena pełnienia ról społecznych; ATEZO SC vs ATEZO IV; badanie <i>IMscin001</i> część 2.....	96
Wykres 16. Ekspozycja ATEZO SC i ATEZO IV w zatwierdzonych wskazaniach dla (A) obserwowanego C_{trough} w cyklu 1 i (B) modelowanego $AUC_{0-21 d}$ w cyklu 1.	98
Wykres 17. C_{max} w cyklu 1 [μ g/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	114
Wykres 18. C_{min} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [μ g/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	114
Wykres 19. Modelowane $AUC_{0-21 d}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [μ g·d/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	115
Wykres 20. Modelowane $C_{min, ss}$ [μ g/ml]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	115

Wykres 21. Modelowane AUC_{ss} [$\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	116
Wykres 22. Stosunek średnich geometrycznych dla parametru C_{\min} w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	117
Wykres 23. Stosunek średnich geometrycznych dla parametru modelowane $AUC_{0-21\text{ d}}$ w cyklu 1 (przed podaniem dawki 2 cyklu) [$\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	118
Wykres 24. Stosunek średnich geometrycznych dla parametru modelowane $C_{\min, ss}$ [$\mu\text{g}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; ; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	119
Wykres 25. Stosunek średnich geometrycznych dla parametru modelowane AUC_{ss} [$\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{ml}$]; ATEZO SC vs ATEZO IV; badania <i>IMscin001</i> , <i>IMpower010</i> , <i>IMpower110</i> , <i>OAK</i> , <i>POPLAR</i> , <i>BIRCH</i> , <i>IMpower133</i>	120

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. PLO2.05 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.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Tecentriq SC 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: TECENTRIQ® (atezolizumab) 1875 mg roztwór do wstrzykiwań (SC) w leczeniu drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego. Kraków 2024.
- Artal-Cortes 2017** Artal-Cortes A, Mazieres J, Fehrenbacher L, et. al. Evaluation of non-classical response by immune-modified RECIST and efficacy of atezolizumab beyond disease progression in advanced NSCLC: Results from the randomized Phase II study POPLAR. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 2, 1 April 2017. Abstract 96PD_PR.
- 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.
- Burotto 2023** Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraiez-Baranda L, Liu SN, Chan P, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Zanghi JA, Leutgeb B, Felip E. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol.* 2023 Aug;34(8):693-702. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.009. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37268157.
- Burotto 2023a** Burotto M, Zvirbule Z, Alvarez R, Chewaskulyong B, Herraiez Baranda LA, Shearer-Kang E, Liu X, Tosti N, Castro Sanchez AY, Zanghi J, Felip E. IMscin001 part 2 updated results: Efficacy, safety, immunogenicity and patient-reported outcomes (PROs) from the randomised phase III study of atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, Vol. 34, Supl 2, S823, Abstract No 1447P.
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2478>
- Califano 2018** Califano R, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, Liu SV, Horn L, Quach C, Yu W, Kabbinavar F, Lam S, Mansfield A. IMpower133: Patient-reported outcomes (PROs) in a ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC) (490). *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_10, December 2018, mdy486, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy486>
- ChPL Tecentriq 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 22.02.2024 - EMEA/H/C/PSUSA/00010644/202305.
Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240222161595/anx_161595_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.03.2024 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cortinavis 2017a** Cortinavis D, Gadgeel SM, Rittmeyer A et. al. Results from OAK subgroup analyses: A randomized Phase III study of atezolizumab vs docetaxel in patients (pts) with advanced NSCLC. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 2, 1 April 2017. Abstract 89PD.

- Cortinavis 2017b** Cortinavis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study OAK. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1313P.
- Cortinavis 2017c** Cortinavis D, von Pawel J, Syrigos K. Immune-related adverse events (irAEs) in advanced NSCLC patients treated with atezolizumab: Safety population analyses from the Ph III study OAK. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1313P.
- CT 2023** A Study to Investigate Atezolizumab Subcutaneous in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03735121; Study Results.
Dostęp on-line: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03735121>
Data ostatniego dostępu: 07.03.2024
- de Marinis 2017a** de Marinis F, Barlesi F, Rittmeyer A et. al. Survival and safety of atezolizumab by best overall response (BOR) in the phase III NSCLC OAK study. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1310P.
- de Marinis 2017b** de Marinis F, Barlesi F, Rittmeyer A et. al. Survival and safety of atezolizumab by best overall response (BOR) in the phase III NSCLC OAK study. European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017); September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1310P.
- de Marinis 2020** de Marinis F, Giaccone G, Herbst RS, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9594)
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9594
- EMA 2010** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20 January 2010, Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- EMA 2024** European Medicines Agency. Tecnetriq (atezolizumab).
Dostępne on-line pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r.
- EPAR 2017** European Medicine Agency, 20 July 2017. EMA/153102/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Tecnetriq; International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/0000.
Dostęp on-line:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf
- EPAR 2019** European Medicine Agency, 25 July 2019. EMA/CHMP/557475/2019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Tecnetriq; International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0018.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf

- EPAR 2021** European Medicine Agency, 25 March 2021. EMA/275323/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report, Tecentriq; International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0033.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR 2022** European Medicine Agency, 22 April 2022. EMA/667840/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Tecentriq; International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0064.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-h004143-ii-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR 2023** European Medicine Agency, 09 November 2023. EMA/537504/2023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Tecentriq; International non-proprietary name: atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/X/0076.
Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0076-epar-assessment-report-extension_en.pdf
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r.
- FDA 2016** US Food and Drug Administration. HYLENEX. Highlights of Prescribing Information. 2016.
Dostęp on-line: <https://hilenex.com/downloads/approved-uspi-lbl301feb2016.pdf>
- FDA 2019** January - March 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r
- FDA 2021b** January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r
- FDA 2021c** July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r
- FDA 2022** Highlights of prescribing information. Tecentriq (atezolizumab).
Dostęp online pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761034s043lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r.
- FDA 2022a** FDA. August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

- Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
- Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r
- FDA 2022b** April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
- Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
- Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r
- FDA 2022c** US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Statistical approaches to establishing bioequivalence guidance for industry. December 2022, Biopharmaceutics, Revision 1.
- Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/media/163638/download>
- FDA 2024** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
- Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r.
- Fehrenbacher 2016** Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmeyer A; POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.
- Felip 2021** Felip E, Burotto M, Zvirbule Z, Herraes-Baranda LA, Chanu P, Kshirsagar S, Maiya V, Chan P, Pozzi E, Marchand M, Monchalín M, Tanaka K, Tosti N, Wang B, Restuccia E. Results of a Dose-Finding Phase 1b Study of Subcutaneous Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Oct;10(10):1142-1155. doi: 10.1002/cpdd.936. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788415; PMCID: PMC8518371.
- 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.
- Felip 2021b** 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. 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
- 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>
- Gadgeel 2017** Gadgeel S, Ciardiello F, Rittmeyer A et. al. OAK, a Randomized Ph III Study of Atezolizumab vs Docetaxel in Patients with Advanced NSCLC: Results from Subgroup Analyses. *Journal of*

- Thoracic Oncology, January 2017, Volume 12, Issue 1, Supplement, Pages S9–S10. Abstract PL04a.02.
- Gandara 2017** Gandara DR, von Pawel J, Sullivan RN, et. al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III OAK study. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 9001).
- Herbst 2020** Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. New England journal of medicine 2020; 383(14):1328-1339
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Horn 2018** Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez-Chavez A, Kabbinar F, Lin W, Sandler A, Liu SV. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379(23):2220-2229
- 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, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Oprean C, Kim YC, Andric Z, Mocci S, Enquist I, Komatsubara K, McClelland M, Kuriki H, Villalobos M, Phan S, Spigel DR, Herbst RS. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. J Thorac Oncol 2021
- 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.
- Liu 2022** Liu SN, Marchand M, Liu X, et al. Extension of the alternative intravenous dosing regimens of atezolizumab into combination settings through modeling and simulation. J Clin Pharmacol. 2022;62(11):1393-1402.
- Liu 2023** Liu SN, Chan P, Marchand M, Herraez-Baranda L, Bruno R, Chanu P, Wu B. Switching to Subcutaneous Atezolizumab After Intravenous Dosing: Evaluation of Atezolizumab Pharmacokinetics (PK) Using Population PK Modeling. Presented at the North America Conference on Lung Cancer; December 1-3, 2023; Chicago, IL, USA. PP01.99
- Mansfield 2019** Mansfield AS, Liu SV, Szczesna A, et al. IMpower133: Primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a Ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Cancer Res 2019;79(13 Suppl):Abstract nr CT199.
- Mazieres 2016a** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study POPLAR. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9032).
- Mazieres 2016b** Mazieres J, Fehrenbacher L, Rittmeyer A, et. al. Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study POPLAR. 2016 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting – June 3-7, 2016, Chicago, IL, USA. Poster #355.
- 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 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i

ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- NICE 2015** Quality assessment for Case series.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Peters 2017** Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, Toh CK, Rizvi NA, Chaft JE, Carcereny Costa E, Patel JD, Chow LQM, Koczywas M, Ho C, Früh M, van den Heuvel M, Rothenstein J, Reck M, Paz-Ares L, Shepherd FA, Kurata T, Li Z, Qiu J, Kowanetz M, Mocchi S, Shankar G, Sandler A, Felip E. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *JCO*. 2017;35(24):2781-2789.
doi:10.1200/JCO.2016.71.9476.
- PRAC 2018** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 05-08 February 2018.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2019** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting on 14-17 January 2019.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2019a** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13-16 May 2019.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2019b** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 2-5 September 2019.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2020** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13-16 January 2020.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.

- PRAC 2020a** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 9-12 March 2020.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-march-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2020b** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 26-29 October 2020.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2021** European Medicines Agency: EMEA/H/C/004143/II/0061. Tecentriq (atezolizumab).
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-05-08-july-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2021a** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 5-8 July 2021.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2022** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 4-7 April 2022.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-april-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2023** European Medicines Agency: EMEA/H/C/004143/II/0075. Tecentriq (atezolizumab).
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2023a** European Medicines Agency: EMEA/H/C/004143/II/0077/G. Tecentriq (atezolizumab).
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-11-14-april-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r.
- PRAC 2024** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 05-08 February 2024.
Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 28 lutego 2024 r

- Rittmeyer 2017** Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinavar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
- 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>
- Smith 2016** Smith DA, Vansteenkiste JF, Fehrenbacher L, et. al. Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezolizumab vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9028).
- 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.
- Stroh 2017** Stroh M, Winter H, Marchand M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(2):305-312
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://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: 07 marca 2024 r.
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 07 marca 2024 r.
- von Pawel 2017a** von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. Abstract Book of the 42nd ESMO Congress (ESMO 2017) 8–12 September 2017, Madrid, Spain. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl 5, September 2017. Abstract 1314P.
- von Pawel 2017b** von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, et. al. Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. *European Society for Medical Oncology 2017 (ESMO 2017)*; September 8-12; Madrid, Spain. Poster #1314P.
- 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 PLO3.09.
Abstrakt konferencyjny i prezentacja dostępna on-line: <https://bit.ly/3InK8SP>

- 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.
- Xu 2023** Xu Z, Leu JH, Xu Y, Nnane I, Liva SG, Wang-Lin SX, Kudgus-Lokken R, Vermeulen A, Ouellet D. Development of Therapeutic Proteins for a New Subcutaneous Route of Administration After the Establishment of Intravenous Dosages: A Systematic Review. Clin Pharmacol Ther 2023; 113(5):1011-1029.