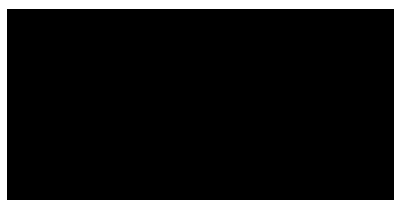




**DURWALUMAB (IMFINZI®) W SKOJARZENIU
Z TREMELIMUMABEM (IMJUDO®) I CHEMIOTERAPIĄ
OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY
W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU U DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA
W STADIUM ROZSIEWU, Z EKSPRESJĄ PD-L1 <50%**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, marzec-kwiecień 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	16
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	16
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	16
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	17
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	18
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	19
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	21
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	23
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	25
2.9. SYNTENZA DANYCH.....	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICOz	31
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	39
4.1. WSTĘP.....	39
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	40
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA.....	43
6. PORÓWNANIE POŚREDNIE DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY WZGLĘDEM KOMPARATORÓW W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA.....	49
6.1. PORÓWNANIE POŚREDNIE SKUTECZNOŚCI DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY WZGLĘDEM KOMPARATORÓW W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z PD-L1<50%	55
6.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY WZGLĘDEM KOMPARATORÓW W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA	61
6.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PORÓWNANIA POŚREDNIEGO	66
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA.....	69
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY.....	70
8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY	71
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	72
9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	73
10. DYSKUSJA.....	77
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	87
12. WNIOSKI KOŃCOWE	89
13. BIBLIOGRAFIA	91

14.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	103
15.	ANEKS.....	109
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	109
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	117
15.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	119
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	120
15.5.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA - SZCZEGÓŁOWE WYNIKI REJESTRACYJNEGO BADANIA POSEIDON.....	135
15.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	177
15.7.	PORÓWNANIE POŚREDNIE DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY WZGLĘDEM KOMPparatorÓW W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – DODATKOWE INFORMACJE.....	186
15.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	196
15.9.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	210
15.10.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	216
15.11.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	257
15.12.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2.....	259
15.13.	OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	262
15.14.	TABELE POMOCNICZE.....	265
15.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”..	269
15.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	272

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ADA	ang. <i>Anti-drug antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwciałkowe
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ALK	ang. <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> ; Kinaza chłoniaka anaplastycznego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AspAT	Aminotransferaza asparagininowa
AUC	ang. <i>Area under curve</i> ; Powierzchnia pod krzywą
bd	Brak danych
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> ; Centralna, niezależna, zaślepiona ocena [Niezależny Centralny Zespół Oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych]
btMB	ang. <i>Blood tumor mutational burden</i> ; Obciążenia mutacjami nowotworu, we krwi (stopień obciążenia mutacjami nowotworowymi)
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CT	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
CTH	Chemioterapia (w niniejszej analizie: oparta na pochodnych platyny)
CrI	ang. <i>Credible interval</i> ; Przedział wiarygodności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC-QLQ-C30	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire</i> ; Podstawowy kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka do oceny jakości życia składający się z 30 pozycji
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
GGN	Górna granica normy
HC	ang. <i>Health Canada</i>
HCC	Rak wątrobowokomórkowy
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny
HR-QoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICI	ang. <i>Immune checkpoint inhibitors</i> ; Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych
IV	Podanie dożylnie leku
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IVRS/ IWRS	<i>Interactive Voice Response System/ Interactive Web Response System</i> ; Interaktywny system odpowiedzi głosowej/ internetowej
MAIC	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji
MCMC	ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> ; Próbkowanie Monte Carlo łańcuchami Markowa
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
(m)ITT	ang. <i>(modified) intention to treat</i> ; (zmodyfikowana) populacja zgodna z intencją leczenia
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
mut/Mb	Liczba mutacja/megabazę
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańskie stowarzyszenie zraszające wiodące centra nowotworowe zajmujące się opieką nad pacjentami onkologicznymi, badaniami i edukacją
NDRP (ang. NSCLC)	ang. <i>Non-small-cell lung carcinoma</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR HTA	<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme</i>
NMA	ang. <i>Network meta-analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Not otherwise specified</i> ; Rak bez ustalonego podtypu
NR	Nie osiągnięto
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ORR	ang. <i>Objective response</i> ; Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
pc	Powierzchni ciała
PD-L1	ang. <i>Programmed death-ligand 1</i> ; Ligand dla receptora programowanej śmierci 1
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
Q1	Kwartył 1
QLQ-LC13	ang. <i>Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13-item</i> ; 13-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia w raku płuc
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RECIST 1.1	ang. <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych, wersja 1.1.
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan Zarządzania Ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SUCRA	ang. <i>Surface under the cumulative ranking curve</i> ; Powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu
TEM(s)	ang. <i>Treatment effect modifier(s)</i> ; Modyfikator(y) efektu leczenia
TFST	ang. <i>Time to first subsequent therapy</i> ; Czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii
TSST	ang. <i>Time to second subsequent therapy</i> ; Czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii
TTD	ang. <i>Time to treatment deterioration</i> ; Czas do pogorszenia stanu zdrowia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
(W)MD	ang. <i>(Weighted) Mean Difference</i> ; Średnia (ważona) różnica

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [169]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. ooz. 2561, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 28 ustawy lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. NSCLC, pl. NDRP) w stadium rozsiewu¹, z ekspresją ligandu dla receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*; PD-L1) < 50%², przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; *EGFR*) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*; *ALK*).

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

- **(P) populację:** którą stanowią dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu¹, z ekspresją PD-L1 < 50%², przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie *EGFR* lub mutacji genu *ALK*, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.6 [179];
- **(I) interwencję wnioskowaną:** durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [48]) stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [55]) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (podwójna immunochemioterapia);
- **(C) komparator:**
 - **główny** – podwójna immunochemioterapia - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle);
 - **dotatkowy** – pojedyncza immunochemioterapia - pembrolizumab w skojarzeniu z:
 - pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;
 - paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu);
- **(O) punkty końcowe** związane ze: skutecznością kliniczną, jakością życia związaną ze zdrowiem oraz profilem bezpieczeństwa.

Metody

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 roku [167], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [168] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [169];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją) oraz skali *AMSTAR 2* (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2019 oraz programu *StatsDirect 3*.

¹ lub III stadium zaawansowania, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)

²tj. odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

Badania włączone do analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie POSEIDON [1]-[22], które dotyczyło zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, względem durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu (IV stopień zaawansowania);
- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy o akronimie CCTG BR34 [23]-[28], które dotyczyło zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, względem durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium zaawansowania;
- porównanie pośrednie (z dopasowaniem populacji) wnioskowanej interwencji z komparatorami, opisane na podstawie referencji otrzymanych od Zamawiającego [34]-[37] oraz abstraktu Johal i wsp. 2022 [38] (wraz z referencjami do kluczowych badań dla komparatorów: KEYNOTE-407 [39]-[41], KEYNOTE-189 [42]-[44], CheckMate 9LA [45]-[47]);
- przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi, uwzględniające badania dla wnioskowanej interwencji: Liu i wsp. 2023 [30], Li i wsp. 2023 [31], Sheng i wsp. 2021 [32], Wenfan i wsp. 2023 [33];
- 9 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji:
 - Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [48];
 - streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (ang. *European Public Assessment Report*; EPAR) dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [49];
 - podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [50];
 - Ulotkę informacyjną dla pacjentów dołączoną do leku Imfinzi® (durwalumab), wydaną przez *Food and Drug Administration* (FDA) [51];
 - wyciągi z zaleceń *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dotyczące sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii durwalumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Imfinzi® [52]-[54];
 - ChPL Imjudo® (tremelimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [55];
 - streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) [56];
- 1 badanie nieopublikowane (w toku): NCT06008093 [29].

WYNIKI

Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CTH) względem samej CTH – najważniejsze wyniki z badania POSEIDON

W randomizowanym, otwartym badaniu rejestracyjnym III fazy o akronimie POSEIDON [1]-[22] uczestniczyli dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium IV, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii. Wymagany był brak mutacji aktywującej w genie EGFR lub mutacji genu ALK oraz brak wcześniejszej chemioterapii lub innej terapii ogólnoustrojowej z powodu przerzutowego NDRP. Kwalifikowano pacjentów niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, niemniej jednak przedstawiono wyniki badania w subpopulacji pacjentów z PD-L1 <50%.

Chorych zrandomizowano do następujących grup [1]:

- grupy badanej I (N=338), w której stosowano następujący schemat leczenia: durwalumab 1500 mg dożylnie (IV) + tremelimumab 75 mg + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, do czasu progresji z jedną dodatkową dawką tremelimumabu po chemioterapii w 16 tygodniu (6. cyklu; 5 dawka leku);

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



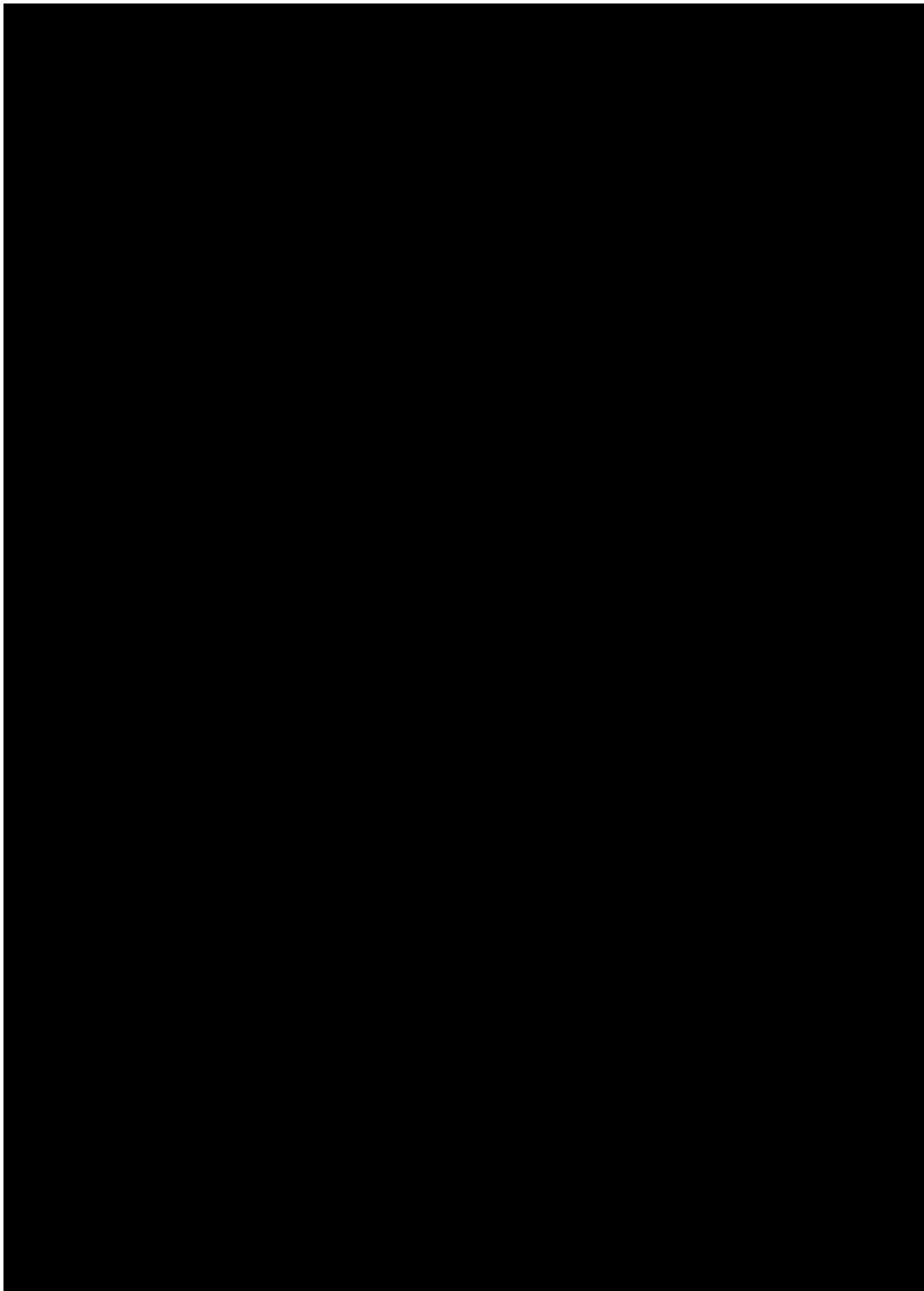
- grupy badanej II (N=338), w której stosowano następujący schemat leczenia: durwalumab 1500 mg IV + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, do czasu progresji;
- grupy kontrolnej (N=337), w której stosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny – do 6 cykli, 21-dniowych.

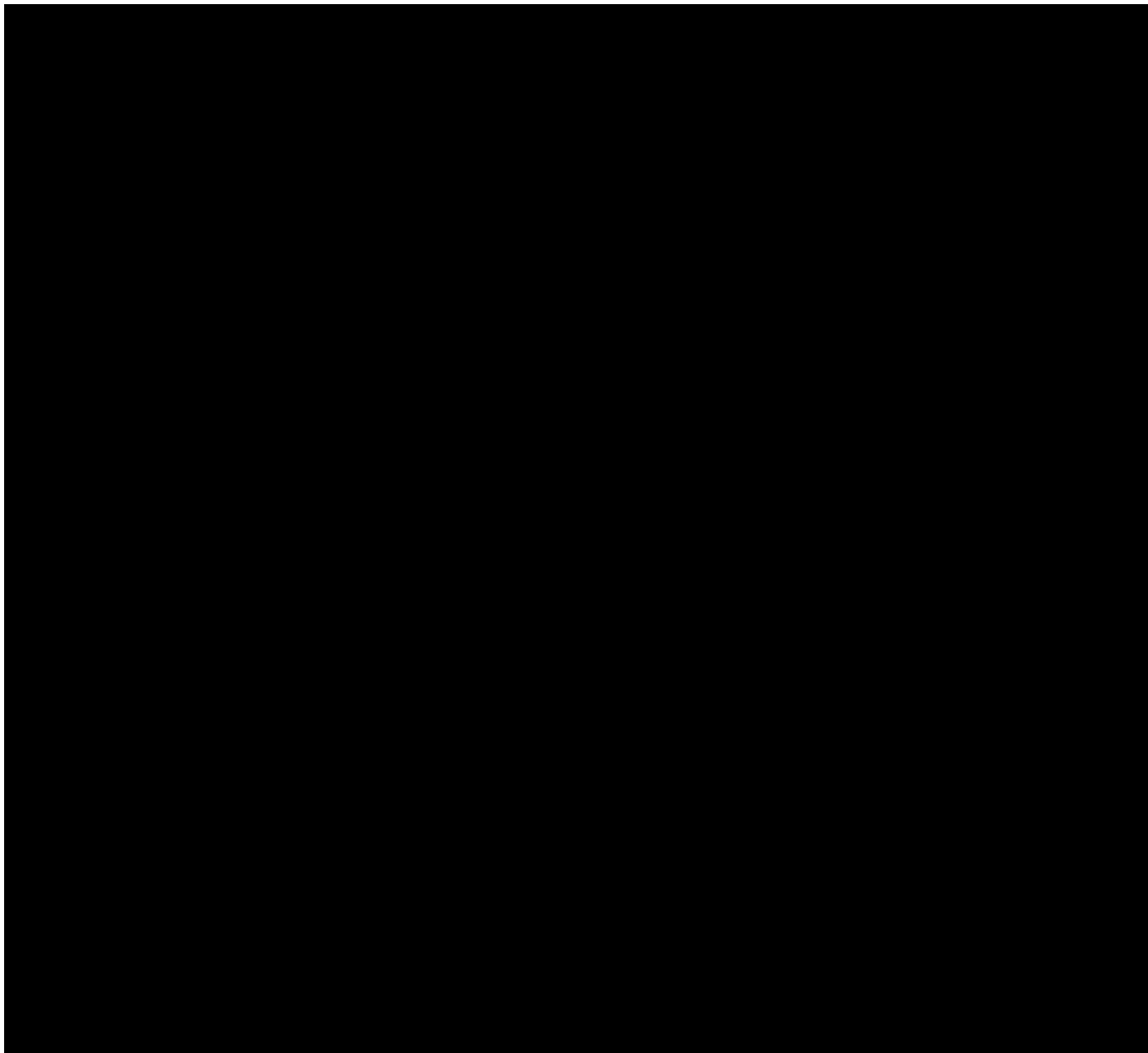
W badaniu POSEIDON wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) po zastosowaniu leczenia durwalumabem + tremelimumabem + chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CTH), w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez względu na status ekspresji PD-L1, jak również w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%.

Co istotne, korzyści te były możliwe do osiągnięcia w połączeniu z możliwą do opanowania toksycznością i akceptowanym profilem bezpieczeństwa. Jednocześnie zastosowanie durwalumabu+ tremelimumabu+standardowej chemioterapii wiązało się z brakiem negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego, poznawczego jak również z większą szansą na poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poprawę nasilenia bólu, nudności/wymiotów, zaparć.

W badaniu POSEIDON wnioskowaną interwencję porównywano z nieodpowiednim komparatorem (opcją aktualnie niestosowaną we wnioskowanym wskazaniu w Polsce), tj. samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, co wynika z faktu, że w momencie rozpoczęcia badania, nie były zarejestrowane/stosowane inne immunochemioterapie w rozpatrywanym wskazaniu. Niemniej jednak **otrzymane w badaniu wyniki posłużyły do przeprowadzenia porównań pośrednich z alternatywami terapeutycznymi we wnioskowanej populacji, a w szczególności względem komparatora głównego - podwójnej immunochemioterapii, tj. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią oraz komparatora dodatkowego - pojedynczej immunochemioterapii (pembrolizumab+CTH).**

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.





Badania o niższej wiarygodności

Zidentyfikowano badanie II fazy o akronimie CCTG BR34 [23]-[28], dotyczące zastosowania durwalumabu+tremelimumabu+CTH w porównaniu do durwalumabu+tremelimumabu, w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, wcześniej nieleczonych.

Mediany PFS jak i OS były zbliżone w grupie leczonej wnioskowaną interwencją w badaniach CCTG BR34 [23]-[28] oraz POSEIDON, w subpopulacji z PD-L1 <50%, co potwierdza skuteczność kliniczną wnioskowanej interwencji.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH

W opracowaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa [48]-[56] omówiono wyniki stosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1.

W trakcie stosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią do najczęstszych:

- działań niepożądanych występujących u > 20% pacjentów należały: niedokrwistość, nudności, neutropenia, uczucie zmęczenia, wysypka, małopłytkowość i biegunka;
- działań niepożądanych stopnia nasilenia ≥ 3 . według NCI CTCAE, występujących > 2% pacjentów należały: neutropenia, niedokrwistość, zapalenie płuc, małopłytkowość, leukopenia, uczucie zmęczenia, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, gorączka neutropeniczna, zapalenie jelita grubego oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej;
- działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia należały: zapalenie płuca i zapalenie jelita grubego;
- działań niepożądanych, prowadzących przerwania leczenia durwalumabem należały: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, zapalenie płuc, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zapalenie jelita grubego i zapalenie pęcherzyków płucnych [48], [49], [51], [55], [56].

Ze stosowaniem wnioskowanej interwencji związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym, które mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkance. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia [48]. W związku z powyższym należy stosować odpowiednie środki ostrożności i monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia tego typu zdarzeń [48], [51], [55], [56].

Podsumowując, terapia skojarzona durwalumabem, tremelimumabem i pochodnymi platyny w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, które są typowe dla terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ICI).

Opracowania (badania) wtórne

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi: Liu i wsp. 2023 [30], Li i wsp. 2023 [31], Sheng i wsp. 2021 [32] i Wenfan i wsp. 2023 [33].

Niezależnie od uwzględnionej w przeglądach linii leczenia zaawansowanego/rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca, uzyskane wyniki wskazują, że w populacji pacjentów niewyselekcjonowanych pod względem stopnia ekspresji PD-L1 zastosowanie durwalumabu+tremelimumabu+CTH wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS) [30], [31], [32], [33];
- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) [31], [32], [33] – jedynie w opracowaniu [30] wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu+CTH;
- szanse na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie [31], [32], [33];
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia [31];
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3/4 stopniu nasilenia [31], [32];
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia [33].

Również w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH, w zakresie przeżycia całkowitego [31], [33].

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wnioski z analizy klinicznej

Wyniki badania POSEIDON wskazują, że stosowanie terapii skojarzonej durwalumabem+tremelimumabem+standardową chemioterapią (D+T+CTH) opartą na pochodnych platyny stanowi cenną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK, i jednocześnie z ekspresją PD-L1 <50%.

Jednocześnie zastosowanie durwalumabu+ tremelimumabu+standardowej chemioterapii wiąże się z brakiem negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego, poznawczego jak również większą szansą na poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poprawę nasilenia bólu, nudności/wymiotów, zaparć.

Populacja pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) stanowi około 30% populacji z NDRP i w chwili obecnej ma dostęp (dzięki refundacji) do aż 3 schematów leczenia, podczas gdy większość populacji z NDRP (70% chorych) to pacjenci z niską ekspresją PD-L1 <50%, w przypadku których w leczeniu I linii refundowane są jedynie dwa schematy leczenia: terapia skojarzona niwolumabem+ipilimumabem+CTH oraz pembrolizumabem+CTH (oba w przypadku braku mutacji *EGFR*, rearanżacji *ALK* i *ROS1*), co ogranicza możliwość efektywnej indywidualizacji leczenia.

Refundacja analizowanej interwencji umożliwi więc pacjentom dostęp do kolejnej opcji terapeutycznej i pozwoli odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z zaawansowanym/rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 <50%.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. NSCLC, pl. NDRP) w stadium rozsiewu, z ekspresją ligandu dla receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*; PD-L1) < 50%³, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [167] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [169].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);

³Tj. odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [167] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;

- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*;
- *European Medicines Agency (EMA)*;
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 1.03.2024 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach w dnia 1.03.2024 r. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.

Tabela 1. Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań pierwotnych i opracowań wtórnych do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.

Kryterium zgodnie ze schematem PICOS	Charakterystyka
(P) populacja pacjentów (ang. population)	<p>Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześniej nieleczeni w stadium zaawansowania IV lub III (z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), z ekspresją PD-L1 <50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie EGFR lub mutacji genu ALK, zgodnie z kryteriami proponowanego przez Wnioskodawcę zmodyfikowanego programu lekowego B.6 [179].</p> <p>W przypadku braku badań przeprowadzonych bezpośrednio w populacji pacjentów z PD-L1 <50% dopuszczano możliwość włączenia badań przeprowadzonych w populacji ogólnej, tj. niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1, pod warunkiem, że wyodrębniono w nich wyniki we wnioskowanej populacji.</p>
(I) interwencja wnioskowana (ang. intervention)	<p>Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®) stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny.</p> <p>Dawkowanie durwalumabu i tremelimumabu zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych [48], [55] i proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym [179]</p>
(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. comparison)	<p>- komparator główny: podwójna immunochemioterapia - niwolumab+ipilimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny; - komparator dodatkowy: pojedyncza immunochemioterapia - pembrolizumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny; w tym pembrolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym; • w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu).
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. outcomes)	<p>Z zakresu skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] (PFS); - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od drugiej kolejnej progresji choroby [lub zgonu] (PFS2); - wskaźnik przeżyć wolnych od progresji choroby czy wskaźniki przeżycia całkowitego w określonych punktach czasowych okresu obserwacji, - czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. <i>time to first subsequent therapy</i>; TFST), - czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. <i>time to second subsequent therapy</i>; TSST), - odpowiedź na leczenie (w tym obiektywna, całkowita, częściowa); - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - zgon z jakichkolwiek przyczyn.
	<p>Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem.</p>
	<p>Z zakresu profilu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - działania/zdarzenia niepożądane ogółem, - poszczególne działania/zdarzenia niepożądane, - ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania/zdarzenia niepożądane, - działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>), - działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (≥3 stopnia), - rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, - zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. study)	<p>Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (z rzeczywistej praktyki klinicznej).</p> <p>Przeglądy systematyczne, raporty HTA, porównania pośrednie oparte na przeglądach systematycznych.</p>

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim;
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności, dostępne w formie publikacji pełnotekstowych lub abstraktów konferencyjnych.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których wnioskowaną interwencję podawano:
 - w leczeniu wskazań/ chorób innych niż niedrobnokomórkowy rak płuca III (bez możliwości leczenia radykalnego)-IV;
 - w drugiej i kolejnych liniach leczenia (w tym w leczeniu adjuwantowym, neoadjuwantowym);
 - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia;
 - w nieodpowiednim dawkowaniu;
- które dotyczyły badań:
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową;
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
 - dotyczących analizy mechanizmów rozwoju oporności na immunoterapię;
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA, porównania pośredniego lub przeglądu systematycznego).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych jak i chorych niewyselekcjonowanych ze względu na status ekspresji PD-L1. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa planowano włączyć wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [167].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [167], [168]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia

służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [168].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [167], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [178] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [178].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [178].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.14. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;

- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed*

to Harm; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [177].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2019 oraz programu StatsDirect 3.

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście

statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Dopuszczono odstępianie od przeprowadzenia własnej meta-analizy, w sytuacji, gdy zidentyfikowane zostaną aktualne przeglądy systematyczne z meta-analizami, spełniające kryteria włączenia do analizy.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) interencji wnioskowanej względem komparatorów, posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [170]-[174].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [171] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [173]-[175].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ $E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ $E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ $E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ $var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

W sytuacji, gdy w jednym z ramion w badaniach wykorzystywanych do porównania pośredniego, w przypadku danych o charakterze dychotomicznym, u żadnego z pacjentów nie wystąpił oceniany punkt końcowy – obliczano OR (ang. *odds ratio*; iloraz szans) metodą Peto. Z kolei w sytuacji, gdy w jednym z badań wykorzystanych do porównania pośredniego w obu grupach (badanej i kontrolnej) przypadku danych o charakterze dychotomicznym, u żadnego z pacjentów nie wystąpił oceniany punkt końcowy – obliczono parametr RR z automatyczną korektą o wartość 0,5 w każdej z grup.

Alternatywę dla klasycznego porównania pośredniego stanowi porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. *Matching-adjusted indirect comparison*; MAIC). Celem MAIC jest zniesienie heterogeniczności wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego, aby uzyskać bardziej wiarygodne porównanie danych interwencji. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego dane zagregowane metoda MAIC wymaga dostępu do danych poszczególnych pacjentów z przynajmniej jednej interwencji (badania). Na tej podstawie wykonuje się ważenie efektu, aby określić, jaki wynik powinien być uzyskany w populacji badania porównawczego. **Porównanie takie jest bardziej wiarygodne w przypadku różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów (w przypadku różnic w cechach, które mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia) w badaniach wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego, w związku z czym MAIC powinno być w takich przypadkach preferowane w stosunku do porównań nieskorygowanych [203].**

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe i/lub porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji [MAIC]) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

W przypadku porównania skuteczności klinicznej w chorobach nowotworowych, porównanie MAIC jest uznawane za bardziej wiarygodne, natomiast w przypadku profilu bezpieczeństwa wystarczające jest klasyczne porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego, dla terapii skojarzonej durwalumabem, tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny stosowanej w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej EGFR lub mutacji genu ALK, pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [176].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu⁴, z ekspresją PD-L1 < 50%⁵, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie EGFR lub mutacji genu ALK, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.6 [179].

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, wyścielających drogi oddechowe [185]. Podstawowymi typami histologicznymi raka płuca są: drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiący około 15% nowotworów złośliwych płuca oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) rozpoznawany u 85% osób z nowotworem złośliwym płuca. W obrębie NDRP wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, niepłaskonabłonkowego oraz raka bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*).

W komórkach raka płuca obserwowane są zaburzenia molekularne - do najczęstszych zmian genetycznych obserwowanych w raku płuca o typie gruczołowym należą zaburzenia ekspresji genu *EGFR* oraz *KRAS*, w wyniku mutacji aktywujących [194]. W komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca może ponadto występować ekspresja PD-1, jak i jego ligandów (PD-L1), która ma istotne znaczenie w modelowaniu mikrośrodowiska komórek nowotworowych, a także może być związana z ucieczką komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego. Ekspresja PD-L1 w stanie „spokoju immunologicznego” jest niewielka, natomiast ulega ona gwałtownej stymulacji w trakcie stanu zapalnego pod wpływem cytokin prozapalnych [191], [192], [193].

⁴ lub III stadium zaawansowania, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)

⁵tj. odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

W Polsce, rak płuca jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i kobiet. Zachorowania na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca (C34) w 2021 roku, zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), stanowiły 14,6% i 9,4% przypadków nowotworów złośliwych zdiagnozowanych odpowiednio u mężczyzn i kobiet, a **surowy współczynnik zapadalności wynosił 67,17 na 100 000 mężczyzn i 41,99 na 100 000 kobiet [196]**. Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła 75 070 w 2021 roku (I półrocze) [198]. Szacuje się, że niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi około 85% wszystkich raków płuca. Odsetek pacjentów, u których diagnozuje się IV stopień zaawansowania NDRP w momencie rozpoznania wynosi od 47% do 55% [197].

U około 60-70% pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca [1], [23], [39], [42], [45], u których nie wykryto mutacji *EGFR* czy *ALK*, występuje ekspresja PD-L1 <50%.

Leczenie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania ma charakter paliatywny. **W leczeniu I linii rozsialego raka płuca aktualnie dąży się do wydłużenia przeżycia całkowitego, przy zachowaniu dobrej jakości życia związanej ze zdrowiem i możliwej do opanowania toksyczności leczenia** [184], [199]. Wybór metody leczenia systemowego zależy między innymi od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu oraz stanu sprawności pacjenta [184], [199], [195]. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w egzonach 18.–21. genu *EGFR*, a w następnej kolejności - obecność rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*.

U chorych ze specyficznymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie [199]. W leczeniu I linii chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce obecnie dostępne i refundowane są:

- u pacjentów z mutacjami aktywującymi *EGFR* - inhibitory *EGFR*: afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib;
- u pacjentów z rearanżacjami *ALK*- inhibitory *ALK*: alektynib, brygatynib, cerytynib, loratynib i kryzotynib;
- u pacjentów z rearanżacjami *ROS1* - inhibitory *ROS1*: kryzotynib i entrektynib [195], [199].

W przypadku chorych bez ww. zaburzeń cytogenetycznych tj. z wykluczeniem obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane), alternatywą dla samej chemioterapii stała się:

- **immunoterapia stosowana w monoterapii w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ - pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem;**
- **immunoterapia stosowana w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku ekspresji PD-L1 <50%) – pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (pojedyncza immunochemioterapia) lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (podwójna immunochemioterapia) [184], [195], [199].**

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CTH), zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich ChPL tych leków [48], [55].

Mechanizm działania wnioskowanej interwencji [48], [55]

Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen*, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28.

Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego.

Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego.

Dawkowanie terapii skojarzonej durwalumabem+tremelimumabem+CTH [48], [55]

Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: durwalumab w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni).

Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badania histologicznego co 4 tygodnie.

Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu należy podać w 16. tygodniu wraz z durwalumabem.

Produkt leczniczy Imfinzi® jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylnej przez 1 godzinę.

Podając durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, tremelimumab podaje się jako pierwszy, następnie produkt leczniczy Imfinzi®, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków.

Podając produkt Imfinzi® w skojarzeniu z piątą dawką tremelimumabu i leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków tremelimumab należy podać jako pierwszy, następnie produkt leczniczy Imfinzi®, a potem leczenie podtrzymujące pemetreksedem. Imfinzi®, tremelimumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. Imfinzi® i tremelimumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Należy zastosować osobne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu.

Podczas cyklu 1., po podaniu tremelimumabu podaje się produkt Imfinzi®, rozpoczynając po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu tremelimumabu. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny powinno rozpocząć się po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu produktu Imfinzi®. Jeśli nie występują znamienne klinicznie obawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od uznania lekarza, w kolejnych cyklach produkt Imfinzi® można podawać bezpośrednio po podaniu tremelimumabu, a okres między zakończeniem wlewu produktu Imfinzi® a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi:

- główny komparator – podwójna immunochemioterapia - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle);
- dodatkowy komparator – pojedyncza immunochemioterapia - pembrolizumab:
 - w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;
 - w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu).

Tabela 2. Podsumowanie wyboru komparatorów dla terapii skojarzonej durwalumabem, tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny we wnioskowanym wskazaniu [195],

Terapia rozpatrywana jako komparator dla wnioskowanej interwencji	Kluczowe informacje o zasadności uwzględnienia jako komparatora dla wnioskowanej interwencji	Decyzja odnośnie wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji
Inhibitory kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (<i>EGFR</i> -TKI) – refundowane w Polsce - afatynib, erlotynib, gefitynib i ozymertynib	Leki te są stosowane tylko u pacjentów z mutacjami aktywującymi <i>EGFR</i> , podczas gdy populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji <i>EGFR</i>	NIE
Inhibitory ALK – refundowane w Polsce - alektynib, brygatynib, certynib, loratynib i kryzotylinb	Leki te są stosowane tylko u pacjentów z rearanżacjami ALK, podczas gdy populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji ALK	NIE
Refundowane w Polsce - kryzotylinb i entrektylinb	Stosowane są jedynie u pacjentów z rearanżacjami ROS1, podczas gdy populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji ROS1	NIE
Refundowane w Polsce - pembrolizumab, atezolizumab oraz cemiplimab stosowane w monoterapii	Stosowane i refundowane w Polsce jedynie w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$, zatem w innej subpopulacji, niż wnioskowana	NIE
Refundowany w Polsce - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (2 cykle)	Refundowane wskazania dla tych schematów są zbieżne z rozpatrywanym wskazaniem dla wnioskowanej interwencji – należy zaznaczyć, że durwalumab stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny miałyby być docelowo dodany jako kolejna opcja farmakologiczna w programie lekowym B.6, z analogicznymi kryteriami kwalifikacji do leczenia jak w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny oraz pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (z lub bez pemetrekselem, w zależności od podtypu histologicznego).	TAK – jako główny komparator (schemat leczenia podwójną immunochemioterapią, tj. niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, podobnie jak wnioskowana interwencja, zawiera przeciwciało skierowane przeciwko PD-L1 oraz przeciwciało skierowane przeciwko CTLA-4, zatem będzie on stanowił główny komparator dla durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii opartej na pochodnych platyny, ponieważ z największym prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną interwencję
Refundowany w Polsce: - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny w leczeniu raka o podtypie niepłaskonabłonkowym;		TAK, jako dodatkowy komparator (schematy zawierające pojedynczą immunochemioterapię, tj. pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną

Terapia rozpatrywana jako komparator dla wnioskowanej interwencji	Kluczowe informacje o zasadności uwzględnienia jako komparatora dla wnioskowanej interwencji	Decyzja odnośnie wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji
- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego lub NOS (bez ustalonego podtypu)		platyny a także pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, będą stanowiły dodatkowe komparatory, gdyż będą z mniejszym prawdopodobieństwem zastępowane przez wnioskowaną interwencję w przypadku jej refundacji)
Sama chemioterapia oparta na pochodnych platyny	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, jest ona stosowana w przypadku przeciwwskazań do stosowania immunoterapii, w tym np. u pacjentów ze stanem sprawności wynoszącym 2 (lub więcej) w skali EGOG [200] czy też u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, a więc w innej subpopulacji niż wnioskowana	NIE

Podsumowując, wnioskowana technologia opiera się na podwójnej immunoterapii skierowanej przeciwko PD-L1 (durwalumab) oraz CTLA-4 (tremelimumab). Tym samym profil pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji będzie analogiczny do profilu pacjentów, którzy w ramach programu lekowego B.6. będą stosować terapię skojarzoną niwolumabem (360 mg co 3 tygodnie) i ipilimumabem (1 mg/kg m.c. co 6 tygodni) z dwoma cyklami chemioterapii. **Należy więc oczekiwać, że praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała przede wszystkim stosowanie niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią.**

W opracowaniu uwzględniono również pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, ale jedynie ze względu na możliwość stosowania tego schematu wśród pacjentów z analizowanej populacji w praktyce klinicznej w Polsce. **Nie jest oczekiwane przejmowanie tego schematu przez wnioskowaną technologię w praktyce klinicznej.**

W poniższej tabeli przedstawiono sposób finansowania komparatorów dla wnioskowanej interwencji, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku [195].

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 3. Sposób refundacji komparatorów dla wnioskowanej interwencji, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na kwiecień 2024) [195].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1144.0, Nivolumab	6388,86	6772,19	6772,17	Bezpłatnie w ramach programu lekowego: „LECZENIE CHOROBY NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)”
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml		2555,54	2708,87	2708,87	
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1124.0, Ipilimumab	13622,90	14440,28	14162,90	
	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml		54491,61	56651,61	56651,61	
Pembroli-zumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1143.0, Pembrolizumab	14082,64	14927,60	14927,60	

W ramach katalogu chemioterapii, przy rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) są refundowane ze środków publicznych w Polsce następujące chemioterapie (pogrubieniem oznaczono leki stosowane w praktyce klinicznej w leczeniu I linii przerzutowego NDRP): **karboplatyna**, **cisplatyna**, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, **gemcytabina**, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, **pemetreksed**, topotekan, winkrystyna, winorelbina [195].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu] (PFS);
 - przeżycie całkowite (OS);
 - przeżycie wolne od drugiej kolejnej progresji choroby [lub zgonu] (PFS2);
 - wskaźnik przeżyć wolnych od progresji choroby czy wskaźniki przeżycia całkowitego w określonych punktach czasowych okresu obserwacji;

- czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy*, TFST);
- czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. *time to second subsequent therapy*, TSST);
- odpowiedź na leczenie (w tym obiektywna, całkowita, częściowa);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- zgon z jakichkolwiek przyczyn;
- jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HR-QoL);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych;
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej ([REDACTED]).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 15.1.3).

Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania durwalumabu (produktu leczniczego Imfinzi®), stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%.

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
Dorośli pacjenci z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, wcześniej nieleczeni, w tym subpopulacja z ekspresją PD-L1 <50%		Durwalumab+tremelimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny vs durwalumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny (CTH) vs CTH	bezpośrednie	Badanie III fazy o akronimie POSEIDON [1]-[22]
Dorośli pacjenci z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, wcześniej nieleczeni, w tym subpopulacja z ekspresją PD-L1 <50%		Durwalumab+tremelimumab+CTH vs durwalumab+tremelimumab	bezpośrednie	Badanie II fazy o akronimie CCTG BR34 [23]-[28]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem i CTH				
Institucja	Typ publikacji	Referencja		
Europejska Agencja ds. Leków (EMA)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	[48]		
	Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab)	[49]		
	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imjudo® (tremelimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	[55]		
	Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab)	[56]		

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>) dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab)		[50]	
A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)	Ulotka informacyjna dla pacjentów dla dołączona do produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab)		[51]	
EMA/Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	Wyciągi z zaleceń <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (PRAC) dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii durwalumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Imfinzi®		[52]-[54]	
Opracowania (badania) wtórne				
Populacja	Interwencja	Typ publikacji		Referencja
Pacjenci z niedrobnokomórkowym zaawansowanym rakiem płuca, leczeni w ramach I linii	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs niwolumab+ipilimumab+CTH vs pembrolizumab+CTH	Przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji		Opracowanie dostarczone przez Zamawiającego [34]-[37], wyniki w populacji nieodróżnianej pod względem statusu PD-L1 jak również wyniki w subpopulacji z PD-L1 <50% <u>Uwzględnione badania dla komparatorów:</u> - KEYNOTE-407 [39]-[41] (pembrolizumab+CTH vs CTH); - KEYNOTE-189 [42]-[44] (pembrolizumab+CTH vs CTH); - CheckMate 9LA [45]-[47] (niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH)
Pacjenci z niedrobnokomórkowym zaawansowanym rakiem płuca, leczeni w ramach I linii	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs niwolumab+ipilimumab+CTH vs pembrolizumab+CTH	Porównanie pośrednie, z dopasowaniem populacji		Johal i wsp. 2022 [38] (opracowanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego – populacja nieodróżniana pod względem statusu PD-L1)
Pacjenci z niedrobnokomórkowym zaawansowanym rakiem płuca, leczeni w ramach I linii	Inhibitory punktów kontrolnych, w tym durwalumab+tremelimumab+CTH, niwolumab+ipilimumab+CTH, pembrolizumab+CTH	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową		Liu i wsp. 2023 [30]
Pacjenci z niedrobnokomórkowym	Inhibitory punktów kontrolnych, w tym durwalumab+tremelimumab+CTH,	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową		Li i wsp. 2023 [31]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
zaawansowanym rakiem płuca, leczeni w ramach I lub dalszej linii	niwolumab+ipilimumab+CTH, pembrolizumab+CTH			
Pacjenci z niedrobnokomórkowym zaawansowanym rakiem płuca, leczeni w ramach I linii	Różne opcje leczenia, w tym durwalumab+tremelimumab+CTH, niwolumab+ipilimumab+CTH, pembrolizumab+CTH	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową		Sheng i wsp. 2021 [32]
Pacjenci z niedrobnokomórkowym zaawansowanym rakiem płuca, leczeni w ramach I linii	Różne opcje leczenia, w tym durwalumab+tremelimumab+CTH, niwolumab+ipilimumab+CTH, pembrolizumab+CTH	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową		Wenfan i wsp. 2023 [33]
Badania nieopublikowane				
Populacja	Interwencja	Referencja		
Pacjenci z niepłaskonabłonkowym, rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca	Durwalumab +tremelimumab +chemioterapia oparta na pochodnych platyny vs pembrolizumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny	NCT06008093 (badanie o akronimie TRITON) [29]		

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

Kluczowe wyniki:

- randomizowanego badania POSEIDON [1]-[22] przedstawiono w rozdziale 5 oraz 15.5 a badania CCTG BR34 [23]-[28] w rozdziale 7 i 15.6, natomiast szczegółowy opis wraz charakterystyką wyjściową populacji włączonych do ww. badań znajduje się w Aneksie do opracowania (rozd. 15.4);
- porównań pośrednich wnioskowanej interwencji z komparatorami [34]-[37], [38] przedstawiono w rozdziale 6 i 15.7;
- opracowań (badań) wtórnych - przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi [30]-[32] przedstawiono w rozdziale 9 oraz 15.8;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa omówiono w rozdziale 8 i 15.10.

Opis skal i kwestionariuszy stosowanych we włączonych referencjach zamieszczono w aneksie, w rozdziale 15.13 a opis badań nieopublikowanych (w toku) w rozdziale 15.9.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Zidentyfikowano jedno randomizowane, rejestracyjne badanie kliniczne o akronimie POSEIDON [1]-[22], które dotyczyło zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, względem durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu (tj. IV stopniu zaawansowania).

Badanie POSEIDON [1]-[22] to eksperymentalne, randomizowane, wielośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych, trójramienne, otwarte (ale z zamaskowaną oceną punktów końcowych związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie) badanie fazy III. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji w badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii. Wymagany był brak mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) oraz brak wcześniejszej chemioterapii lub innej terapii ogólnoustrojowej z powodu przerzutowego NDRP. Kwalifikowano pacjentów niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, niemniej jednak wymagany był wynik ekspresji PD-L1 w guzie potwierdzony przed randomizacją przez laboratorium referencyjne przy użyciu testu Ventana SP263 PD-L1 IHC [1].

W badaniu przeprowadzono randomizację, przydzielając 1013 pacjentów do grup w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na stopień ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$), stopień zaawansowania choroby (IVA vs IVB) i typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) [1], do następujących grup [1]:

- grupy badanej I (N=338), w której stosowano następujący schemat leczenia: durwalumab w dawce 1500 mg IV + tremelimumab 75 mg + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, do czasu progresji z jedną dodatkową dawką tremelimumabu po chemioterapii w 16 tygodniu/6 cyklu (5 dawka leku);
- grupy badanej II (N=338), w której stosowano następujący schemat leczenia: durwalumab w dawce 1500 mg IV + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, do czasu progresji;
- grupy kontrolnej (N=337), w której stosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny – do 6 cykli, 21-dniowych.

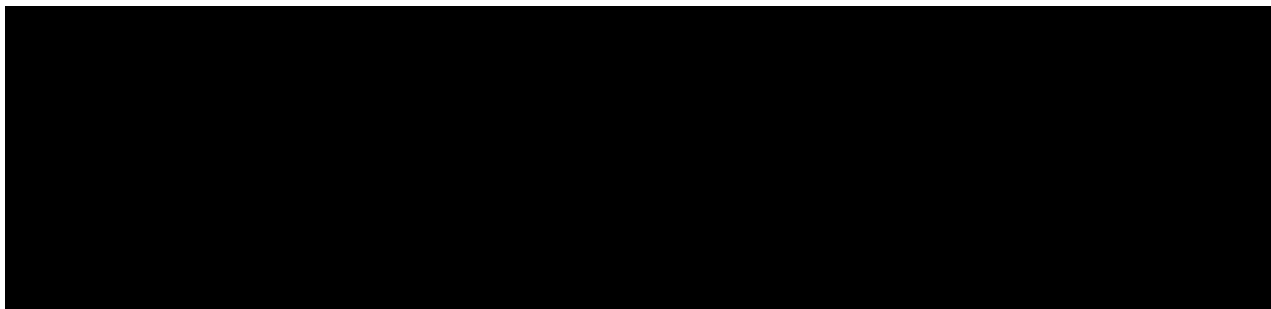
We wszystkich grupach terapeutycznych pacjenci byli leczeni według jednego z następujących schematów chemioterapii w zależności od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuc:

- typ niepłaskonabłonkowy: pemetreksed 500 mg/m² powierzchni ciała (pc) z karboplatiną AUC (pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie) 5 - 6 lub cisplatiną 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie; o ile nie było przeciwwskazań w opinii badacza, można było podać pemetreksed w leczeniu podtrzymującym;
- typ płaskonabłonkowy: gemcytabina 1 000 lub 1 250 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu z cisplatiną 75 mg/m² pc. lub karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu, co 3 tygodnie;
- typ niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy: nab-paklitaksel 100 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie [1].

Charakterystyki wyjściowe były zrównoważone między wszystkimi grupami. Ogółem około 70% pacjentów miało ekspresję PD-L1 <50%, 49,6% chorych miało chorobę w stadium IVB, a 36,9% miało histologię płaskonabłonkową [1].

Rozkład schematów chemioterapii pomiędzy ramionami był ogólnie zrównoważony. Wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię najczęstszym schematem leczenia był pemetreksed+pochodna platyny u pacjentów z histologią inną niż płaskonabłonkowa (598/626 [95,5%]) i gemcytabina+ pochodna platyny u pacjentów z histologią płaskonabłonkową (326/369 [88,3%]). W populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa 259 (78,5%) pacjentów w grupie badanej I i 273 (81,7%) w grupie badanej II otrzymało co najmniej cztery cykle chemioterapii indukcyjnej na bazie platyny. W grupie kontrolnej, leczonej tylko chemioterapią 247 (74,2%) pacjentów otrzymało co najmniej cztery cykle, a 77 (23,1%) otrzymało maksymalnie dozwolonych sześć cykli chemioterapii indukcyjnej na bazie platyny. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali dublet pemetreksedu i pochodnej platyny, mniej pacjentów kontynuowało leczenie pemetreksedem w leczeniu podtrzymującym w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną I i II (131 [64,2%] vs 149 [75,3%] i 159 [80,3%] odpowiednio), głównie z powodu progresji choroby. W momencie odcięcia zbierania danych 12 marca 2021 roku, 37 pacjentów w grupie badanej I a 31 w grupie badanej II nadal przyjmowało durwalumab i/lub pemetreksed; pięciu pacjentów w ramieniu kontrolnym nadal przyjmowało pemetreksed [1].

W populacji pacjentów zgodnej z intencją leczenia (ITT) 123 (36,4%), 139 (41,1%) i 194 (57,6%) pacjentów otrzymało kolejne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe odpowiednio w grupie badanej I, grupie badanej II i grupie kontrolnej. Na wyższy odsetek kolejnych terapii w ramieniu kontrolnym wpłynęło podanie immunoterapii (22 [6,5%] pacjentów w każdej z grup badanych vs 112 [33,2%] w ramieniu kontrolnym), podczas gdy odsetki stosowania chemioterapii drugiej linii były podobne w poszczególnych ramionach w czasie analizy danych w marcu 2021 roku [1]. W czasie analizy danych w sierpniu 2023, około połowa wszystkich pacjentów (509/1013 pacjentów; 50,2%) otrzymała co najmniej jedną terapię przeciwnowotworową po zaprzestaniu leczenia w ramach badania POSEIDON.



Szczegóły stosowanych terapii przeciwnowotworowych po progresji choroby przedstawiono w aneksie, w Tabeli 29.

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badania POSEIDON [1]-[22], natomiast szczegółowy opis wraz z charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 15.4).

Tabela 5. Opis metodyki badania POSEIDON [1]-[22].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Badanie III fazy, randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, wielośrodkowe, trójramienne, otwarte. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat w czasie wizyt przesiewowych (w przypadku populacji japońskiej do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 20 lat); - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium IV niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii; - brak mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK); jeśli pacjent miał histologię płaskonabłonkową lub wiadomo, że miał guza z mutacją KRAS, badanie EGFR i ALK nie było wymagane; - brak wcześniejszej chemioterapii lub innej terapii ogólnoustrojowej z powodu przerzutowego NDRP; - ekspresja PD-L1 w guzie potwierdzona przed randomizacją przez laboratorium referencyjne przy użyciu testu Ventana SP263 PD-L1 IHC; <ul style="list-style-type: none"> - brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną; <ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności w skali ECOG 0-1; - choroba mierzalna wg RECIST 1.1; - oczekiwana długość życia > 12 tygodni w momencie randomizacji; <ul style="list-style-type: none"> - masa ciała > 30 kg; - właściwe funkcjonowanie narządów oraz szpiku.
Grupa badana I	<p>Durwalumab 1500 mg IV + tremelimumab 75 mg + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, do czasu progresji z jedną dodatkową dawką tremelimumabu po chemioterapii w 16 tygodniu/6 cyklu (5 dawka leku), N=338</p> <p>Dawkowanie leków zgodne z ChPL Imfinzi® [48] i ChPL Imjudo® [55]</p>
Grupa badana II	<p>durwalumab 1500 mg IV + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, do czasu progresji, N=338</p>
Grupa kontrolna	<p>chemioterapia oparta na pochodnych platyny – 6 cykli 21-dniowych, N=337</p> <p>Opcje chemioterapii dla wszystkich ramion obejmowały karboplatinę w skojarzeniu z nab-paklitakselem niezależnie od histologii, cisplatinę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną w przypadku pacjentów z histologią płaskonabłonkową oraz cisplatinę lub karboplatinę w skojarzeniu z pemetreksedem w przypadku pacjentów z histologią inną niż płaskonabłonkowa. Pacjenci z histologią inną niż płaskonabłonkowa, którzy otrzymywali dublet pemetreksedu i platyny, mogli otrzymać leczenie podtrzymujące pemetreksedem, jeśli kwalifikowali się do niego. Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p>

Opis metodyki badania	
Okres leczenia i obserwacji	<p><u>Okres obserwacji w lipcu 2019 roku dla finalnej analizy PFS:</u> mediana (zakres) czasu obserwacji u pacjentów poddanych cenzurze wynosiła 10,3 (0,0–23,1) miesiąca dla PFS</p> <p><u>Okres obserwacji: w momencie przeprowadzenia analizy 12 marca 2021 roku:</u> mediana (zakres) czasu obserwacji u pacjentów poddanych cenzurze wynosiła 34,9 (0,0–44,5) miesiąca dla OS.</p> <p><u>W momencie analizy danych 11 marca 2022 roku [11]:</u> Mediana okresu obserwacji u pacjentów poddanych cenzurze wynosiła 46,5 miesiąca.</p> <p><u>W momencie analizy danych 24 sierpnia 2023 roku [15]:</u> Mediana okresu obserwacji u pacjentów poddanych cenzurze wynosiła 63,4 miesiąca.</p> <p><u>Okres leczenia: w momencie przeprowadzenia analizy 12 marca 2021 roku</u> W zależności od terapii przydzielonej w wyniku randomizacji. Pacjenci w grupie badanej I i II otrzymali medianę (zakres) odpowiednio 8 (1-49) i 8 (1-48) dawek durwalumabu. W grupie badanej I, 66,1% leczonych pacjentów otrzymało zaplanowanych pięć dawek tremelimumabu; najczęstszą przyczyną odstawienia tremelimumabu była progresja choroby.</p>
Utrata pacjentów z badania/przerwanie udziału w badaniu	<p>W momencie odciążenia zbierania danych 12 marca 2021 roku:</p> <p>a) grupa badana I – spośród 338 pacjentów: - 7 nie otrzymało przydzielonego leczenia; - 311 przerwało stosowanie chemioterapii; - 294 pacjentów przerwało stosowanie durwalumabu; - 117 pacjentów przerwało stosowanie tremelimumabu; - ogółem 37 pacjentów kontynuowało leczenie, w tym 36 durwalumab a 19 chemioterapię.</p> <p>b) grupa badana II – spośród 338 pacjentów: - 3 nie otrzymało terapii; - 314 przerwało stosowanie chemioterapii; - 303 pacjentów przerwało stosowanie durwalumabu; - ogółem 31 pacjentów kontynuowało terapię, w tym 31 durwalumabem a 21 chemioterapią;</p> <p>c) grupa kontrolna – spośród 337 pacjentów: - 6 nie otrzymało terapii; - 326 przerwało leczenie, w tym; - ogółem 5 pacjentów kontynuowało chemioterapię.</p> <p>Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były progresja choroby.</p> <div style="background-color: black; height: 50px; width: 100%; margin-top: 10px;"></div>
Oceniane punkty końcowe	Definicja/ opis
Przeżycie wolne od choroby (ang. progression free survival, PFS)	<p><u>Główny punkt końcowy (dla porównania durwalumab+chemioterapia vs chemioterapia):</u> - definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w centralnej, niezależnej, zaślepionej ocenie (BICR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1</p> <p><u>Ponadto PFS oceniano</u> dla porównania durwalumab+tremelimumab +chemioterapia vs chemioterapia</p>
Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)	<p><u>Główny punkt końcowy (dla porównania durwalumab+chemioterapia vs chemioterapia):</u> Definiowany jako czas od randomizacji do daty zgonu (z dowolnego powodu).</p> <p><u>Ponadto OS oceniano</u> dla porównania durwalumab+tremelimumab +chemioterapia vs chemioterapia</p>
12-miesięczny wskaźnik PFS	Odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu po 12 miesiącach od randomizacji.
Ocena odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie była prowadzona centralnie, niezależnie, w sposób zaślepiony (BICR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p>Niepotwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią podczas ≥ 1 wizyty.</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	
Zmiany w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem	Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana była z zastosowaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire version 3</i>) i 13-elementowego modułu dla raka płuca (QLQ-LC13). Ponadto przeanalizowano czas do pogorszenia objawów, funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia/jakości życia.
Analizy farmakokinetyczne	Dane farmakokinetyczne zbierano osobno od pozostałych wyników badania.
Dodatkowe analizy	Ocena wyników leczenia w zależności od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji
Profil bezpieczeństwa	Profil bezpieczeństwa i tolerancji
Metodyka oceny punktów końcowych	
Dane dotyczące skuteczności analizowano z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Do analiz bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dawkę 1 badanego leku (populacja bezpieczeństwa).	
Pierwotne i wtórne analizy PFS i OS przeprowadzono przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank skorygowanego o zmienne stratyfikacji dotyczące ekspresji PD-L1 w guzie, stadium choroby i histologii, ze współczynnikami ryzyka (HR) i 95% CI oszacowano przy użyciu warstwowego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Analiza wrażliwości dodatkowo skorygowana o dalsze wcześniej określone współzmiennie (wiek w momencie randomizacji, płeć, historia palenia i rasa) i 95% CI dla podgrup pacjentów obliczono przy użyciu niestratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z leczeniem jako jedyną współzmienną. ORR analizowano za pomocą skorygowanego modelu regresji logistycznej dla tych samych czynników, co pierwszorzędowe punkty końcowe oraz obliczono iloraz szans (OR) i 95% CI. Do obliczenia mediany OS, PFS i czasu trwania odpowiedzi na leczenie wykorzystano metodę Kaplana-Meiera.	
W badaniu planowano randomizację około 1000 pacjentów w celu uzyskania około 497 zdarzeń PFS i 532 OS zdarzeń w grupie badanej II i grupie kontrolnej do ostatecznych (pierwotnych) analiz PFS i OS, zaplanowanych w momencie uzyskania odpowiednio około 75% i 80% dojrzałości danych. Zaplanowano jedną tymczasową analizę PFS i trzy okresowe analizy OS. Alfa została rozdzielona pomiędzy analizę pośrednią i końcową przy użyciu funkcji wydatków LanDeMets, która jest przybliżona do O'Briena- Podejście Fleminga uwzględniające ocenę wielu punktów czasowych i porównania leczenia	
W badaniu uwzględniono konserwatywne podejście do kontroli prawdopodobieństwa wystąpienia błędu I typu przy wielokrotnym testowaniu. Zaplanowano hierarchiczną procedurę testowania statystycznego z utrzymaniem dwustronnego prawdopodobieństwa wystąpienia błędy typu I (alfa) na poziomie 5% przy analizie zarówno pierwszorzędowych punktów końcowych jak i wybranych (alfa-kontrolowanych) drugorzędowych punktów końcowych. W pierwszej kolejności oceniono istotność statystyczną różnicy w PFS i OS w grupie badanej II względem grupy kontrolnej, przy poziomie alfa wynoszącym odpowiednio 1% i 4%. Wykazania istotności statystycznej dla pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, p<1% i/lub OS, p<4%) umożliwiło testowanie drugorzędowych punktów końcowych, tj. porównania wyników PFS i OS pomiędzy grupą badaną I (durwalumab+tremelimumab+CTH) i grupą kontrolną. W badaniu uwzględniono konserwatywne podejście do kontroli prawdopodobieństwa wystąpienia błędu I typu przy wielokrotnym testowaniu. Zaplanowano hierarchiczną procedurę testowania statystycznego z utrzymaniem dwustronnego prawdopodobieństwa wystąpienia błędy typu I (alfa) na poziomie 5%, przy analizie zarówno pierwszorzędowych punktów końcowych jak i wybranych (alfa-kontrolowanych) drugorzędowych punktów końcowych. W pierwszej kolejności oceniono istotność statystyczną różnicy w PFS i OS w grupie badanej II względem grupy kontrolnej, przy poziomie alfa wynoszącym odpowiednio 1% i 4%. Wykazanie istotności statystycznej dla pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, p<1% i OS, p<4%) umożliwiło testowanie drugorzędowych punktów końcowych, tj. porównania wyników PFS i OS pomiędzy grupą badaną I (durwalumab+tremelimumab+CTH) i grupą kontrolną. Również na tym etapie wykazanie istotności statystycznej w PFS i/lub OS pomiędzy grupą badaną I a grupą kontrolną (PFS, p<1% i OS, p<4%) umożliwiło testowanie pozostałych kluczowych drugorzędowych punktów końcowych.	

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group* (skala do oceny stopnia sprawności pacjentów); OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; RECIST 1.1 – Kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych, wersja 1.1.

Należy zaznaczyć, że pacjenci z PD-L1 <50% stanowili zdecydowaną większość (tj. około 70%) wszystkich uczestników badania, a kluczowe wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów, w tym we wnioskowanej subpopulacji chorych z PD-L1 <50%.

Niemniej jednak w badaniu POSEIDON wnioskowaną interwencję porównywano z nieodpowiednim komparatorem (opcją aktualnie niestosowaną we wnioskowanym wskazaniu w Polsce), tj. samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, co wynika z faktu, że w momencie rozpoczęcia badania, nie były zarejestrowane/stosowane inne immunochemioterapii w rozpatrywanym wskazaniu. Zatem poniżej przedstawiono

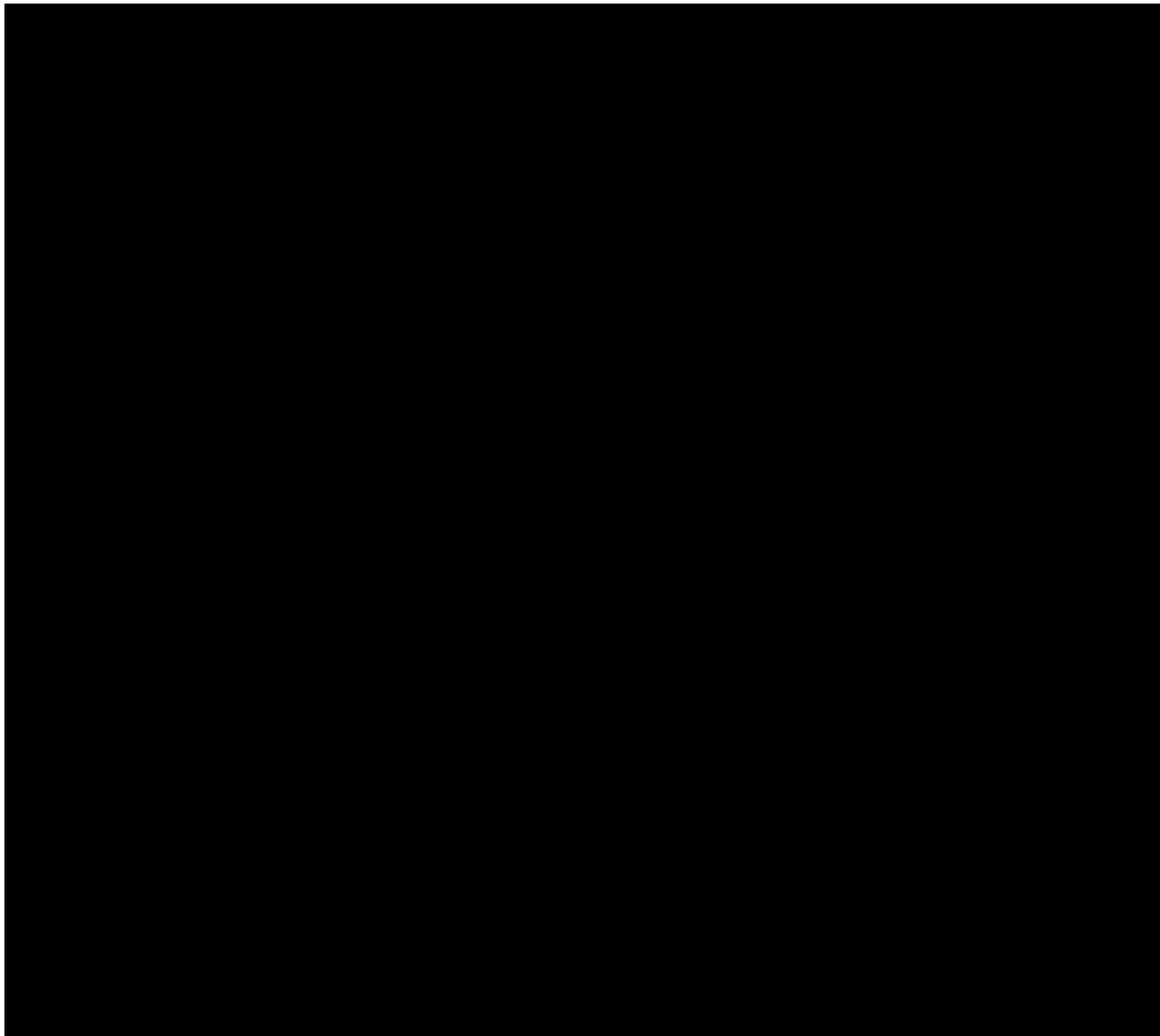
kluczowe wnioski z badania POSEIDON, natomiast szczegółowe wyniki omówiono w aneksie:

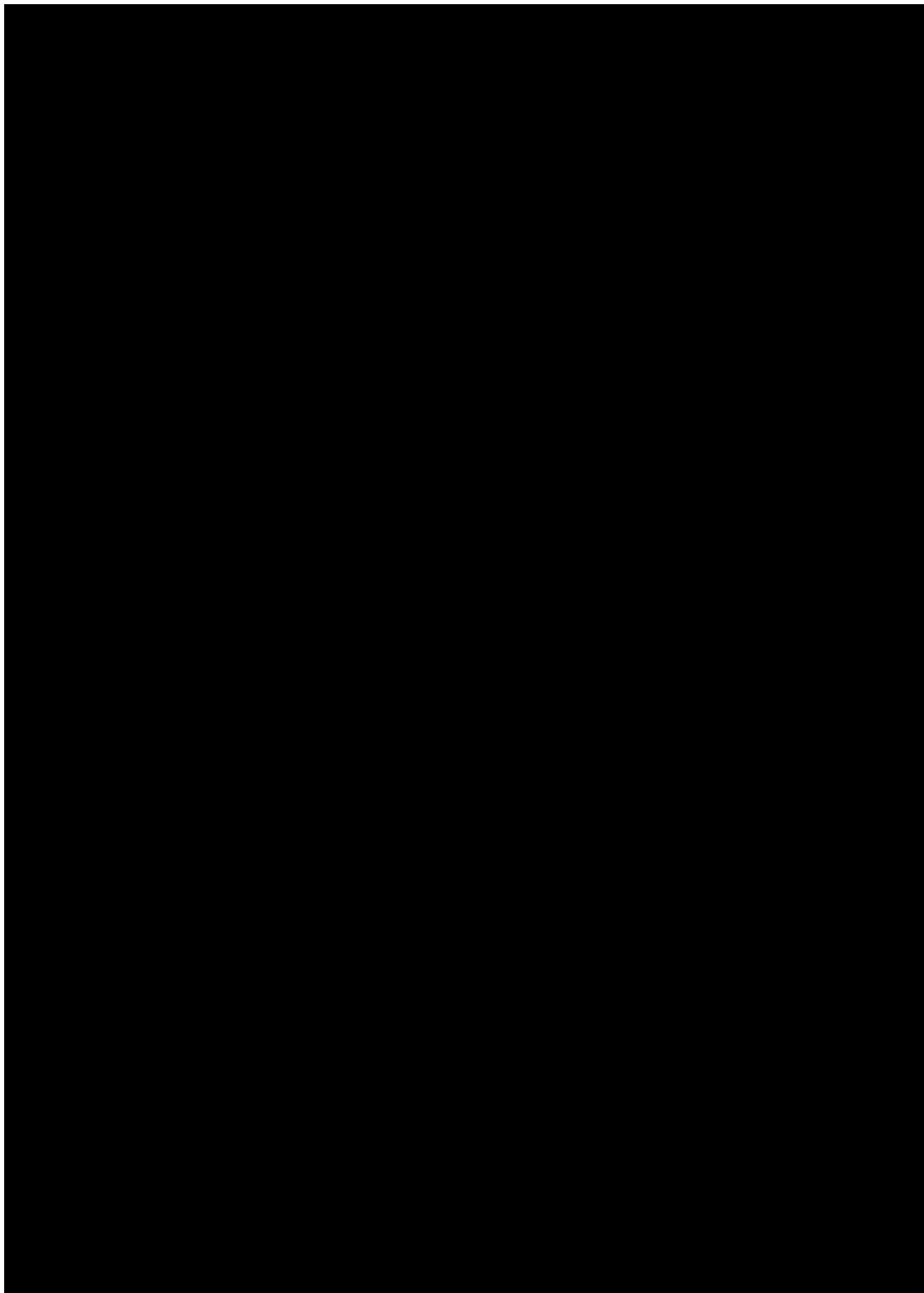
- **w zakresie skuteczności klinicznej, w subpopulacji wnioskowanej tj. z ekspresją PD-L1 <50% (rozdział 15.5.1);**
- **w zakresie skuteczności klinicznej w populacji ogólnej pacjentów niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 (rozdział 15.5.2);**
- **w zakresie jakości życia związanej za zdrowiem (rozdział 15.5.3) i profilu bezpieczeństwa (rozdział 15.5.4) w populacji ogólnej chorych niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1, z uwagi na brak danych we wnioskowanej subpopulacji uczestników z PD-L1 <50%.**

W badaniu POSEIDON wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) po zastosowaniu leczenia durwalumabem + tremelimumabem + chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CTH), w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez względu na status ekspresji PD-L1 jak również w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%. Co istotne, korzyści te były możliwe do osiągnięcia w połączeniu z możliwą do opanowania toksycznością i akceptowanym profilem bezpieczeństwa. Jednocześnie zastosowanie durwalumabu+tremelimumabu+standardowej chemioterapii wiązało się z brakiem negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego, poznawczego jak również większą szansą na poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poprawę nasilenia bólu, nudności/wymiotów, zaparc. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3-4 stopniu nasilenia należały niedokrwistość (anemia) i neutropenia [7].

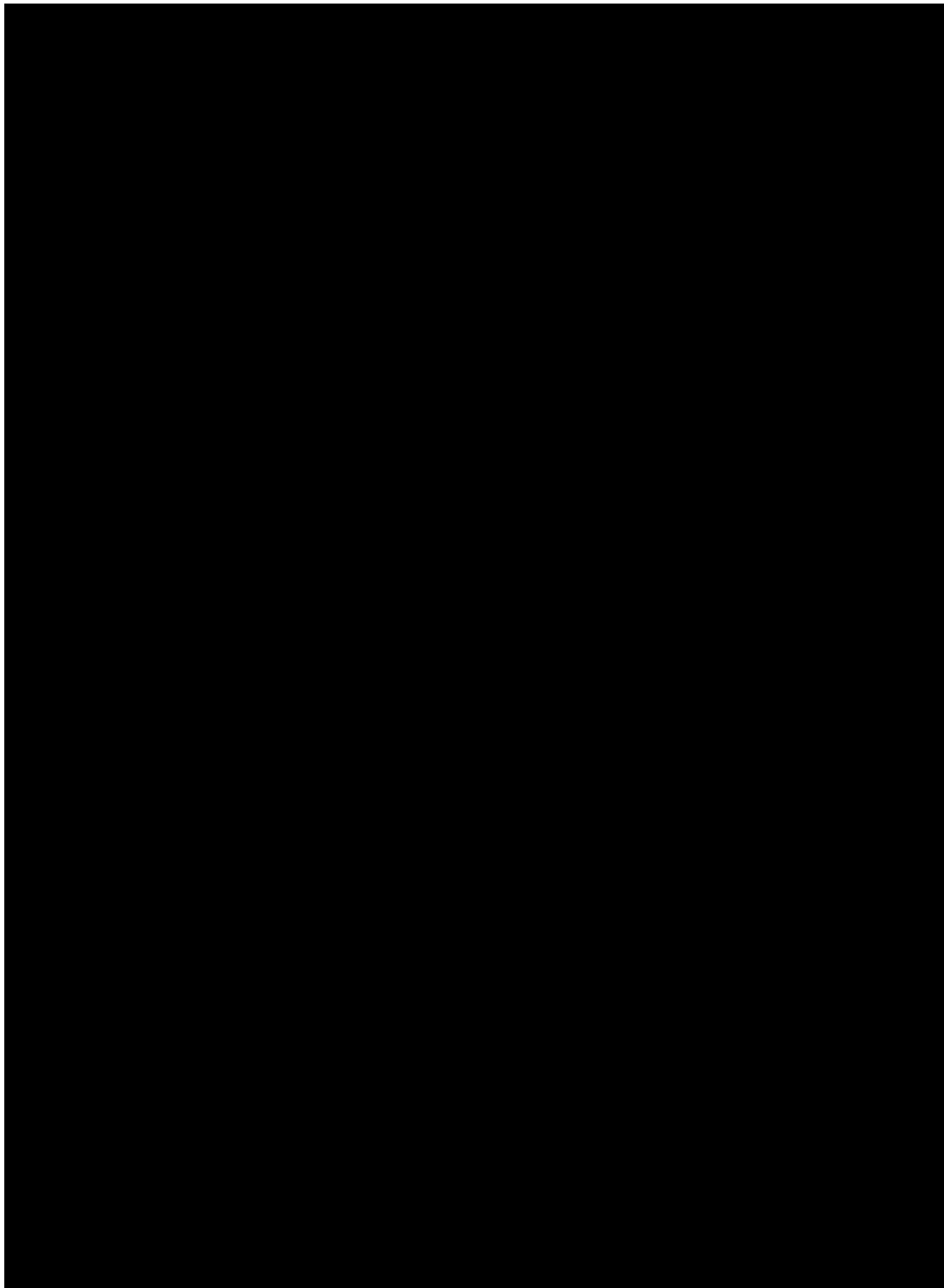
Otrzymane w badaniu wyniki posłużyły także do przeprowadzenia porównań pośrednich z alternatywami terapeutycznymi we wnioskowanej populacji, a w szczególności względem komparatora głównego - podwójnej immunochemioterapii, tj. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią oraz komparatora dodatkowego – pojedynczej immunochemioterapii (pembrolizumab+CTH).

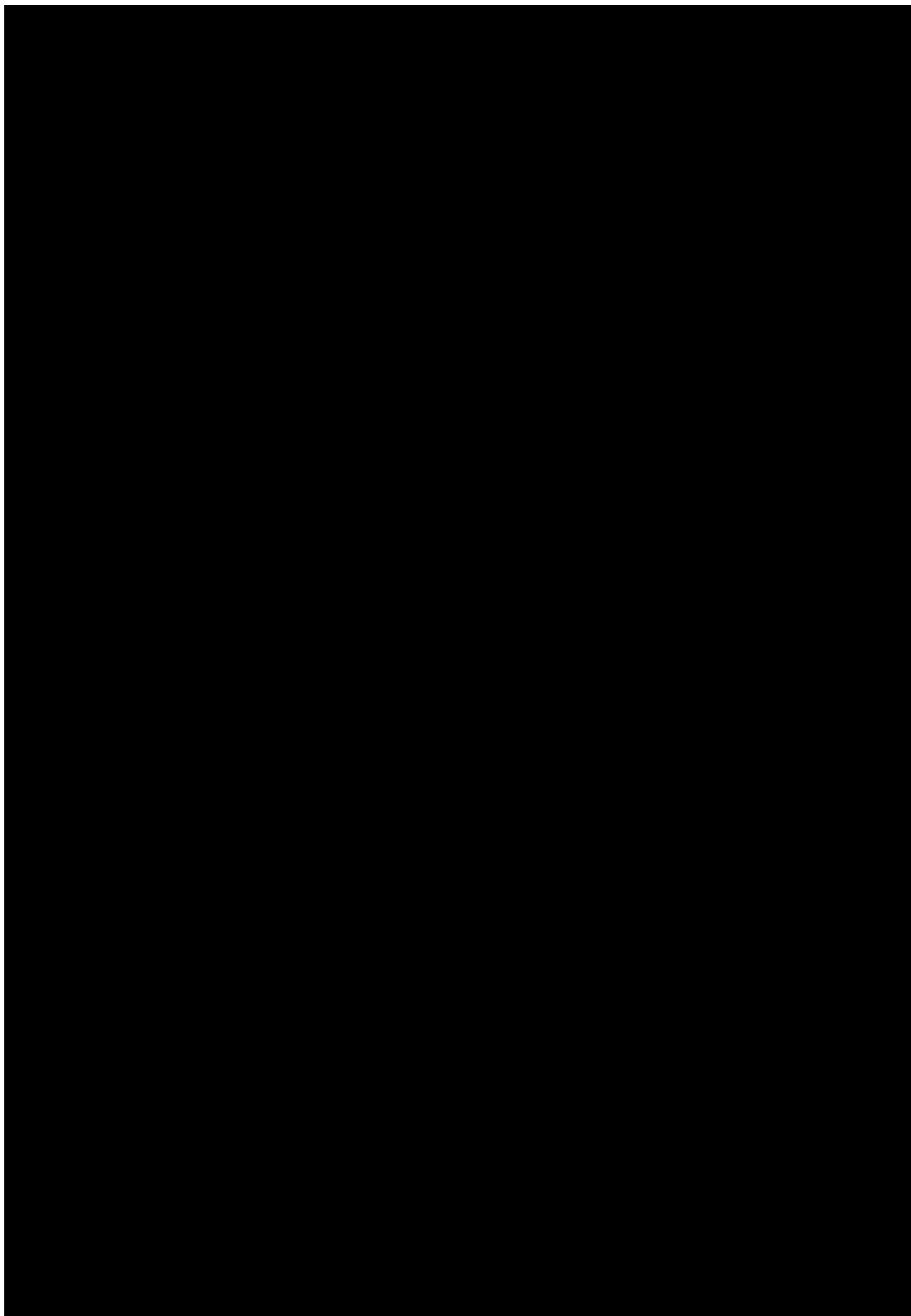
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



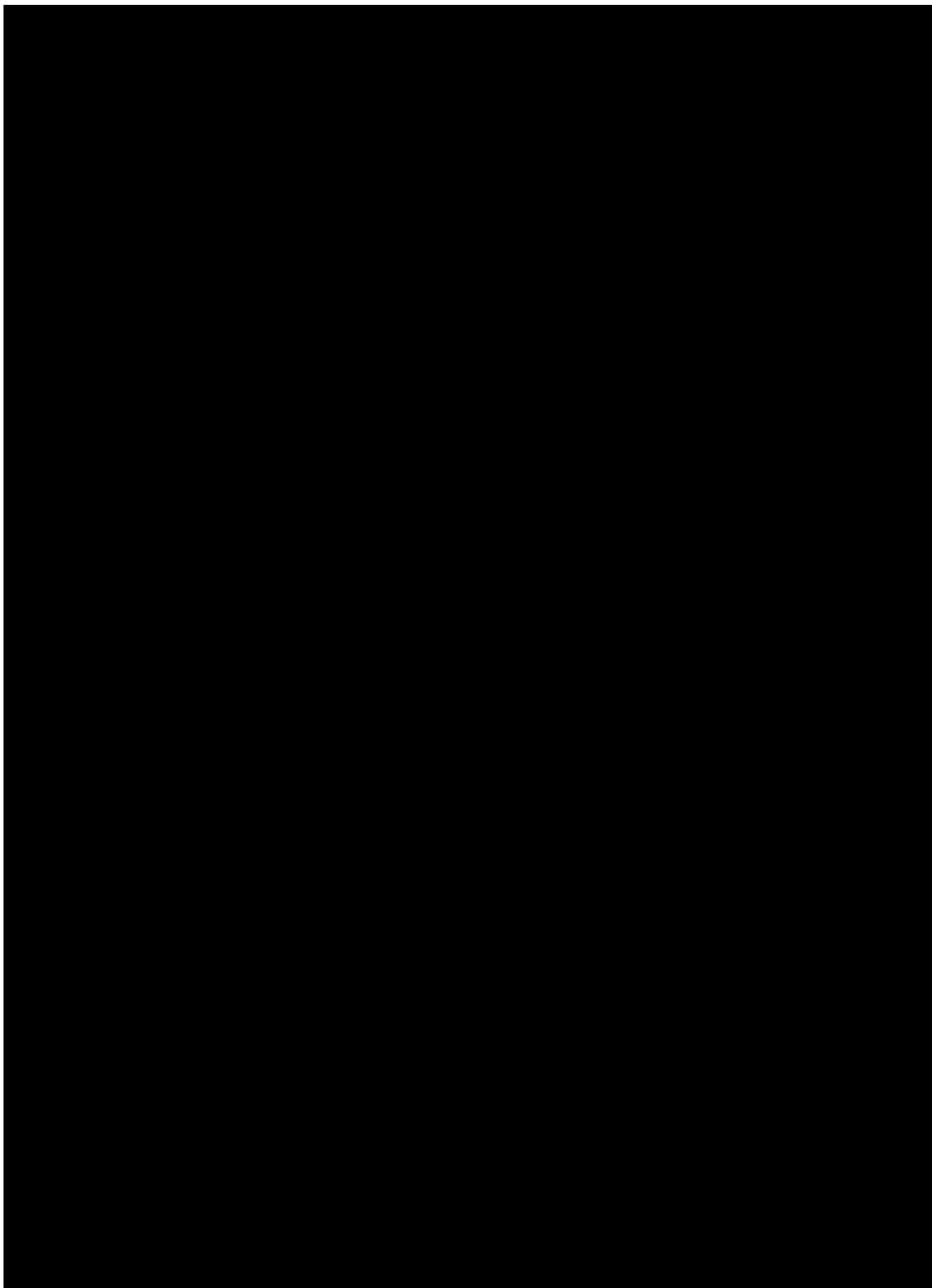


Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

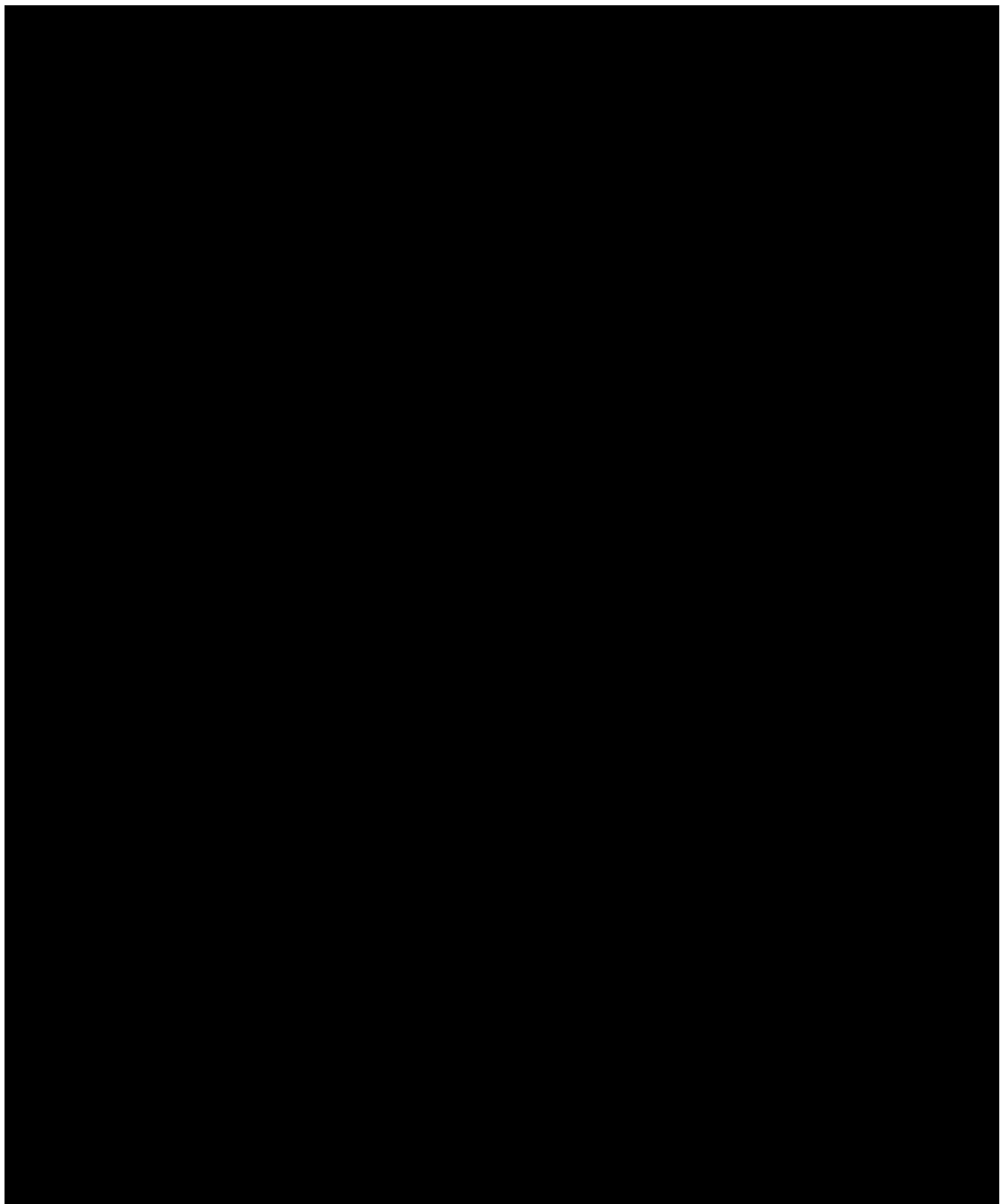




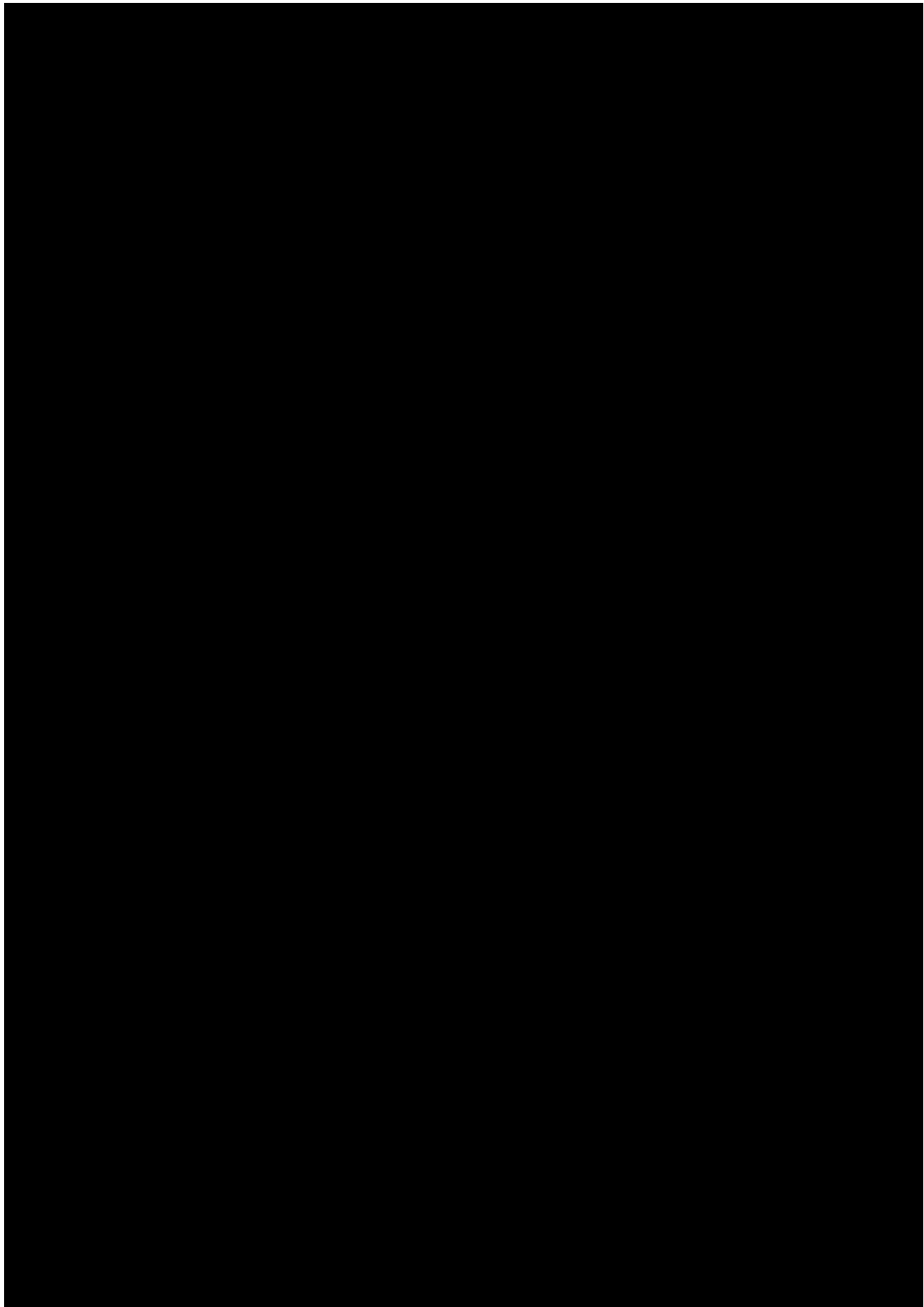
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



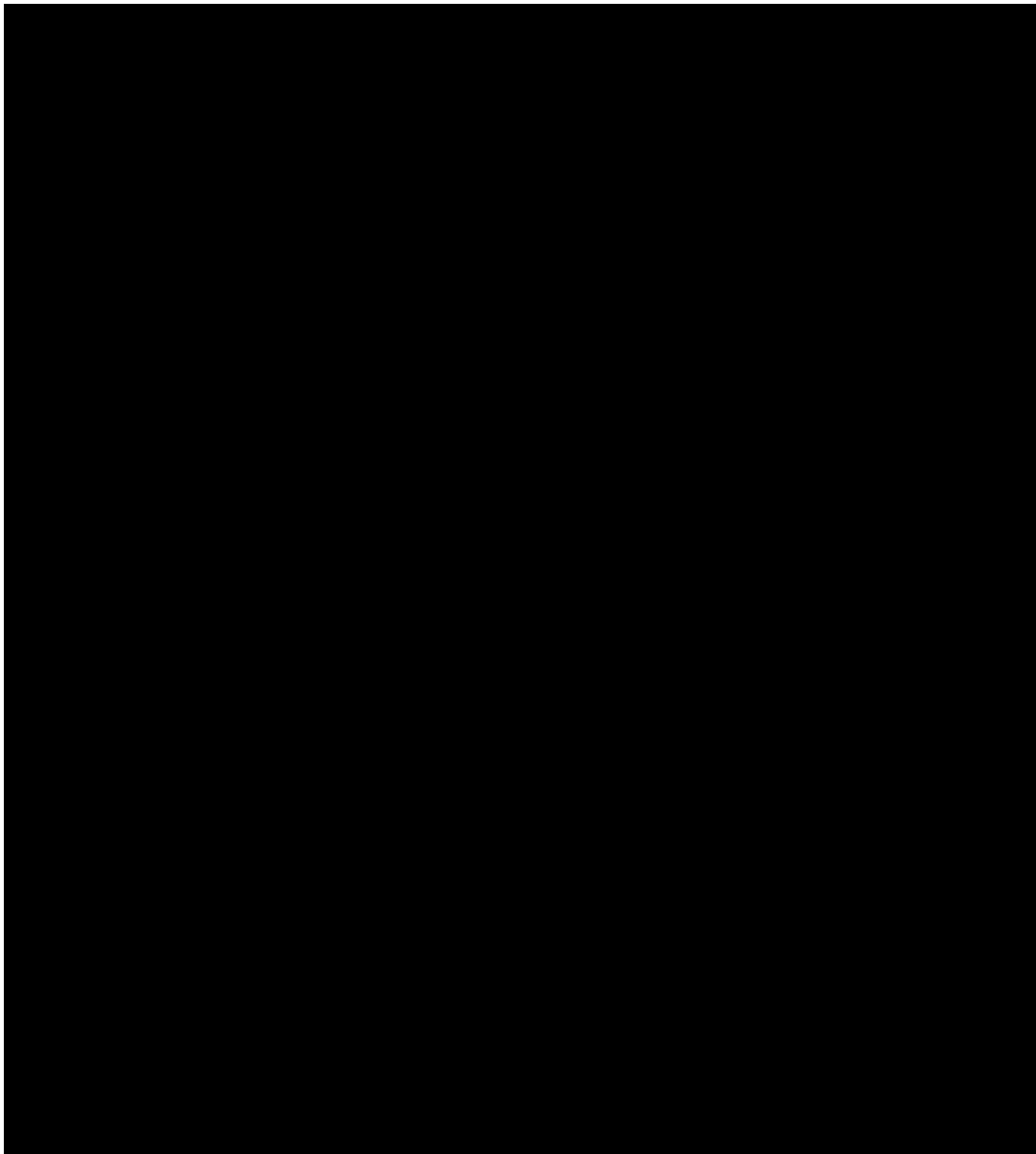
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



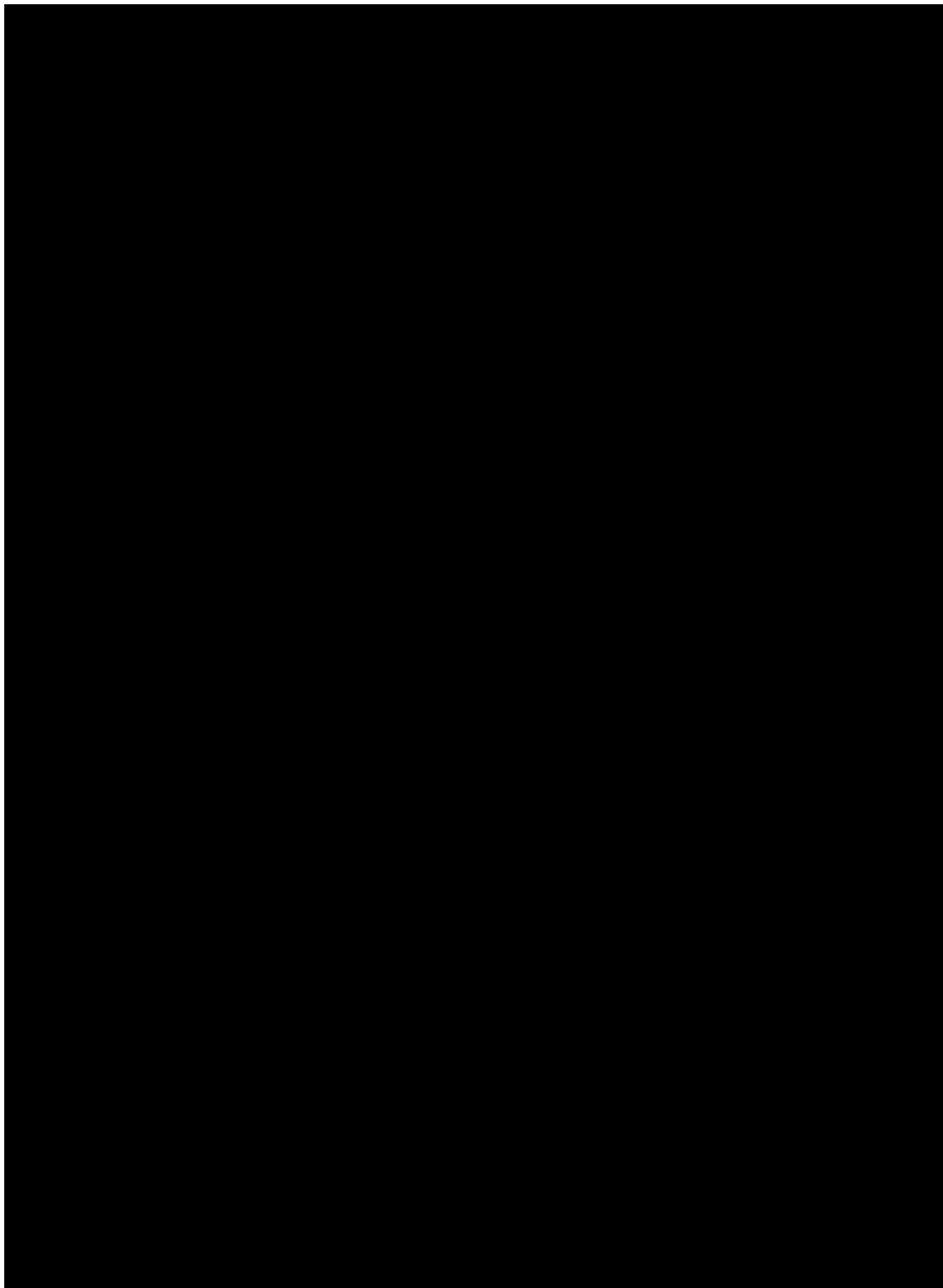
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

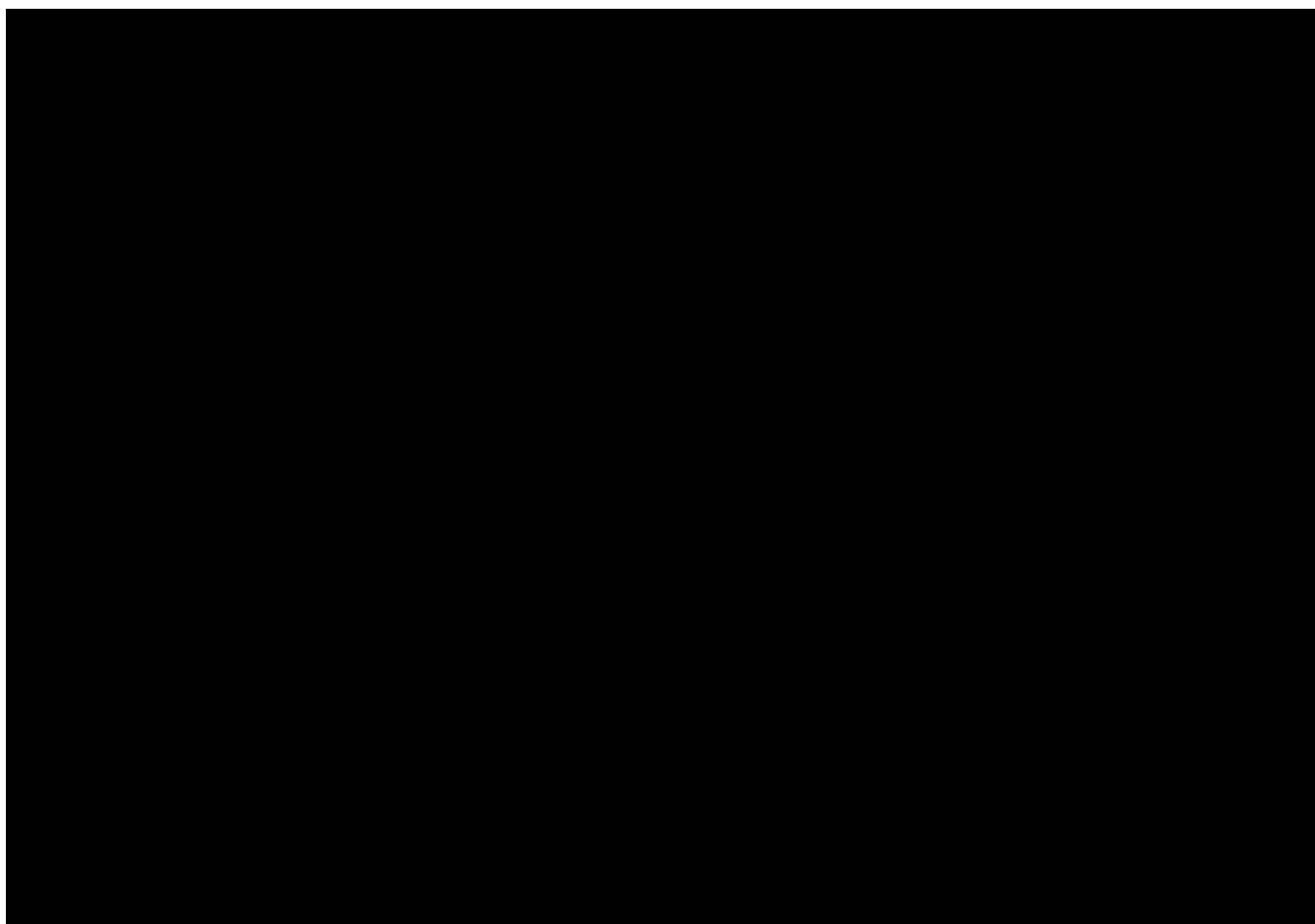
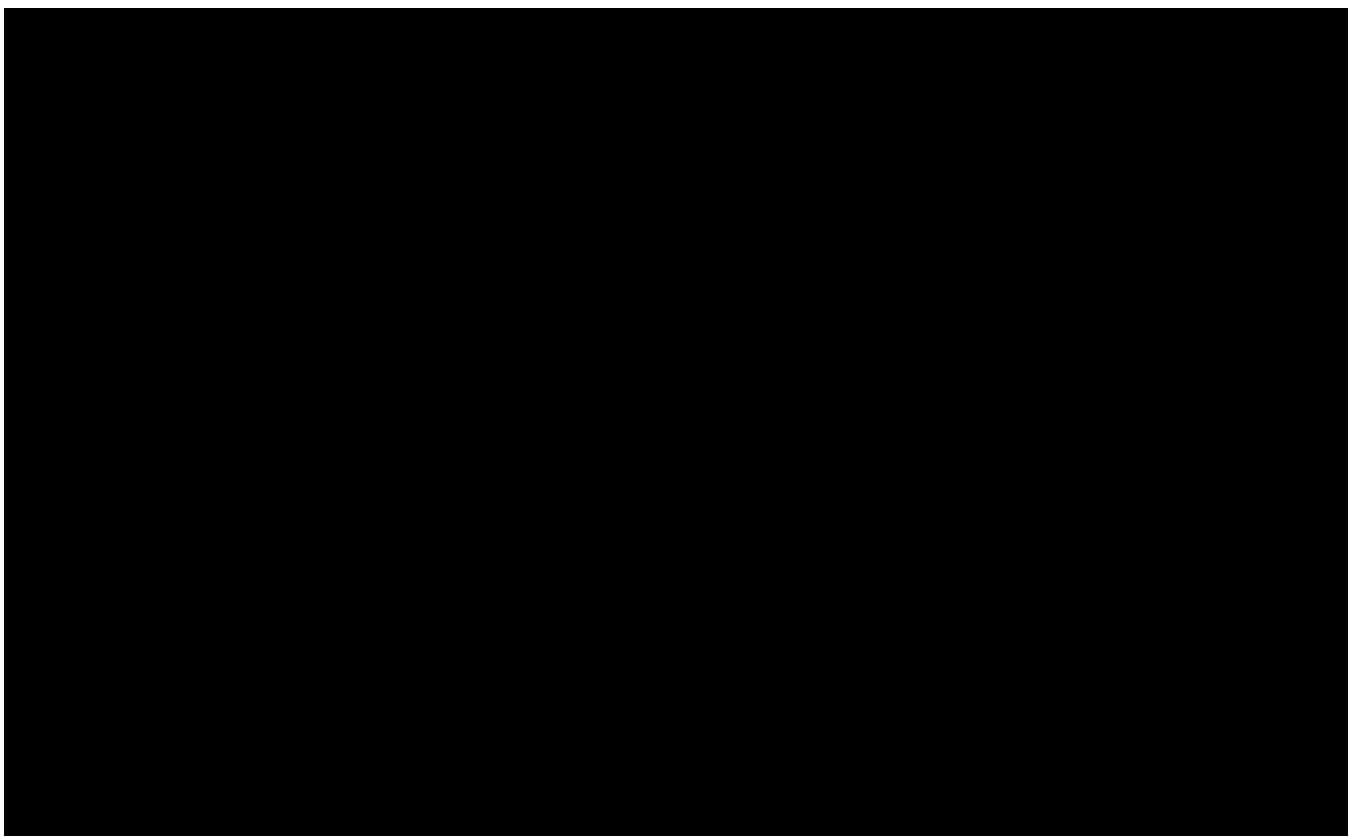


Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

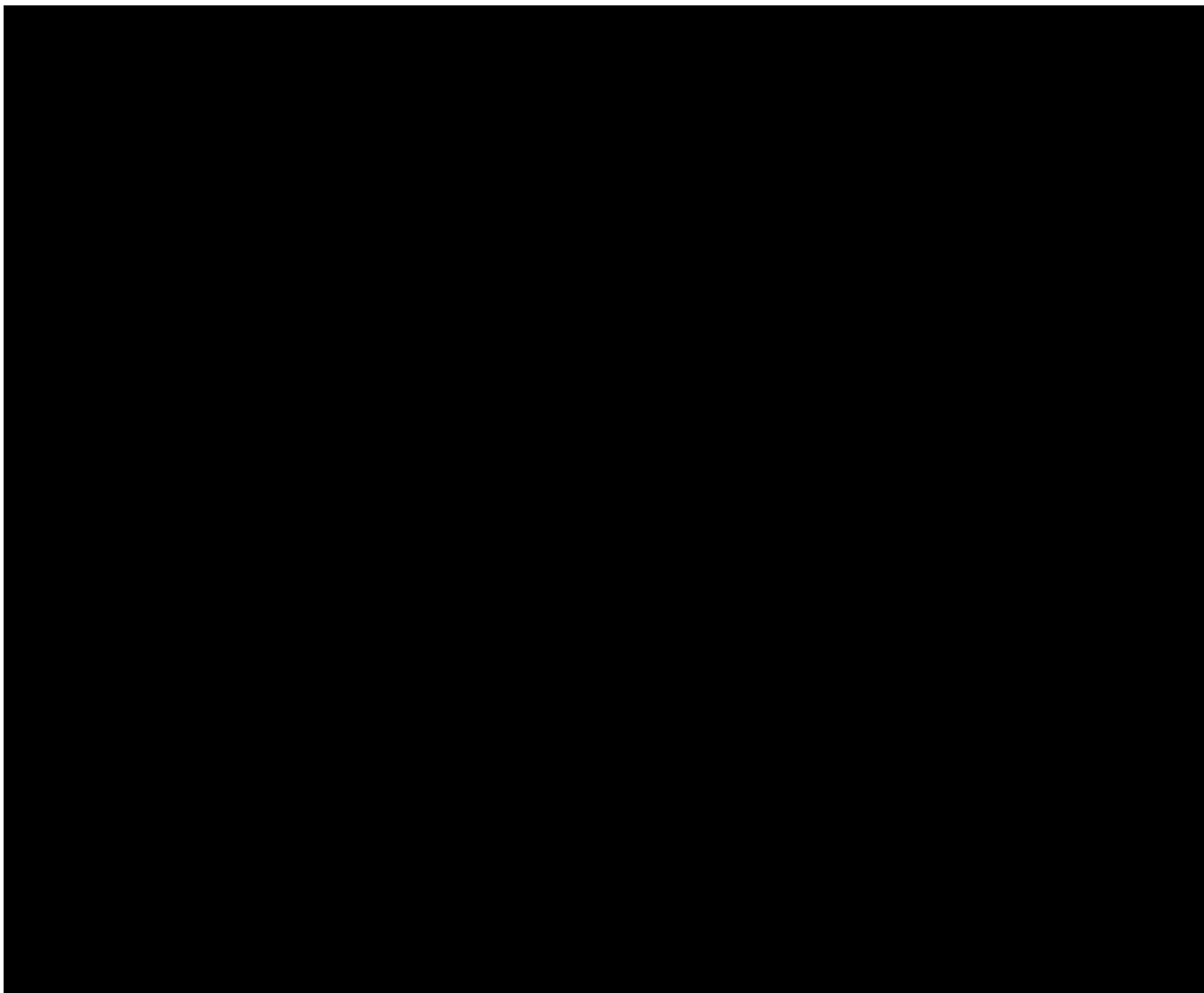


Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

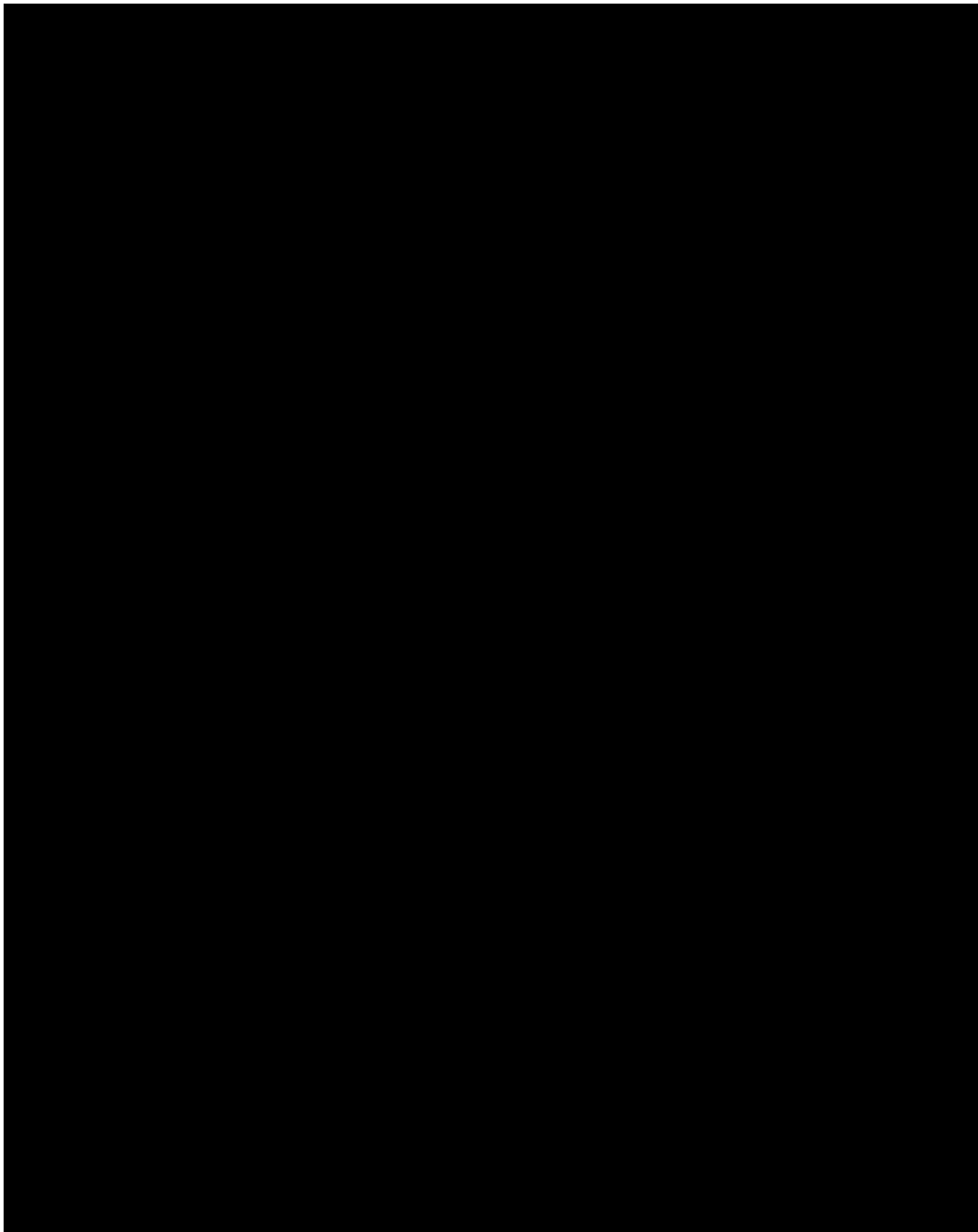




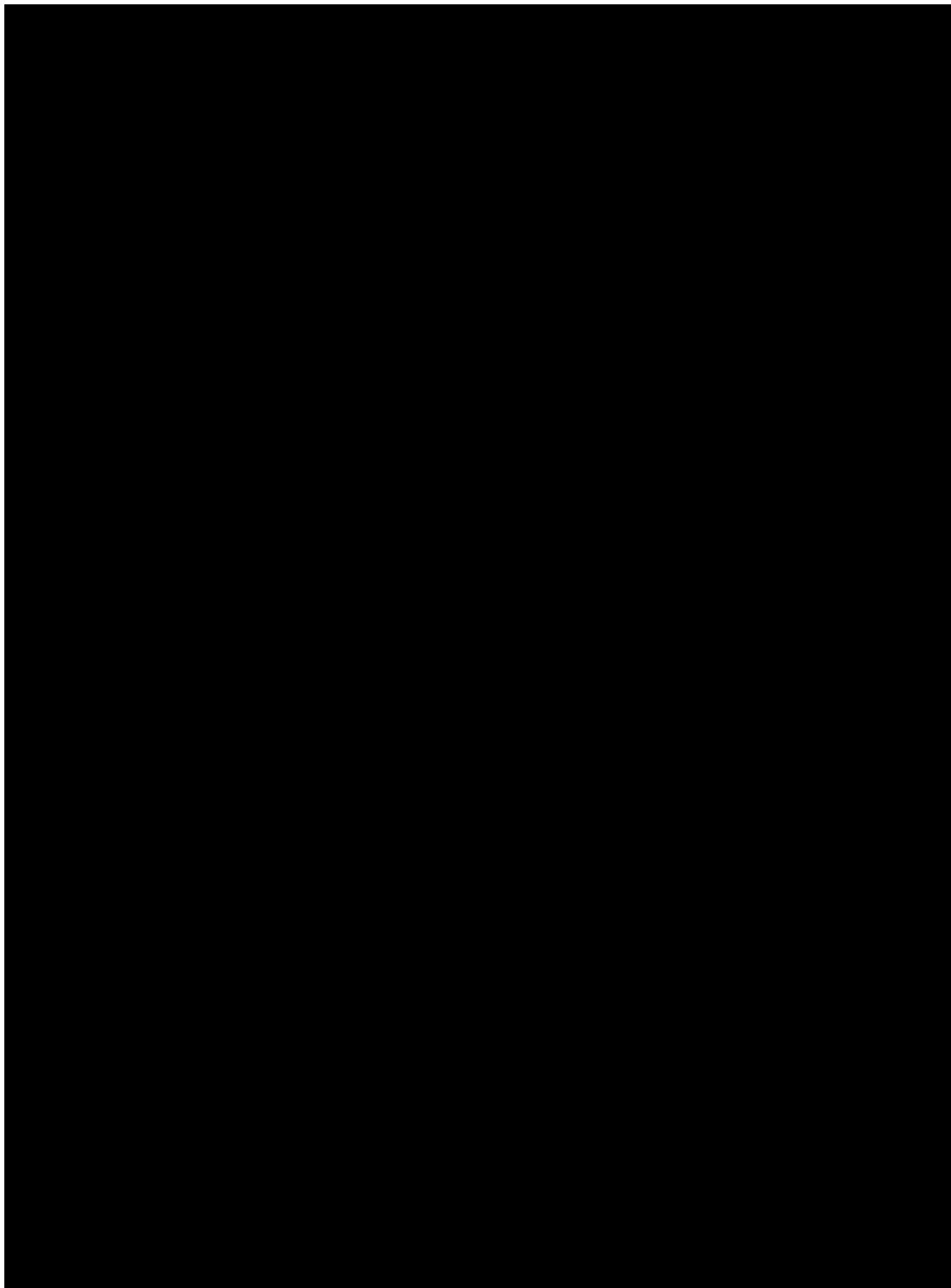
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



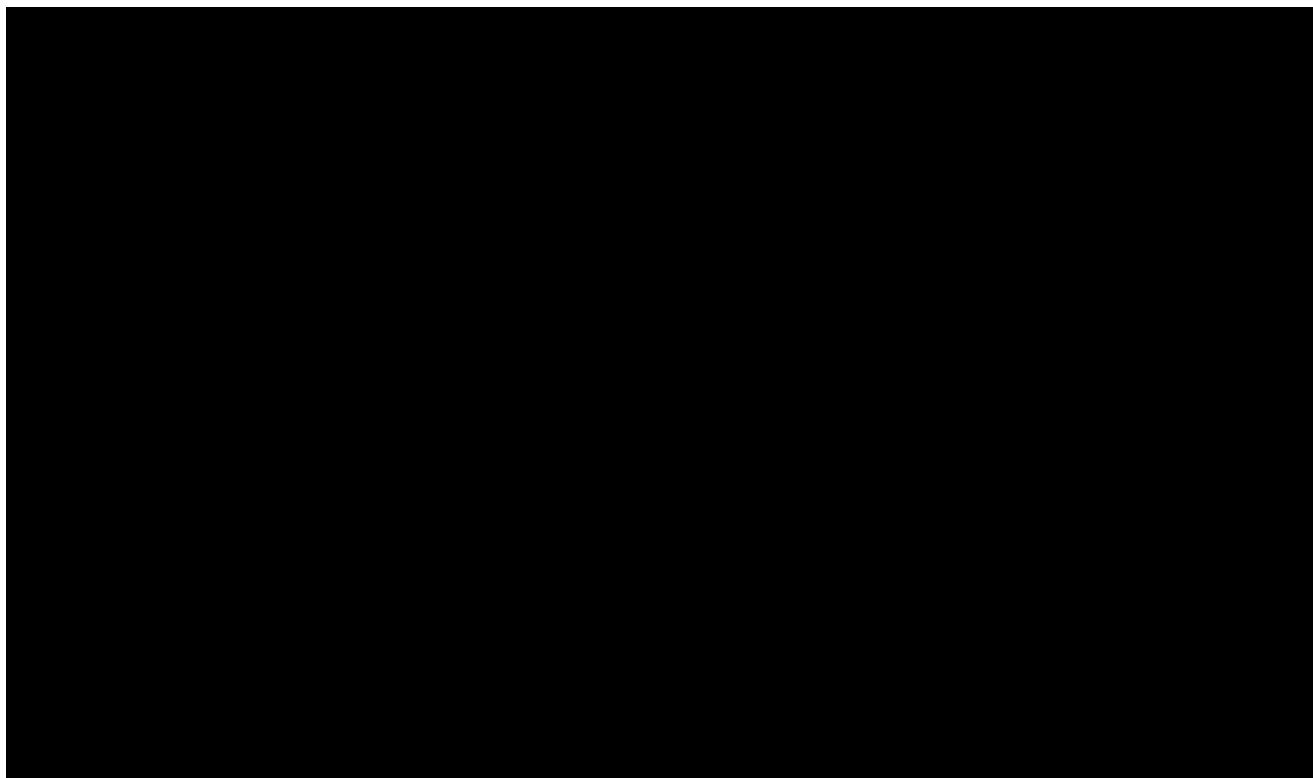
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



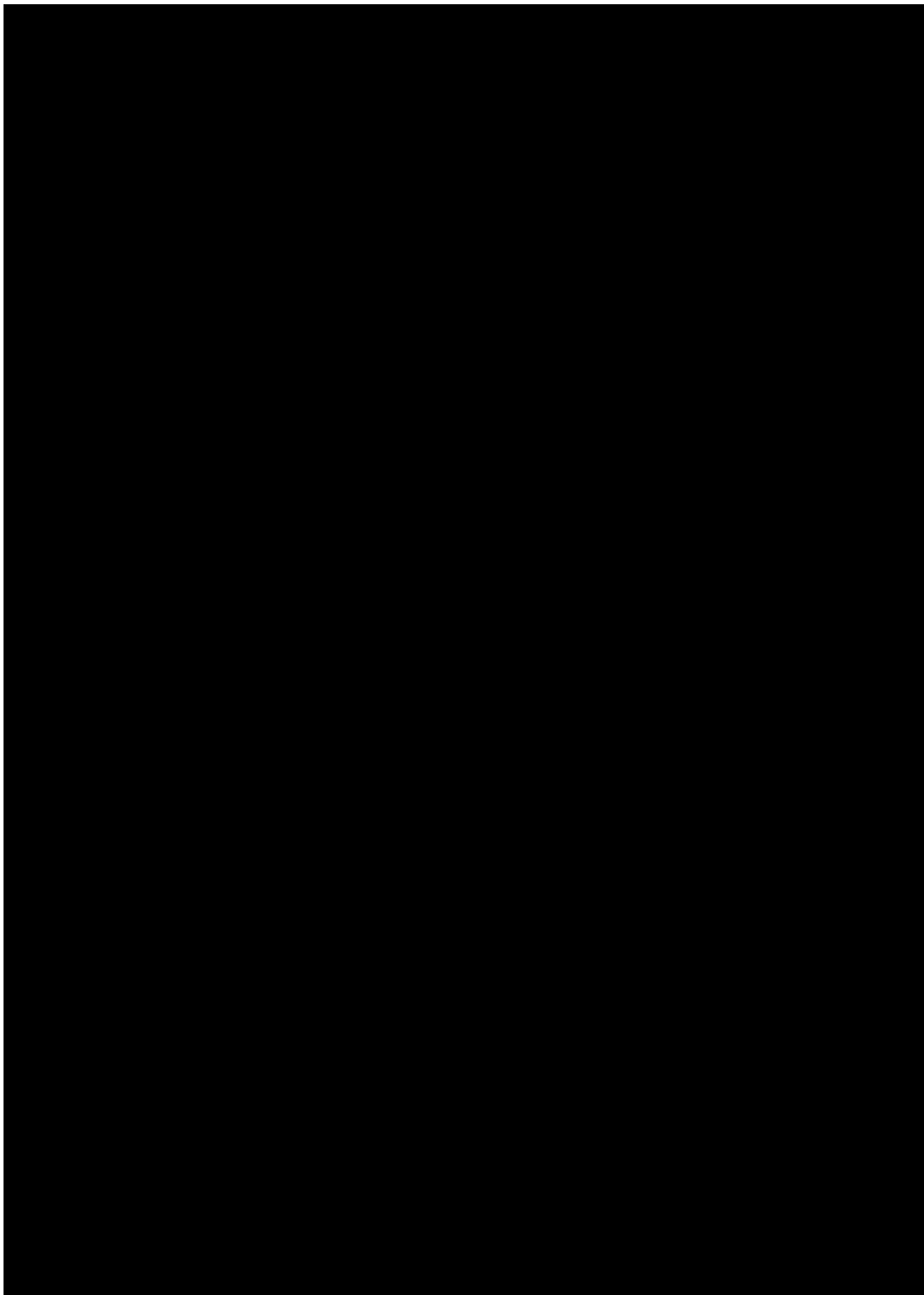
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



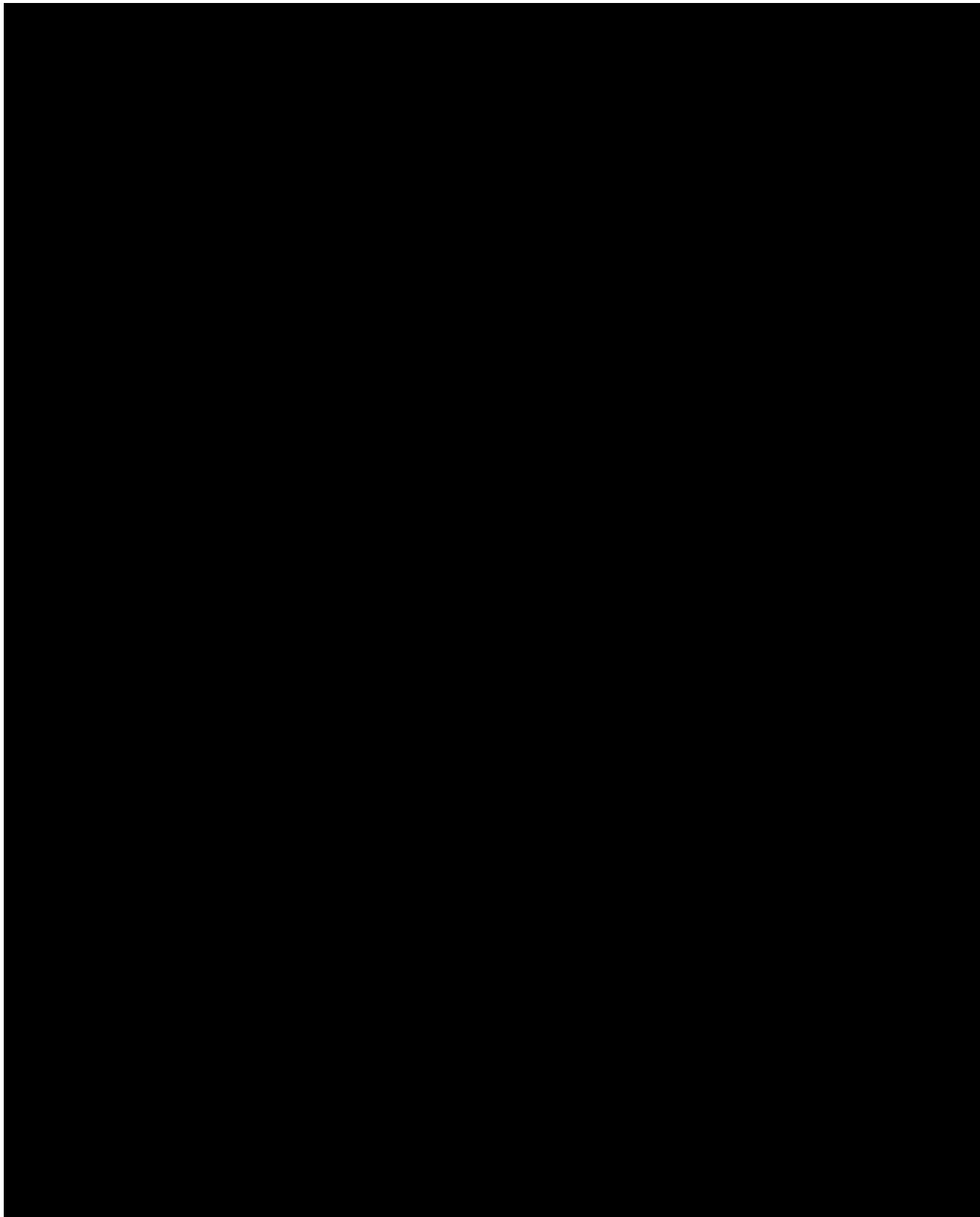
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



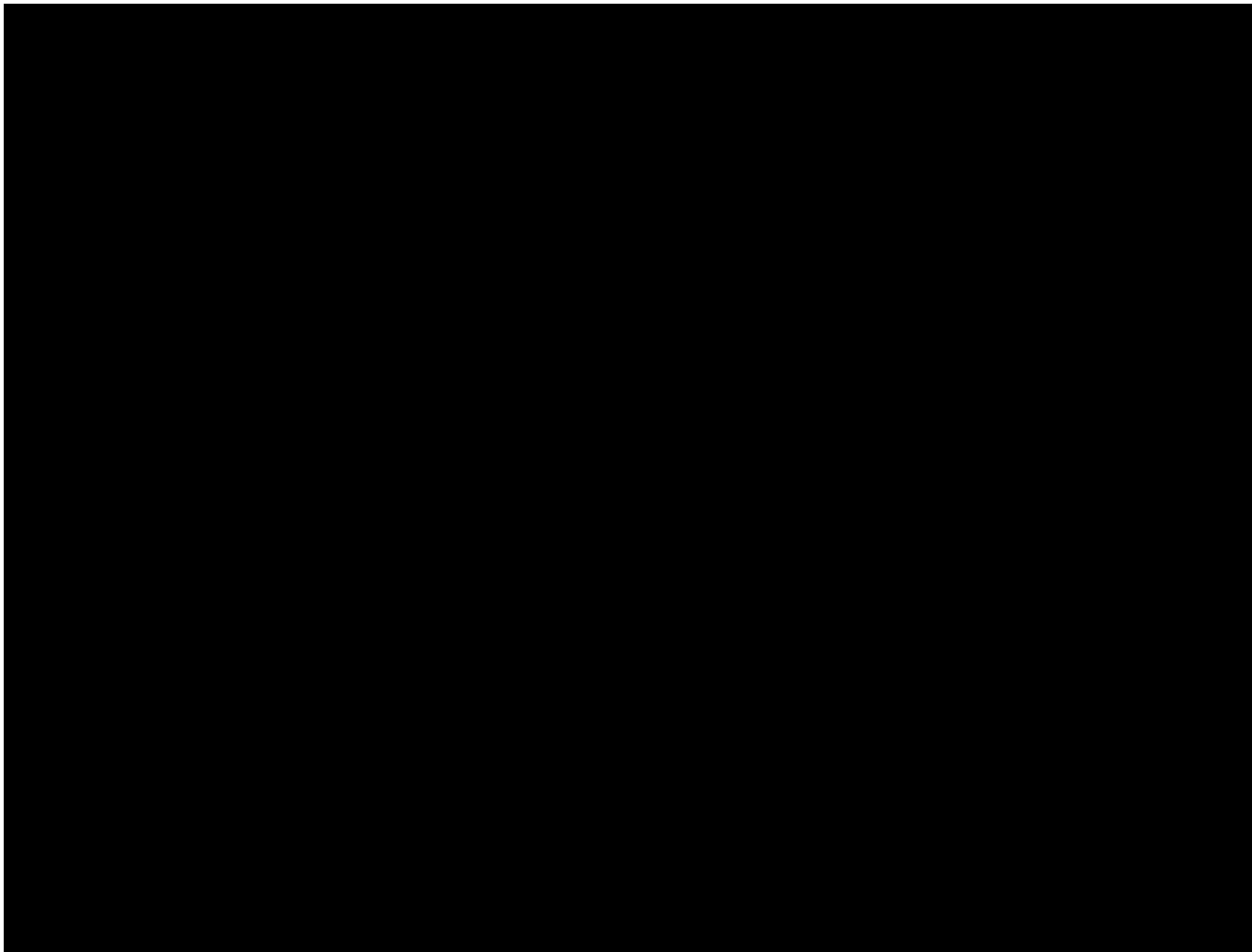
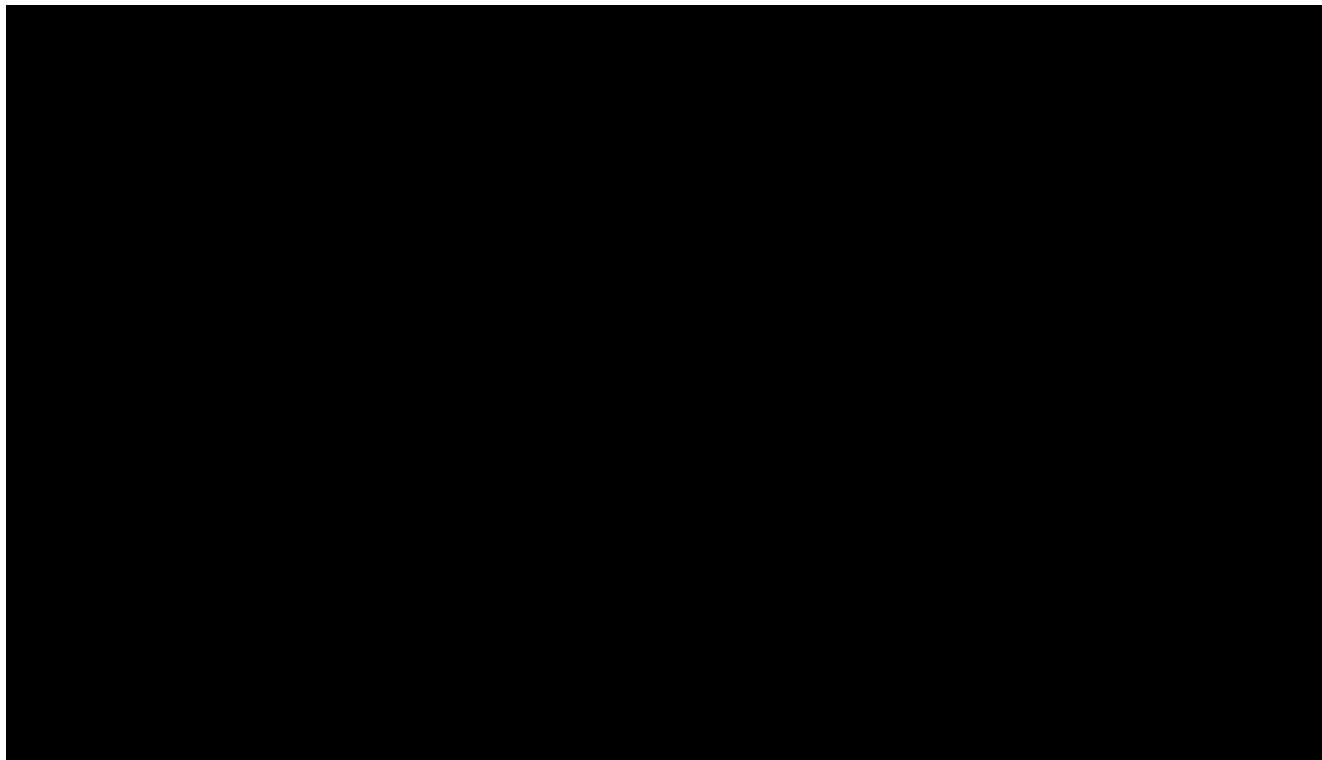
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



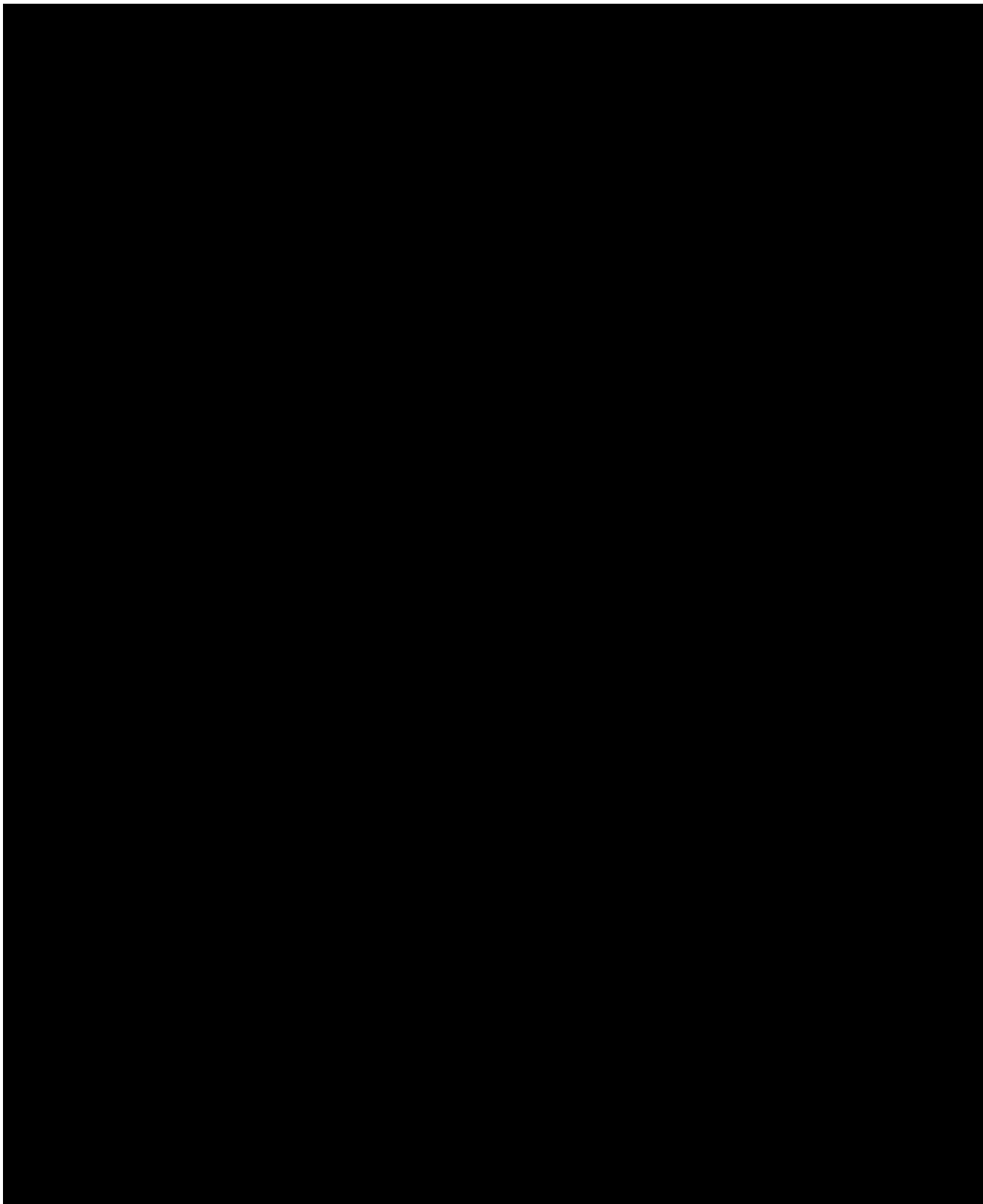
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



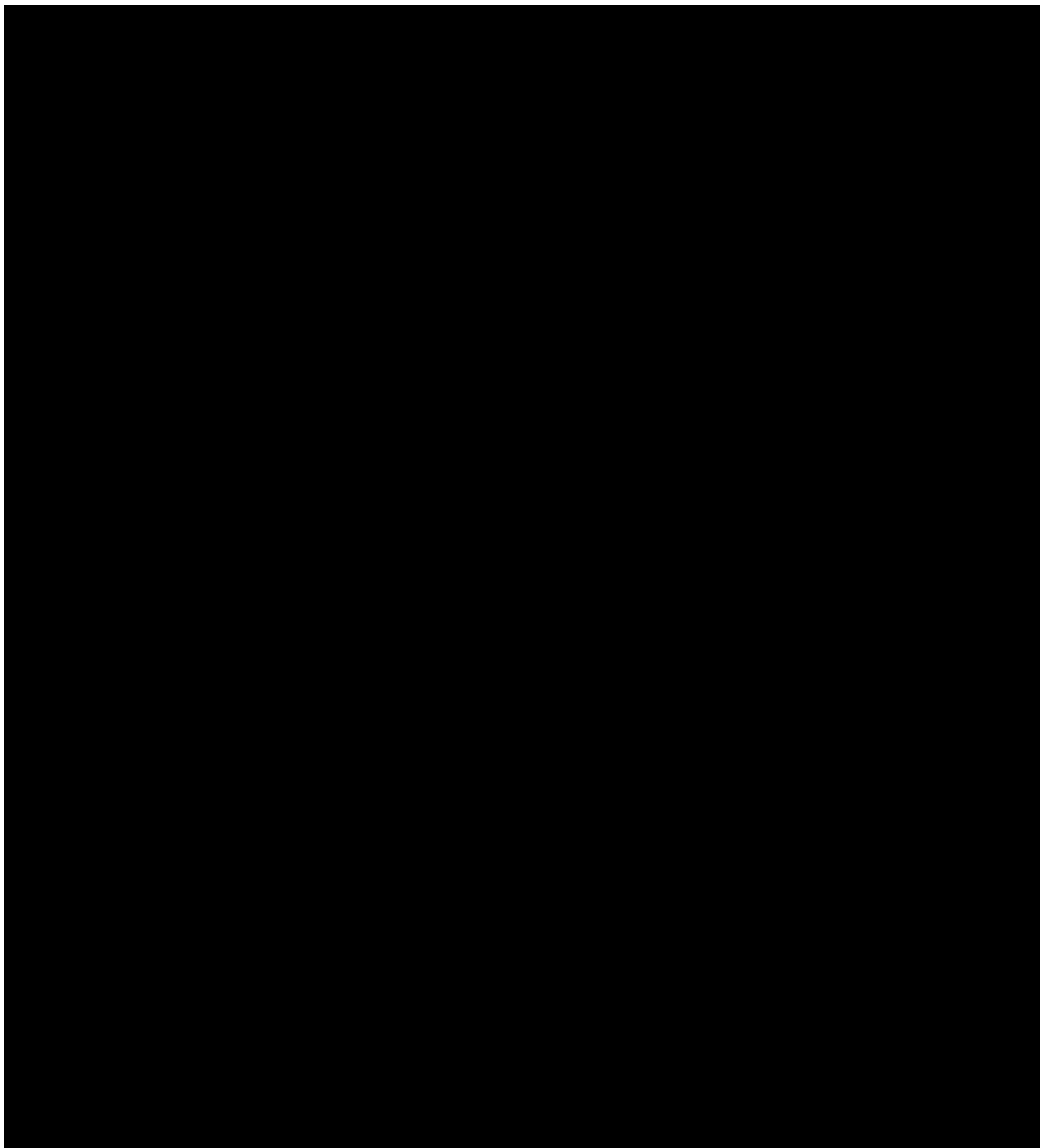
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



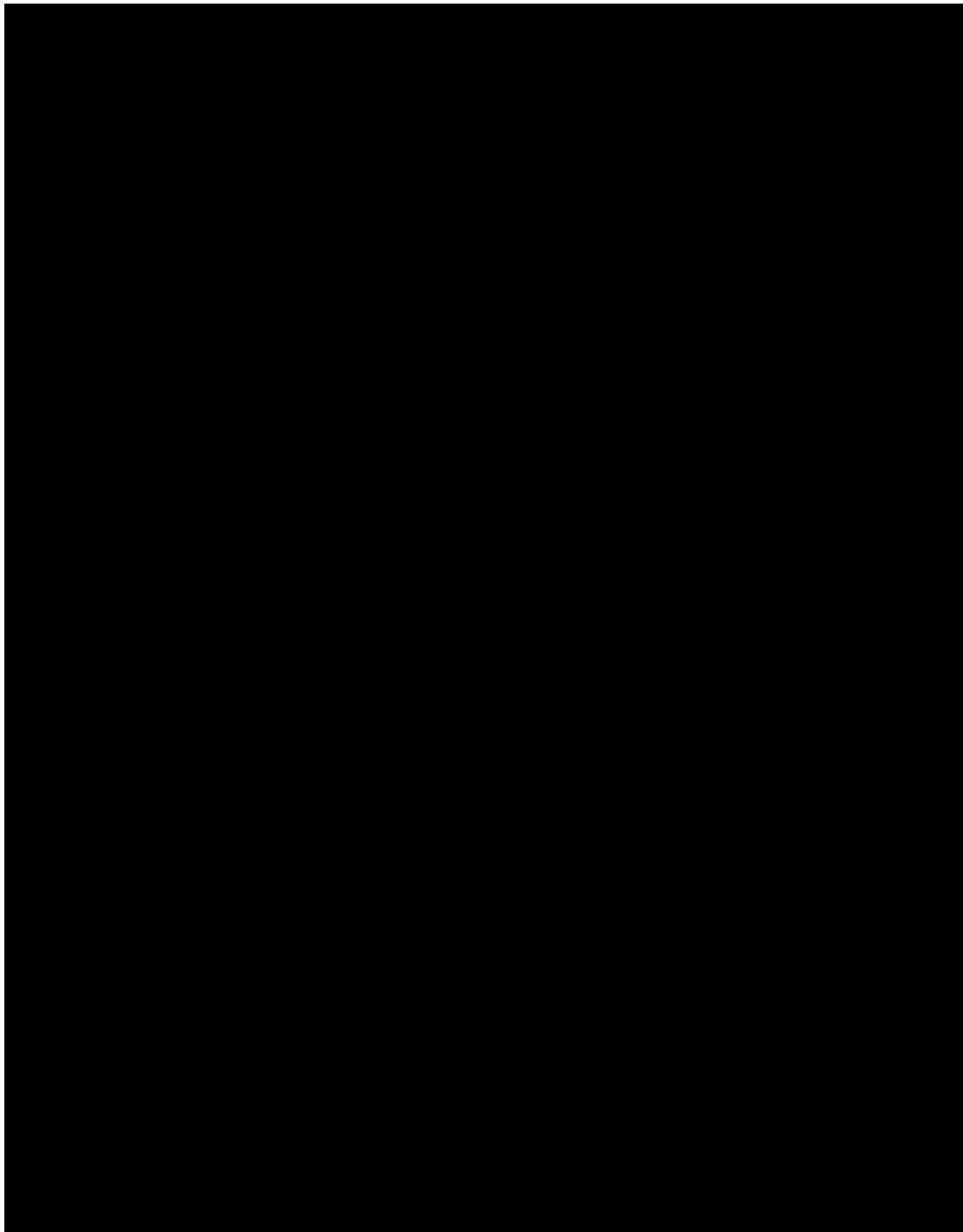
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Zidentyfikowano badanie II fazy o akronimie CCTG BR34 [23]-[28], dotyczące zastosowania durwalumabu+tremelimumabu+CTH w porównaniu do durwalumabu+tremelimumabu, w populacji pacjentów z rozsiانym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, wcześniej nieleczonych. Z uwagi na fakt, że w badaniu wnioskowaną interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem, który nie jest zarejestrowany i refundowany w Polsce, tj. samą terapią skojarzoną durwalumabem+tremelimumabem (bez stosowania chemioterapii), badanie to zostało omówione w sekcji dotyczącej badań o niższej wiarygodności (szczegóły w rozdziale 15.6).

W badaniu CCTG BR34 dorosłych pacjentów z potwierdzonym z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium zaawansowania, wcześniej nieleczonych, bez mutacji genów EGFR i ALK, zrandomizowano do:

- grupy badanej (N=151): stosującej durwalumab w dawce 1500 mg IV + tremelimumab 75 mg + chemioterapię opartą na pochodnych platyny
- grupy kontrolnej (N=150): leczonej durwalumabem+tremelimumabem, w dawkowaniu analogicznym jak w grupie badanej.

W momencie analizy danych w grudniu 2019 roku, mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej wyniosła 7,4 miesiąca (zakres: 0,03–25) i 3,3 miesiąca (zakres: 0,03–28) w grupie kontrolnej. Według stanu na 1 grudnia 2019 r. mediana czasu obserwacji wynosiła 16,6 miesiąca.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z durwalumabem i tremelimumabem, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - dłuższym PFS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <1%, <25% i <50%;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($> 0,05$) w zakresie:
 - PFS w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-24% czy 25-49%;
 - OS w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1%, <25%, <50%, 1-24% czy 25-49%.

Tabela 19. Zestawienie skuteczności klinicznej durwalumabu+tremelimumabu+CTH w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i PD-L1 <50% z badania CCTG BR34 oraz badania POSEIDON.

Punkt końcowy	Grupa badana, durwalumab+ tremelimumab+CTH	
	CCTG BR34 [23]	POSEIDON [28]
Przeżycia całkowite, mediana [miesiące]		
PD-L1 <1%	14,6	■
PD-L1 <50%	14,6	■
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)		
PD-L1 <1%	7,2	■
PD-L1 <50%	5,9	■

Wyniki mediany PFS jak i OS były zbliżone w grupie leczonej wnioskowaną interwencją w badaniach CCTG BR34 [23]-[28] oraz POSEIDON.

Do najczęściej raportowanych podczas stosowania durwalumabu+tremelimumabu+CTH w badaniu CCTG BR34 [23]-[28]:

- zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, co najmniej możliwie, prawdopodobnie lub definitywnie związanych z zastosowanym leczeniem, należały: niedokrwistość (97%), neutropenia (74%), leukopenia (74%), zmęczenie (63%), nudności (59%), trombocytopenia (56%);
- zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia co najmniej możliwie, prawdopodobnie lub definitywnie związanych z zastosowanym leczeniem należały: neutropenia (36%), leukopenia (26%), niedokrwistość (24%), trombocytopenia (18%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaraportowano u 69% pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję, a 23% pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych [23].

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa durwalumabu (Imfinzi®) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/ zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania durwalumabu+tremelimumabu+CTH w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);

Szczegółowe omówienie wyników i informacji z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.10).

8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY

W opracowaniach [48]-[56] włączonych do niniejszej analizy, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, uwzględniono wyniki badań dotyczących wykorzystania analizowanej interwencji w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Dane te są oparte głównie o wyniki badań POSEIDON, stanowiącego podstawę Analizy klinicznej.

W trakcie stosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią do najczęstszych:

- działań niepożądanych występujących u >20% pacjentów należały: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%);
- działań niepożądanych stopnia nasilenia ≥ 3 . według NCI CTCAE, występujących > 2% pacjentów należały: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%);
- prowadzących do zakończenia leczenia należały: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%);
- prowadzących do przerwania leczenia durwalumabem należały: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuc (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%);
- prowadzących do przerwania leczenia tremelimumabem należały: neutropenia (13,6%), małopłytkowość (5,8%), leukopenia (4,5%), biegunka (3,0%), zapalenie płuc (2,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności aminotransferazy

alaninowej (2,4%), uczucie zmęczenia (2,4%), zwiększenie aktywności lipazy (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%), zapalenie wątroby (2,1%) i wysypka (2,1%) [48], [49], [51], [55], [56].

Ze stosowaniem wnioskowanej interwencji związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, które mogą być ciężkie lub śmiertelne, mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkance i obejmują: zapalenie wątroby, płuc, jelita grubego o podłożu immunologicznym a także niedoczynność, nadczynność, zapalenie tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, cukrzycę typu I, zapalenie przysadki/niedoczynności przysadki, zapalenie nerek, wysypkę o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia [48]. W związku z powyższym należy stosować odpowiednie środki ostrożności i monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia tego typu zdarzeń [48], [51], [55], [56].

Z uwagi na fakt, że zarówno durwalumab jak i tremelimumab są podawane we wlewie dożylnym, u pacjentów mogą wystąpić reakcje związane z infuzją. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (< 0,1%) pacjentów; nie odnotowano zdarzeń o ≥ 4 stopniu nasilenia. Niemniej jednak pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją [48].

Podsumowując, terapia skojarzona durwalumabem, tremelimumabem i pochodnymi platyny w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, które są typowe dla terapii z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi: Liu i wsp. 2023 [30], Li i wsp. 2023 [31], Sheng i wsp. 2021 [32] oraz Wenfan i wsp. 2023 [33].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.12, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 15.5.

9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Celem zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi [30]-[33] była ocena efektywności stosowania różnych terapii w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym durwalumabu+tremelimumabu+CTH oraz komparatora głównego tj. niwolumabu+ipilimumabu+CTH a także komparatora dodatkowego: pembrolizumabu+CTH. W opracowaniach [30], [32] i [33] kwalifikowano pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia leczenia), natomiast w przeglądzie [31] – zarówno pacjentów wcześniej leczonych jak i nieleczonych (I lub dalsze linie leczenia). We wszystkich opracowaniach wyniki przedstawiono w populacji ogólnej, bez wyodrębnienia danych w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 <50%. Należy zaznaczyć, że z uwagi na datę ukazania się publikacji pełnotekstowej, wstępne wyniki badania POSEIDON (z abstraktu konferencyjnego) dla wnioskowanej interwencji uwzględniono jedynie w opracowaniu [30], natomiast w pozostałych przeglądach [31], [32] włączono jedynie dane z badania II fazy o akronimie BR34, dla wnioskowanej interwencji. Z kolei w przeglądzie [33] włączono zarówno wyniki badania POSEIDON (ale bez uwzględniania finalnych, najnowszych wyników z zakresu przeżycia całkowitego) jak i badania BR34.

Należy ponadto zaznaczyć, że w powyższych opracowaniach przeprowadzono porównania pośrednie bez dostosowania różnic w charakterystykach wyjściowych chorych, zatem ich wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 20. Zestawienie wyników ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, dla porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym/rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Referencja	Linia leczenia/ uwzględnione badanie dla wnioskowanej interwencji	Porównanie	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów				
Liu i wsp. 2023 [30]	I linia leczenia POSEIDON	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,72 [0,58; 0,91]	<0,05
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34		HR=0,74 [0,39; 1,40]	>0,05
Sheng i wsp. 2021 [32]	I linia leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	HR=1,80 [0,74; 4,41]	>0,05
Wenfan i wsp. 2023 [33]	I linia leczenia	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,7 [0,44; 1,12]	>0,05

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Linia leczenia/ uwzględnione badanie dla wnioskowanej interwencji	Porównanie	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p
	Badanie POSEIDON i BR34			
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,95 [0,47; 1,91]	>0,05
Sheng i wsp. 2021 [32]	I linia leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	HR=1,23 [0,46; 3,25]	>0,05
Wenfan i wsp. 2023 [33]	I linia leczenia Badanie POSEIDON i BR34	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,9 [0,5; 1,62]	>0,05
Przeżycie całkowite (OS) – populacja ogólna pacjentów				
Liu i wsp. 2023 [30]	I linia leczenia POSEIDON	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,79 [0,63; 1,00]	>0,05
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34		HR=0,73 [0,50; 1,09]	>0,05
Wenfan i wsp. 2023 [33]	I linia leczenia Badanie POSEIDON i BR34	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,8 [0,6; 1,08]	>0,05
Sheng i wsp. 2021 [32]	I linia leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	HR=1,37 [0,96; 1,95]	>0,05
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,80 [0,54; 12,0]	>0,05
Sheng i wsp. 2021 [32]	I linia leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	HR=1,28 [0,87; 1,82]	>0,05
Wenfan i wsp. 2023 [33]	I linia leczenia Badanie POSEIDON i BR34	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,92 [0,65; 1,29]	>0,05
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – populacja ogólna pacjentów				
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=1,86 [0,62; 5,71]	>0,05
Sheng i wsp. 2021 [32]	I linia leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	OR=0,57 [0,14; 2,28]	>0,05
Wenfan i wsp. 2023 [33]	I linia leczenia Badanie POSEIDON i BR34	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=1,7 [0,56; 5,15]	>0,05
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=1,17 [0,34; 3,95]	>0,05

Referencja	Linia leczenia/ uwzględnione badanie dla wnioskowanej interwencji	Porównanie	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p
Sheng i wsp. 2021 [32]	I linia leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	OR=0,88 [0,19; 4,11]	>0,05
Wenfan i wsp. 2023 [33]	I linia leczenia Badanie POSEIDON i BR34	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=1,03 [0,31; 3,47]	>0,05
Zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia – populacja ogólna pacjentów				
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=0,67 [0,01; 10,15]	>0,05
Sheng i wsp. 2021 [32]	I linia leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	OR=0,64 [0,28; 1,44]	>0,05
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=0,70 [0,01; 71,24]	>0,05
Sheng i wsp. 2021 [32]	I linia leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	OR=0,49 [0,22; 1,11]	>0,05
Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia – populacja ogólna pacjentów				
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	OR=0,60 [0,06; 5,44]	>0,05
		Durwalumab+tremelimumab+CTH Niwolumab+ipilimumab+CTH	OR=0,59 [0,06; 5,81]	>0,05
Działania niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia – populacja ogólna pacjentów				
Wenfan i wsp. 2023 [33]	I linia leczenia Badanie POSEIDON i BR34	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	OR=0,88 [0,44; 1,75]	>0,05
		Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	OR=0,91 [0,51; 1,61]	>0,05

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

Niezależnie od uwzględnionej w przeglądach linii leczenia zaawansowanego/rozszianego niedrobnokomórkowego raka płuca, wyniki zidentyfikowanych meta-analiz jednoznacznie wskazują, że w populacji pacjentów niewyselekcjonowanej pod względem stopnia ekspresji PD-L1, zastosowanie durwalumabu+tremelimumabu+CTH wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS) [30], [31], [32], [33];
- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) [31], [32], [33] – jedynie w opracowaniu [30] wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu+CTH;
- szanse na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie [31], [32], [33];
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia [31];
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3/4 stopniu nasilenia [31], [32];
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o ≥3 stopniu nasilenia [33].

Tabela 21. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem komparatorów: głównego oraz dodatkowego), w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) i ekspresją PD-L1 <1%.

Referencja	Linia leczenia/ uwzględnione badanie dla wnioskowanej interwencji	Porównanie	HR [95% CrI]	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS) – populacja pacjentów z PD-L1 <1%				
Li i wsp. 2023 [31]	I lub dalsze linie leczenia Badanie BR34	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,80 [0,38; 1,68]	>0,05
		Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,89 [0,41; 1,95]	>0,05
Wenfan i wsp. 2023 [33]	I linia leczenia Badanie POSEIDON i BR34	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,89 [0,35; 2,25]	>0,05
		Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,89 [0,32; 2,5]	>0,05

Również w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH, w zakresie przeżycia całkowitego [31], [33].

Podsumowując, dane przedstawione w ww. opracowaniach wtórnych wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji i komparatorów, w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym/rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

10. DYSKUSJA

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów (w porównaniu do innych nowotworów złośliwych) i **stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworu złośliwego w Polsce** [184], [186]. [186]. Jedną z przyczyn złego rokowania jest późne rozpoznanie, dlatego większość chorych nie kwalifikuje się do radykalnego leczenia chirurgicznego [190]. W przypadku nieoperacyjnego raka niedrobnokomórkowego 5-letnie przeżycie szacowane jest na zaledwie 3% [186]. Rokowanie uzależnione jest ponadto od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy [186], [190]. Około 80–90% przypadków raka płuca stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca i szacuje się, że u prawie połowy pacjentów w chwili rozpoznania występują przerzuty [187]-[189]. Wśród chorych z niedrobnokomórkowym rakiem w IV stopniu zaawansowania, tj. z odległymi przerzutami, mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a ponad dwuletnie przeżycia należą do rzadkości [186]. **Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami nie kwalifikują się do leczenia mającego na celu wyleczenie, takiego jak resekcja chirurgiczna [185]. Celem leczenia tych pacjentów jest zatem utrzymanie wydłużenia PFS i OS przy utrzymaniu dobrej jakości życia związanej za zdrowiem [190].**

Jakość życia pacjentów z rakiem płuca ulega zmianom w czasie, stąd istotne znaczenie ma przeprowadzenie jej oceny przed rozpoczęciem terapii, w czasie jej trwania i po jej zakończeniu. Chorzy na raka płuca doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia, wynikających zarówno z przebiegu choroby jak i będących konsekwencją stosowanego leczenia [184]. Dlatego też, z uwagi na liczne działania niepożądane niezbędne jest poszukiwanie i wdrażanie terapii, które charakteryzowałyby się dobrym profilem bezpieczeństwa, i nie wpływałyby negatywnie na jakość życia.

Wybór leczenia u pacjentów z rozsianym (IV stadium) niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest uzależniony od cech molekularnych nowotworu. U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1. Obecność tych zaburzeń jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR oraz ALK lub ROS. Mutacje EGFR i KRAS oraz ALK i ROS1 prawie zawsze wykluczają się wzajemnie. Jeżeli planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej (ICI), należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 w materiale tkankowym lub cytologicznym [185]. Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T,

proliferację i wytwarzanie cytokin [48]. Odkrycie szlaków immunologicznych punktów kontrolnych i późniejsze opracowanie odpowiednich inhibitorów w ciągu ostatniej dekady było rewolucyjnym przełomem w farmakoterapii raka. Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych zapoczątkowały nową erę terapii przeciwnowotworowej i znacznie poprawiły przeżywalność pacjentów chorych na raka [183].

Mając na uwadze niskie przeżycia chorych z rakiem płuca w Polsce, niezwykle ważne jest dalsze systematyczne wprowadzanie finansowania innowacyjnych technologii [184]. Przy doborze opcji leczenia choroby, oprócz charakterystycznych zaburzeń molekularnych, uwzględnia się także charakterystykę pacjenta, w tym jego stan sprawności, choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, zatem **niezwykle istotne jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych**. Dzięki umożliwieniu dostępu do szerszej gamy możliwych do zastosowania farmakoterapii, lekarz może dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie.

Populacja pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) stanowi około 30% populacji z NDRP i w chwili obecnej ma dostęp (dzięki refundacji) do aż 3 schematów leczenia, podczas gdy większość populacji z NDRP (70% chorych) to pacjenci z niską ekspresją PD-L1 <50%, w przypadku których w leczeniu I linii refundowane są jedynie dwa schematy leczenia: terapia skojarzona niwolumabem +ipilimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz terapia pembrolizumabem+ chemioterapią opartą na pochodnych platyny (oba w przypadku braku mutacji EGFR, rearanżacji ALK i ROS1). co ogranicza możliwość efektywnej indywidualizacji leczenia.

Tabela 22. Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce u pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji EGFR, ALK i ROS1, w zależności od stopnia ekspresji PD-L1 [195].

Status ekspresji PD-L1	Strategia terapeutyczna	Refundowany schemat leczenia
$\geq 50\%$	3 opcje immunoterapii w monoterapii	- pembrolizumab - atezolizumab - cemiplimab
<50%	Jedna opcja pojedynczej immunochemioterapii	Pembrolizumab + chemioterapia
	Jedna opcja podwójnej immunochemioterapii	Niwolumab+ipilimumab+chemioterapia

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem (produkt leczniczy Imjudo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego

rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu⁶, z ekspresją PD-L1 < 50%⁷, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie EGFR lub mutacji genu ALK (a także ROS1).

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie wnioskowanej interwencji w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.6 [179].

Omówienia jakości metodologicznej włączonych badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla wnioskowanej interwencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie POSEIDON [1]-[22], którego celem było porównanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, względem durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i względem samej chemioterapii opartej na pochodne platyny, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium zaawansowania. Pomimo, że w badaniu wnioskowaną interwencję porównano z komparatorem innym, niż zdefiniowany na etapie analizy problemu decyzyjnego, to należy zaznaczyć, że w momencie projektowania i przeprowadzenia badania POSEIDON, chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowiła standard terapeutyczny w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w zależności od histologii – z leczeniem podtrzymującym pemetreksedem lub bez) [199]. Ponadto badanie POSEIDON stanowiło podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, bez mutacji EGFR i ALK. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu POSEIDON [1]-[22] oceniono jako wysokie, z uwagi na otwarty charakter badania (tzn. brak zaślepienia lekarzy i pacjentów). Niemniej jednak należy zaznaczyć, że ocena głównych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie i progresją choroby/przeżyciem była przeprowadzona centralnie, niezależnie i w sposób zamaskowany, co wskazuje na jej wysoką wiarygodność. Brak zamaskowania potencjalnie może mieć jednakże wpływ na punkty końcowe raportowane przez pacjentów (jakość życia) czy ocenę bezpieczeństwa. Brak zamaskowania pacjentów i lekarzy wynikał z faktu, że utrzymanie zamaskowania byłoby trudne w sytuacji, gdy pacjenci stosowali jednocześnie różne schematy chemioterapii z/lub bez terapii podtrzymującej. Na uwagę zasługuje fakt, że nie jest to odosobniona sytuacja w badaniach dla inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, stosowanych w leczeniu raka płuca - w badaniu rejestracyjnym CheckMate 9LA [45] dla refundowanego komparatora – niwolumab+ipilimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych

⁶ lub III stadium zaawansowania, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)

⁷Tj. odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%.

platyny również nie zastosowano zamaskowania pacjentów i lekarzy, poza zamaskowaną, nienależną oceną punktów końcowych związanych z progresją choroby i przeżyciem.

Jakość metodologiczną zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniających wyniki powyższych badań dla wnioskowanej interwencji w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca oceniono jako [redacted], opracowania Liu i wsp. 2023 [30] oraz Sheng i wsp. 2021 [32], jako krytycznie niską dla przeglądu Wenfan i wsp. 2023 [33] a jako umiarkowaną dla przeglądu Li i wsp. 2023 [31].

Należy zaznaczyć, że zarówno w badaniach pierwotnych jak i opracowaniach wtórnych oceniano kluczowe punkty końcowe związane z analizowaną jednostką chorobową, takie jak: PFS, OS, odpowiedź na leczenie a także punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, w tym w przypadku badań pierwotnych – zdarzenia/działanie niepożądane o podłożu immunologicznym, które są typowe dla terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych.

Omówienie zgodności populacji i interwencji z badań uwzględnionych w analizie z wnioskowanymi

W badaniu POSEIDON [1]-[22] uczestniczyli pacjenci:

- dorośli, tj. w wieku ≥ 18 lat;
- z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium IV, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- bez mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK); jeśli pacjent miał histologię płaskonabłonkową lub wiadomo, że miał guza z mutacją KRAS, badanie EGFR i ALK nie było wymagane;
- niestosujący wcześniejszej chemioterapii lub innej terapii ogólnoustrojowej z powodu przerzutowego NDRP. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej adjuwantową, neoadjuwantową lub ostateczną chemioradioterapię zawierającą platynę z powodu zaawansowanej choroby, byli kwalifikowani do włączenia, pod warunkiem, że progresja nastąpiła >12 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii;
- ze znanym statusem ekspresji PD-L1 w komórkach guza, określonym na podstawie zwalidowanego testu;
- z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1;
- w stanie sprawności w skali ECOG 0-1;
- z właściwą funkcją narządów oraz szpiku.

Kryterium wykluczenia z badania były natomiast czynne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne oraz wystąpienie przerzutów do mózgu, a także niekontrolowane choroby współistniejące.

Zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego [179], wnioskowana interwencja miałyby zostać zastosowana u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV (stadium uogólnienia czyli rozsiewu), co jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem i populacją włączoną do badania POSEIDON, a także u pacjentów w stadium III, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia), co stanowi rozszerzenie zarejestrowanego wskazania [48], [55]. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w obowiązującym programie lekowym B.6 [195] jest to standardowe, ujednolicone kryterium kwalifikacji dla wszystkich immunoterapii stosowanych w zaawansowanym NDRP, gdyż w praktyce klinicznej w Polsce pacjenci ze stadium zaawansowania III i brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego są leczeni jak chorzy w stadium IV. Należy zaznaczyć, że analogiczna sytuacja pod względem zarejestrowanego vs refundowanego wskazania w zakresie stopnia zaawansowania dotyczy również immunoterapii refundowanych w Polsce, tj.:

- niwolumabu+ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią, który jest zarejestrowany tylko u pacjentów z przerzutowym NDRP (co odpowiada stadium IV) [180];
- pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, który jest zarejestrowany tylko u pacjentów z przerzutowym NDRP (co odpowiada stadium IV) [181];

co nie stanowiło przeciwwskazania do ich finansowania u pacjentów w stadium III rozwoju nowotworu, z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego.

Do badania POSEIDON [1]-[22] włączano pacjentów niezależnie od podtypu histologicznego raka jak również statusu ekspresji PD-L1, niemniej jednak randomizacja pacjentów do grup badanych i kontrolnej była przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na typ histologiczny jak również status ekspresji PD-L1 (<50% i ≥50%). Należy zaznaczyć, że uczestnicy z PD-L1 stanowili zdecydowaną większość (tj. około 70%) wszystkich uczestników badania, a kluczowe wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów, w tym we wnioskowanej subpopulacji chorych z PD-L1 <50%.

Zatem na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uwzględniona w badaniu POSEIDON odpowiada w wysokim stopniu wnioskowanej populacji pacjentów, zdefiniowanej w ramach proponowanego programu lekowego [179].

Podobnie, pacjenci rekrutowani do badania CCTG BR34 [23]-[28] odpowiadali populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego pod względem typu nowotworu, stadium zaawansowania, braku mutacji EGFR i ALK, stanu sprawności oraz linii leczenia. Podobnie jak w badaniu POSEIDON, do badania CCTG włączano pacjentów niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, niemniej jednak kluczowe wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów, w tym we wnioskowanej subpopulacji chorych z PD-L1 <50%.

Zatem na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uwzględniona w badaniu CCTG BR34 odpowiada wnioskowanej populacji pacjentów, zdefiniowanej w ramach proponowanego programu lekowego [179].

W przypadku badań dla komparatorów (tj. niwolumabu+ipilimumabu+CTH i pembrolizumabu+CTH) uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowaną interwencją, tj. CheckMate-9LA (CM-9LA) [45]-[46], KEYNOTE-189 (KN-189) [42]-[43], KEYNOTE-407 (KN-407) [39]-[40], kryteria kwalifikacji pacjentów do badań były zasadniczo zbieżne z programem lekowym, w którym te terapie są aktualnie refundowane [195]. Należy jednakże zaznaczyć, że w badaniach tych zaprezentowano co prawda wyniki w subpopulacji pacjentów z PD-L1 <50%, niemniej jednak jedynie w rozbiciu na subpopulacje z ekspresją PD-L1 <1% i 1-49%, co stanowi pewne ograniczenie.

Niemniej jednak na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentów uwzględniona w badaniach dla komparatorów, wykorzystanych w porównaniach pośrednich, odpowiada wnioskowanej populacji pacjentów, zdefiniowanej w ramach proponowanego i aktualnie obowiązującego programu lekowego [179], [195].

Biorąc pod uwagę, że schemat leczenia podwójną immunoterapią, tj. niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, podobnie jak wnioskowana interwencja, zawiera przeciwciała skierowane przeciwko PD-L1 oraz przeciwciało skierowane przeciwko CTLA-4, to będzie on stanowił główny komparator dla politerapii uwzględniającej durwalumab +tremelimumab +chemioterapię opartą na pochodnych platyny (z największym prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną interwencję). Z kolei schematy zawierające pojedynczą immunoterapię, tj. pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny a także pembrolizumab w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną, będą stanowiły dodatkowe komparatory, gdyż będą z mniejszym prawdopodobieństwem zastępowane przez wnioskowaną interwencję w przypadku jej refundacji. Immunochemioterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu w aktualnie refundowanym zakresie wskazań jest finansowana od stycznia 2021, natomiast podwójna immunochemioterapia z wykorzystaniem niwolumabu i ipilimumabu od stycznia 2023, więc do momentu objęcia finansowaniem wnioskowanego wskazania dla durwalumabu+tremelimumabu+CTH dojdzie już do ustabilizowania się podziału rynku pomiędzy tymi dwoma strategiami terapeutycznymi: pojedynczą immunochemioterapię i podwójną immunochemioterapię. Schemat z pembrolizumabem stanowi zatem tylko i wyłącznie komparator pomocniczy ze względu na zbieżność kryteriów włączenia, a nie ze względu na bycie realną alternatywę dla wnioskowanej interwencji.

Zarówno w badaniu POSEIDON jak i CCTG BR34 durwalumab stosowany był w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Stosowano następujący schemat leczenia: durwalumab 1500 mg IV + tremelimumab 75 mg + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co

4 tygodnie, do czasu progresji z jedną dodatkową dawką tremelimumabu po chemioterapii w 16 tygodniu (6 cyklu; 5 dawka leku). Rozpatrując chemioterapię, w badaniu POSEIDON chorzy byli leczeni według jednego z następujących schematów chemioterapii (4-6 cykli) w zależności od typu histologicznego raka:

- rak niepłaskonabłonkowy: pemetreksed 500 mg/m² powierzchni ciała (pc). z karboplatiną AUC 5 - 6 lub cisplatiną 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie. O ile nie było przeciwwskazań w opinii badacza, można było podać pemetreksed w leczeniu podtrzymującym;
- rak płaskonabłonkowy: gemcytabina 1 000 lub 1 250 mg/m² pc. w 1. i 8. dniu z cisplatiną 75 mg/m² pc. lub karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie;
- rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP: nab-paklitaksel 100 mg/m² pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie;

zatem każdy zastosowany schemat farmakoterapii był oparty na pochodnej platyny (cisplatinie lub karboplatinie) [1], [48].

W związku z powyższym stwierdzono zgodność interwencji w ww. badaniach z założeniami proponowanego programu lekowego [179] i charakterystyką produktów leczniczych Imfinzi® [48] i Imjudo® [55].

W przypadku badań dla komparatorów (głównego komparatora tj. niwolumabu+ipilimumabu+CTH i dodatkowego komparatora: pembrolizumabu+CTH) uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowaną interwencją: CheckMate-9LA (CM-9LA) [45]-[46], KEYNOTE-189 (KN-189) [42]-[43], KEYNOTE-407 (KN-407) [39]-[40] sposób dawkowania poszczególnych interwencji był zgodny z obowiązującym programem lekowym B.6 [195] i indywidualnymi ChPL dla pembrolizumabu [181], niwolumabu [180] i ipilimumabu [182].

W związku z powyższym zgodność komparatorów w ww. badaniach z przyjętymi założeniami jest wysoka.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest bardzo wysokie, ze względu na bardzo wysoką reprezentatywność populacji jak i wysoką reprezentatywność interwencji oraz komparatorów.

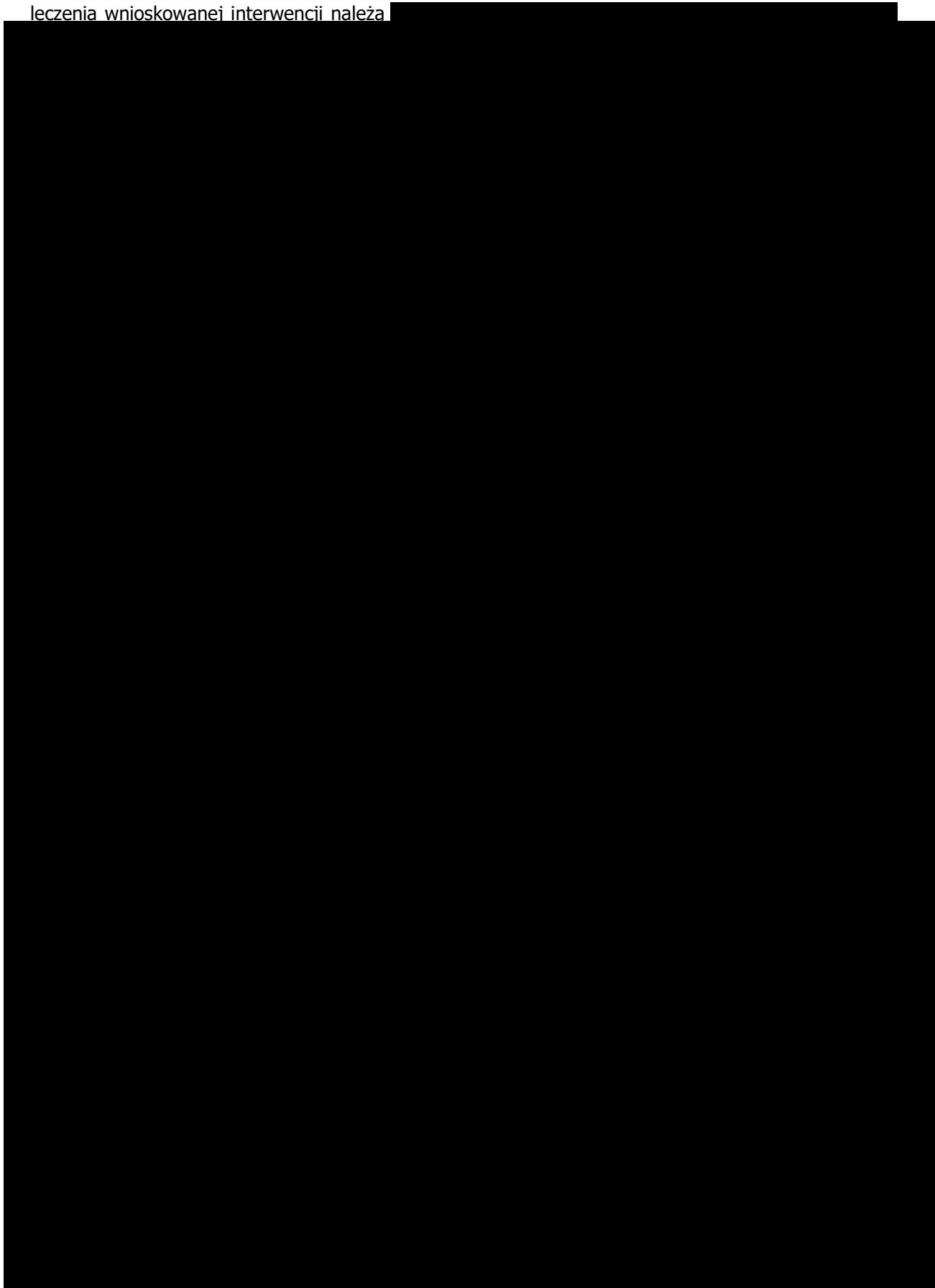
Omówienie kluczowych wyników i wniosków z analizy klinicznej

W badaniu POSEIDON [1]-[22] wykazano istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) po zastosowaniu leczenia durwalumabem + tremelimumabem + chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą

na pochodnych platyny (CTH), w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez względu na status ekspresji PD-L1 jak również w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%. **Niemniej jednak w badaniu POSEIDON wnioskowaną interwencję porównywano z nieodpowiednim komparatorem (opcją aktualnie niestosowaną we wnioskowanym wskazaniu w Polsce), tj. samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny.**

Otrzymane w badaniu wyniki posłużyły jednakże do przeprowadzenia porównań pośrednich z alternatywami terapeutycznymi we wnioskowanej populacji, a w szczególności względem komparatora głównego - podwójnej immunochemioterapii, tj. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią oraz komparatora dodatkowego – pojedynczej immunochemioterapii (pembrolizumab+CTH), ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny względem ww. komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym/rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zarówno w populacji ogólnej, niewyselekcjonowanej ze względu na status ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych jak i w subpopulacji stanowiącej przedmiot wniosku, tj. z PD-L1 <50%. Brak badań z bezpośrednim porównaniem wnioskowanej interwencji względem komparatorów stanowi zatem ograniczenie analizy klinicznej.

Na podstawie analizy wyników badania POSEIDON określono, że do istotnych modyfikatorów efektów leczenia wnioskowanej interwencji należa



Wyniki pozostałych zidentyfikowanych opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi [30]-[33], niezależnie od uwzględnionej w przeglądach linii leczenia zaawansowanego/rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca potwierdzają brak różnic w zakresie skuteczności klinicznej i w ogólnym profilu bezpieczeństwa w populacji ogólnej, niewyselekcjonowanej pod względem statusu PD-L1, pomimo, że w opracowaniach [30], [31], [32] uwzględniono cząstkowe wyniki badania POSEIDON lub jedynie wyniki badania o niższej wiarygodności CCTG BR34 [23]-[28]. Również w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH, w zakresie przeżycia całkowitego [31], [33].

Za zasadnością refundacji rozpatrywanej interwencji przemawia fakt, że jest wymieniana jako jedna z zalecanych opcji do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez najnowsze międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej: *European Society of Medical Oncology (ESMO) 2023 [200]*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024 [201]* oraz *American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023 [202]*.

Podsumowując, wyniki badania POSEIDON oraz wyniki analiz porównawczych z komparatorami wskazują, że stosowanie terapii skojarzonej durwalumabem+tremelimumabem+standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny stanowi ważną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK, i jednocześnie z ekspresją PD-L1 <50%.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

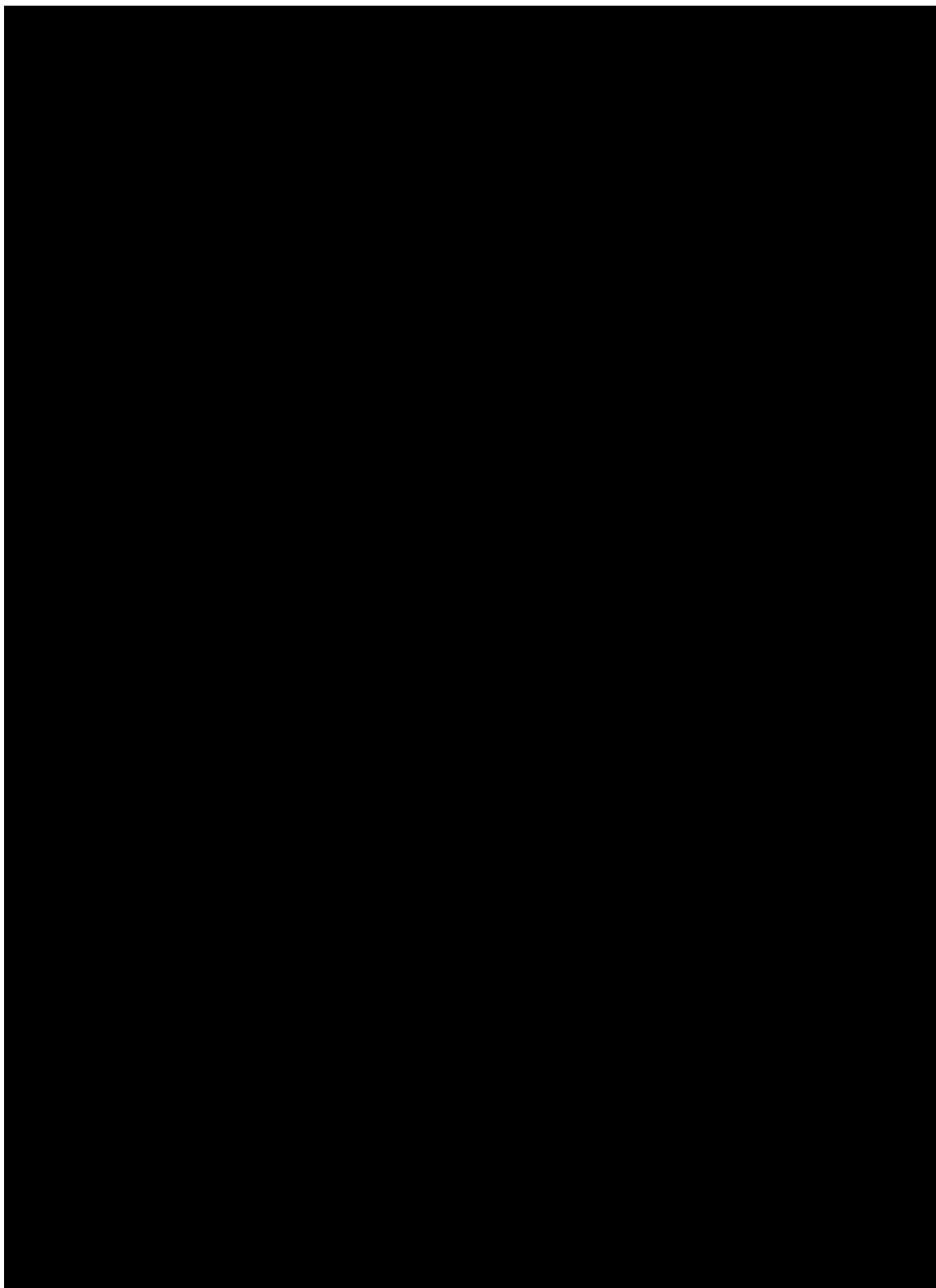
Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

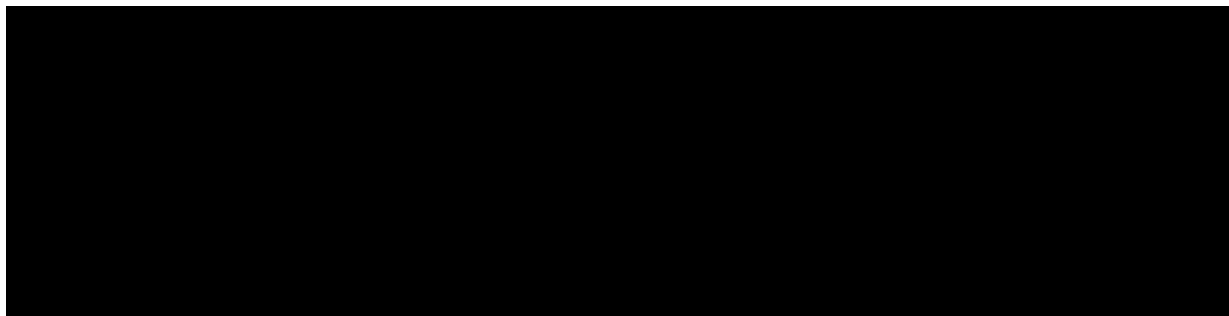
Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak dostępnych badań pierwotnych uwzględniających porównanie durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii względem komparatorów, w analizowanej populacji, co wynika z faktu, że w momencie przeprowadzenia badania rejestracyjnego POSEIDON immunochemioterapia nie stanowiła standardu terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu; należy zaznaczyć, że w badaniu CheckMate 9LA [45]-[47] dla głównego komparatora – niwolumabu+ipilimumabu+CTH również dokonano porównania względem samej CTH;
- brak dostępnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględniających zastosowanie durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii w analizowanej populacji, co wynika z relatywnie niedawnej rejestracji wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Ograniczenia badania POSEIDON [1]-[22]:

- badanie otwarte, niemniej jednak ocena punktów końcowych związanych z przeżyciem była przeprowadzana centralnie, niezależnie i w zamaskowany sposób;
- do badania kwalifikowano pacjentów nienależnie od statusu ekspresji PD-L1, niemniej jednak przedstawiono wyniki w subpopulacji z PD-L1 <50%, która stanowiła zdecydowaną większość pacjentów zrekrutowanych do badania (około 70%; ponadto randomizacja w badaniu była przeprowadzona ze stratyfikacją między innymi ze względu na status ekspresji PD-L1);
- najnowsze wyniki z zakresu przeżycia całkowitego, jak również większość wyników w subpopulacji z PD-L1, zostały opisane na podstawie nieopublikowanego raportu z badania klinicznego, dostarczonego przez Zamawiającego;
- w badaniu wnioskowaną interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem, tzn. chemioterapią opartą na pochodnych platyny; niemniej jednak badanie to stanowiło podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc; ponadto w momencie przeprowadzenia badania chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowiła standardowe postępowanie terapeutyczne;
- wyniki z zakresu bezpieczeństwa oraz jakości życia związanej ze zdrowiem przedstawiono jedynie w populacji ogólnej pacjentów, nienależnie od statusu ekspresji PD-L1.





Ograniczenia opracowań (badań) wtórnych

- Liu i wsp. 2023 [30] – w przeglądzie uwzględniono jedynie wstępne wyniki badania POSEIDON dla wnioskowanej interwencji, opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (tylko w populacji ogólnej pacjentów); nie przedstawiono rankogramów SUCRA dla wszystkich ocenianych interwencji – skupiono się tylko na najskuteczniejszych, ponadto z nieznanych przyczyn nie przedstawiono wyników porównania z niwolumabem+ipilimumabem+CTH pomimo, że badanie dla tej interwencji było włączone, i uwzględnione w porównaniu z CTH; brak wyodrębnienia wyników w subpopulacji z PD-L1 <50%;
- Li i wsp. 2023 [31] – w opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki badania II fazy BR34 dla wnioskowanej interwencji; ponadto włączano badania niezależnie od linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca; brak wyodrębnienia wyników w subpopulacji z PD-L1 <50%;
- Sheng i wsp. 2021 [32] - w opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki badania II fazy BR34 dla wnioskowanej interwencji; brak wyodrębnienia wyników w subpopulacji z PD-L1 <50%;
- Wenfan i wsp. 2023 [33] - brak wyodrębnienia wyników w subpopulacji z PD-L1 <50%, wyniki liczbowe analizy SUCRA omówiono jedynie dla najskuteczniejszych interwencji, w przypadku pozostałych - wyniki przedstawiono jedynie w postaci wykresów.
- porównania pośrednie przeprowadzone w ww. opracowaniach były przeprowadzone bez skorygowania różnic w charakterystykach wyjściowych populacji pomiędzy badaniami.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią wiąże się z istotnymi korzyściami klinicznymi w postaci wyższej szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby i finalnie wydłużeniem przeżycia całkowitego, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK, i jednocześnie z ekspresją PD-L1 <50%. Zatem wnioskowana interwencja stanowi ważną opcję terapeutyczną w rozpatrywanej populacji chorych.

III. Najczęstsze działania niepożądane notowane w czasie terapii wnioskowaną interwencją to: niedokrwistość, nudności, neutropenia, zmęczenie, wysypka, małopłytkowość i biegunka. Zastosowanie durwalumabu+ tremelimumabu+standardowej chemioterapii, pomimo zwiększenia ryzyka wystąpienia niektórych indywidualnych zdarzeń niepożądanych (np. ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii czy zdarzeń o podłożu immunologicznym) względem samej chemioterapii, wiąże się z brakiem negatywnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem, i jednocześnie istotnie wydłuża czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego, poznawczego jak również zwiększa szansę na poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poprawę nasilenia bólu, nudności/wymiotów, zaparć.

IV. Ogólny profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej durwalumabem, tremelimumabem i standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest porównywalny z komparatorem głównym, tj. terapią skojarzoną niwolumabem+ipilimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz komparatorem dodatkowym – pembrolizumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK, niewyselekcjonowanej ze względu na status ekspresji PD-L1.

Podsumowując, refundacja analizowanej interwencji umożliwi więc pacjentom dostęp do kolejnej opcji terapeutycznej w leczeniu I linii, i pozwoli odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z zaawansowanym/rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 <50%.

13. BIBLIOGRAFIA

Badania pierwotne włączone

Badanie RCT III fazy POSEIDON

- [1] Johnson MJ, Cho BC, Luft A i wsp. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1213-1227.
- [2] Garon EB, Cho BC, Luft A i wsp. Patient-reported outcomes with durvalumab, with or without tremelimumab, plus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer (POSEIDON). *Lung Cancer.* 2023 Dec; 186:107422.
- [3] Zhijian He J, Duval V, auslin P i wsp. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis for the CTLA-4 Inhibitor Tremelimumab in Metastatic NSCLC Patients in the Phase III POSEIDON Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Dec;114(6):1375-1386.
- [4] Autoren Griesinger F, Johnson M, Cho B i wsp. Durvalumab (D) +/- Tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic (m) NSCLC: overall survival (OS) update from POSEIDON after median follow-up (mFU) of approximately 4 years (y). *Pneumologie (Stuttgart, Germany),* **2023**, 77, S7.
- [5] Cho BC, Diaz Perez I, Lowery C i wsp. P2.06-05 Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy in 1L Metastatic NSCLC: characterisation of patients with PFS ≥12 months in POSEIDON. *Journal of thoracic oncology,* **2023**, 18(11), S318-S319
- [6] Cho BC, Luft A, Alatorre Alexander JA i wsp. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic (m) NSCLC: overall survival (OS) update from POSEIDON after median follow-up (mFU) of approximately 4 years (y). *Annals of oncology,* **2022**, 33, S1569-S1570.
- [7] Cho BC, Reinmuth N, Luft A i wsp. Durvalumab (D) +/- tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in first-line (1L) metastatic (m) NSCLC: AE management in POSEIDON. *Journal of clinical oncology,* **2022**, 40(16). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9035
- [8] Garon EB, Cho BC, Luft A i wsp. SMO Patient reported outcomes (PROs) with 1L durvalumab (D), with or without tremelimumab (T), plus chemotherapy (CT) in metastatic (m) NSCLC: Results from POSEIDON. *Annals of Oncology* 2022 33 Supplement 2 (S29-S30)
- [9] Garon EB, Cho BC, Luft A i wsp. EP08.01-027 Durvalumab (D) ± Tremelimumab (T) + Chemotherapy (CT) in 1L Metastatic NSCLC: outcomes by Tumour PD-L1 Expression in POSEIDON. *Journal of thoracic oncology,* **2022**, 17(9), S349-S350.
- [10] Johnson M, Cho BC Luft A i wsp. PL02.01 Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy as First-line Treatment for mNSCLC: results from the Phase 3 POSEIDON Study. *Journal of thoracic oncology,* **2021**, 16(10), S844.
- [11] Johnson M, Cho BC, Luft A i wsp. LBA59 Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic (m) NSCLC: overall survival (OS) update from POSEIDON after median follow-up (mFU) of approximately 4 years (y). *Annals of oncology,* **2022**, 33, S1424-S1425.
- [12] Kern J, Johnson ML, Chul Cho B i wsp. Durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy as first-line treatment for mNSCLC: results from the Phase 3 POSEIDON study. *Oncology research and treatment,* **2022**, 45, 145.
- [13] Mok T, Johnson M, Garon E i wsp. Poseidon: a phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy vs chemotherapy alone in metastatic NSCLC. *Journal of thoracic oncology,* **2017**, 12(11), S1975
- [14] Peters S, Cho BC, Luft A i wsp. OA15.04 Association Between KRAS/STK11/KEAP1 Mutations and Outcomes in POSEIDON: durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy in mNSCLC. *Journal of thoracic oncology,* **2022**, 17(9), S39-S41
- [15] Peters S, Cho BC, Luft A i wsp. LBA3 Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in first-line (1L) metastatic NSCLC (mNSCLC): 5-year (y) overall survival (OS) update from the POSEIDON study. *Immuno-Oncology and Technology* 2023 20 Supplement Article Number 100693. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-immuno-oncology-congress/durvalumab-d-tremelimumab-t-chemotherapy-ct-in-first-line-metastatic-m-nsclc-5-year-overall-survival-os-update-from-the-poseidon-study>
- [16] Peters S, Madison H, Oliner K i wsp. Tremelimumab (T) + durvalumab (D) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic NSCLC: outcomes by blood tumor mutational burden (bTMB) in POSEIDON. *Cancer research,* **2023**, 83(8).

- [17] Reinmuth N, Cho BC, Hussein M i wsp. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in first-line metastatic NSCLC (mNSCLC): pharmacokinetics (PK) and anti-drug antibody (ADA) data from the phase III POSEIDON trial. *Annals of oncology*, **2021**, 32, S1449. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04713-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04713-X/fulltext)
- [18] Reinmuth N, Cho BC, Luft A i wsp. 12MO Patterns of response in metastatic (m) NSCLC after 2 and 4 cycles of chemotherapy (CT), alone or with durvalumab (D) ± tremelimumab (T), in the phase III POSEIDON study. *Journal of thoracic oncology*, **2023**, 18(4), S44-S46.
- [19] Thomas M, Grohe C, Eberhardt W i wsp. POSEIDON: a phase 3 study of first-line Durvalumab ± Tremelimumab + chemotherapy vs chemotherapy alone in metastatic NSCLC. *Oncology research and treatment*, **2018**, 41, 295.

[21] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03164616>

[22] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000920-81/GB>

Badanie II fazy CCTG BR34: durwalumab+tremelimumab+CTH vs durwalumab+tremelimumab – sa wyniki w subpopulacji z PD-L1 <50 (w suplemencie do głównej publikacji)

- [23] Leigh NB, Laurie SA, Goss GD i wsp. CCTG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2022 Mar;17(3):434-445.
- [24] Leigh NB, Laurie SA, Goss GD i wsp. CCTG BR.34: a randomized trial of durvalumab and tremelimumab +/-platinum-based chemotherapy in patients with metastatic (Stage IV) squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of clinical oncology*, **2020**, 38(15). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9502
- [25] Leitzel K, Ali SM, Ding K i wsp. Effect of bone metastasis on outcomes in the CCTG BR.34 phase II randomized trial of dual immune checkpoint inhibitor (ICI) treatment with or without chemotherapy in high-risk, stage IVA/B NSCLC. *Journal of clinical oncology*, **2022**, 40(16)
- [26] Kulkarni S, Laurie S, Goss G i wsp. BR-34- Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab +/- Platinum Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous or Non-Squamous NSCLC. *Journal of thoracic oncology*, **2018**, 13(10), S480-S481
- [27] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03057106>
- [28] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004213-24/IT>

Badania w toku:

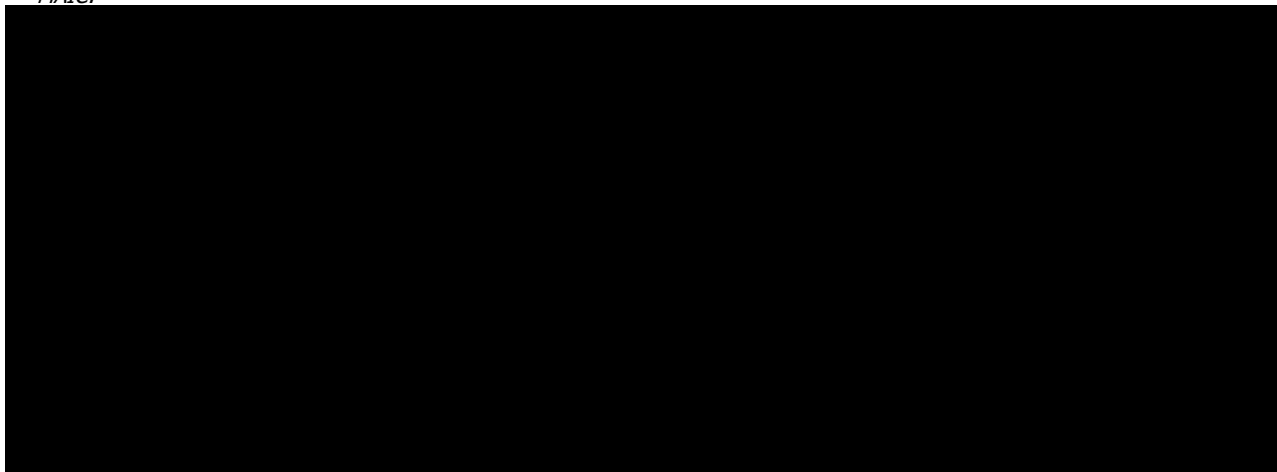
- [29] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008093> A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy of Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Non-Squamous Histology Who Have Mutations and/or Co-mutations in STK11, KEAP1, or KRAS (TRITON)

Opracowania wtórne włączone

- [30] Liu T, Wu S, Fang W i wsp. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Apr 18;18(4): e0283719.
- [31] Li Y, Liang X, Li H, Chen X. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2023 Sep 20; 136(18): 2156–2165.
- [32] Sheng L, Gao J, Xu Q i wsp. Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2021; 13.

- [33] Wenfan F, Manman X, Xingyuan S, i wsp. Comparison of the profiles of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC lacking driver gene mutations: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2023 Oct 11;14:20406223231189224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10568994/pdf/10.1177_20406223231189224.pdf

MAIC:



- [38] Johal S, Miranda M, Sarbajna T i wsp. MATCHING-ADJUSTED INDIRECT TREATMENT COMPARISON OF TREMELIMUMAB + DURVALUMAB + CHEMOTHERAPY VS PEMBROLIZUMAB + CHEMOTHERAPY AND NIVOLUMAB + IPILIMUMAB + CHEMOTHERAPY FOR FIRST-LINE METASTATIC NSCLC. *Journal for immunotherapy of cancer*, **2022**, 10, A607.
https://jitc.bmj.com/content/10/Suppl_2/A608

Kluczowe referencje do badań dla komparatorów włączone do MAIC:

- [39] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, i wsp. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051.
- [40] Novello S, Kowalski DM, Luft A, i wsp. 5-year update from KEYNOTE-407: pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S448-S554..
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01990>
- [41] Novello S, Kowalski DM, Luft A i wsp. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):1999-2006.
- [42] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, i wsp. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092.
- [43] Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G i wsp. KEYNOTE-189 5-year update: first-line pembrolizumab + pemetrexed and platinum vs placebo + pemetrexed and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S448-S554. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)02952-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02952-0/fulltext)
- [44] Garassino MC, Gadgeel S, Peranza G i wsp. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 10;41(11):1992-1998.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10082311/>
- [45] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M i wsp. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:198-211.
- [46] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M i wsp. First-line nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of chemotherapy vs chemotherapy alone (4 cycles) in patients with metastatic non-small cell lung cancer: 3-year update from CheckMate-9LA. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2022, June 3-7, Chicago.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9026
- [47] Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M i wsp. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA

randomized trial. J Immunother Cancer. 2024 Feb 12;12(2):e008189.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10862253/>

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

[48] ChPL Imfinzi https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf

[49] Streszczenie EPAR https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/imfinzi-epar-medicine-overview_pl.pdf

[50] Plan Zarządzania Ryzykiem https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/imfinzi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

[51] FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761069s033lbl.pdf

[52] https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-24-27-october-2022-prac-meeting_en.pdf

[53] https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-10-13-january-2022-prac_en.pdf

[54] https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_en.pdf

[55] ChPL Imjudo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_pl.pdf

[56] Streszczenie EPAR Imjudo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/imjudo-epar-medicine-overview_pl.pdf

Badania pierwotne wykluczone

Nieodpowiednia populacja – nieodpowiednia linia leczenia, pacjenci z nawrotem lub opornością na leczenie PD-L1

[57] Garon E, Spira AI, Goldberg SBI i wsp. Brief Report: Safety and Antitumor Activity of Durvalumab Plus Tremelimumab in Programmed Cell Death-(Ligand)1-Monotherapy Pretreated, Advanced NSCLC: Results from a Phase 1b Clinical Trial. J Thorac Oncol. 2023 Aug;18(8):1094-1102.

Rodzaj opracowania wtórnego z wynikami badania POSEIDON – nieodpowiedni język publikacji – niemiecki, brak wyników, które nie byłyby uwzględnione we włączonych referencjach angielskich

[58] Rawluk J, Johnson ML, Cho BC i wsp. Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy als Erstlinientherapie für das metastasierte NSCLC: ergebnisse der Phase 3 POSEIDON Studie. Oncology research and treatment, **2022**, 45, 102.

Nieodpowiednia interwencja - brak stosowania durwalumabu+tremelimumabu z chemioterapią, ale przed chemioradioterapią, brak danych na temat statusu PD-L1

[59] Smeenk MM, van Diessen JNA, Boellaard TN i wsp. MA16.03 Tremelimumab plus Durvalumab Prior to Chemoradiotherapy in Unresectable Locally Advanced NSCLC, the Induction Trial. Journal of Thoracic Oncology 2023 18:11 Supplement (S157).

Brak danych na temat statusu PD-L1, brak danych czy jednocześnie stosowana chemioterapia – opisy pojedynczych przypadków

[60] Verma S, Shirley K, Bassil C. Using steroids in acute interstitial nephritis secondary to immune checkpoint inhibitors. Journal of the American Society of Nephrology 2017 28 (404-).

[61] Liu YW, Huang YJ, Tsai WC. Speckle-tracking layer-specific analysis of longitudinal myocardial deformation in detection of immunotherapy-related cardiotoxicity. European Heart Journal Cardiovascular Imaging 2019 20 Supplement 1 (i755-)

[62] Carrera W, Baartman BJ, Kosmorsky G. A Case Report of Drug-Induced Myopathy Involving Extraocular Muscles after Combination Therapy with Tremelimumab and Durvalumab for Non-Small Cell Lung Cancer. Neuroophthalmology. 2017 Mar 15;41(3):140-143.

Badanie fazy 1b IND.266 – nieodpowiednie dawkowanie durwalumabu u większości pacjentów (15 mg/kg co 3 tygodnie), brak danych na temat statusu ekspresji PD-L1, część pacjentów była wcześniej leczona w zależności od referencji, część miała mutacje EGFR, brak wyodrębnienia danych dla populacji z NSCLC i PD-L1<50% leczonych durwalumabem+tremelimumabem + chemioterapią

[63] Juergens R, Hao D, Laurie S i wsp. Durvalumab ± tremelimumab with platinum-doublets in non-small cell lung cancer: Canadian cancer trials group study IND.226. Oncology 2017 12:11 Supplement 2 (S1839-)

- [64] Hao D, Juergens R, Laurie S i wsp. A Canadian cancer trials group phase IB study of durvalumab with or without tremelimumab + standard platinum-doublet chemotherapy in patients with advanced, incurable solid malignancies (IND.226). *European journal of cancer*, **2016**, 69, S95.
- [65] Juergens RA, Hao D, Ellis PM i wsp. A phase IB study of durvalumab with or without tremelimumab and platinum-doublet chemotherapy in advanced solid tumours: Canadian Cancer Trials Group Study IND226. *Lung Cancer*. 2020 May; 143:1-11.
- [66] Juergens R, Ellis P, Tu D i wsp. Platinum Doublet + Durvalumab +/- Tremelimumab in Patients with Advanced NSCLC: a CCTG Phase IB Study - IND.226. *Journal of thoracic oncology*, **2019**, 14(10), S291-S292
- [67] Juergens R, Hao D, Laurie S i wsp. Cisplatin/pemetrexed + durvalumab +/-tremelimumab in pts with advanced non-squamous NSCLC: A ctg phase ib study-ind.226. *Journal of Thoracic Oncology* 2017 12:1 Supplement 1 (S392-S393)
- [68] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02537418>
- Nieodpowiednia populacja/interwencja – stosowanie jednocześnie z radioterapią (lub tuż po)*
- [69] Bassetti MF, Morris BA, Sethakorn N i wsp. Combining Dual Checkpoint Immunotherapy with Ablative Radiation to All Sites of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Toxicity and Efficacy Results of a Phase 1b Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023 Dec 8: S0360-3016(23)08166-X.
- [70] Kievit H, Muntinghe-Wagenaar MB, Hijmering-Kappelle LBM i wsp. Safety and tolerability of stereotactic radiotherapy combined with durvalumab with or without tremelimumab in advanced non-small cell lung cancer, the phase I SICI trial. *Lung Cancer*. 2023:178:96-102.
- Nieodpowiednia interwencja – dawkowanie i terapie towarzyszące*
- [71] Dickhoff C, Senan S, Schneiders FL i wsp. 119TiP Dual-immunotherapy and short-course medium-dose radiotherapy, followed by surgery for tumor microenvironment modification in early-stage NSCLC: The DIRECT-trial. *Annals of Oncology* 2021 32 Supplement 7 (S1427-).
- Brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej populacji*
- [72] Callahan MK, Odunsi K, Sznol M i wsp. Phase 1 study to evaluate the safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab, DUR) + tremelimumab (TRE) in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15 Supplement 1
- Brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej i interwencji*
- [73] Redman MW, Papadimitrakopoulou VA, Minichiello K i wsp. Biomarker-driven therapies for previously treated squamous non-small-cell lung cancer (Lung-MAP SWOG S1400): a biomarker-driven master protocol. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1589-1601.
- [74] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02154490>
- Brak zastosowania wnioskowanej interwencji*
- [75] <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03975114> MILES
- [76] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001664-37/IT> MILES
- Nieodpowiednia populacja – linia leczenia*
- [77] Schoenfeld JD, Giobbie-Hurder A, Ranasinghe S I wsp. Durvalumab plus tremelimumab alone or in combination with low-dose or hypofractionated radiotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer refractory to previous PD(L)-1 therapy: an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2):279-291.
- [78] Leigh NB, Redman MW, Rizvi N i wsp. Phase II study of durvalumab plus tremelimumab as therapy for patients with previously treated anti-PD-1/PD-L1 resistant stage IV squamous cell lung cancer (Lung-MAP substudy S1400F, NCT03373760). *J Immunother Cancer*. 2021 Aug;9(8): e002973.
- [79] Kim M, Keam B, Ock CY i wsp. Phase II study of durvalumab and tremelimumab in pulmonary sarcomatoid carcinoma: KCSG-LU16-07. *Thorac Cancer*. 2020 Dec;11(12):3482-3489.
- [80] Planchard D, Reinmuth N, Orlov S i wsp. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020 May;31(5):609-618.
- [81] Planchard D, Shtivelband M, Levy BP i wsp. A phase III study of medi4736 (M) an anti-pd-l1 antibody ± tremelimumab (T), vs standard of care (SOC), in patients with advanced NSCLC (arctic). *Journal of Thoracic Oncology* 2015 10:9 SUPPL. 2 (S429-)
- [82] <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352948>

[83] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000338-46/DE>

Nieodpowiednia populacja – różne nowotwory, w tym rak płuc, ale pacjenci wcześniej leczeni systemowo, z progresją po standardowej terapii

[84] Capdevila J, Hernando J, Teule A i wsp. Durvalumab plus tremelimumab for the treatment of advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic and lung origin. *Nat Commun.* 2023 May 23;14(1):2973.

Nieodpowiednia populacja – pacjenci wcześniej leczeni ≥3 liniami leczenia, brak zastosowania chemioterapii wraz z durwalumabem+tremelimumabem, dawkowanie durwalumabu i tremelimumabu tylko częściowo zgodne z ChPL, badanie I fazy

[85] Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft J i wsp. A Phase 1b study to evaluate the safety and antitumor activity of MEDI4736 in combination with tremelimumab in patients with advanced NSCLC. *European Journal of Cancer* 2015 51 SUPPL. 3 (S627-).

[86] Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A i wsp. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):299-308.

[87] Karakunnel JJ. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of oncology*, **2016**, 27, vii85.

[88] Tatipalli M, Song X, Pak M i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MEDI4736, a fully human anti-programmed death ligand 1 (PD-L1) monoclonal antibody, in combination with tremelimumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15 SUPPL. 1

[89] Antonia SJ, Goldberg SB, Balmanoukian AS i wsp. Phase 1b study of MEDI4736, a programmed cell death ligand-1 (PD-L1) antibody, in combination with tremelimumab, a cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) antibody, in patients (pts) with advanced NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15 SUPPL. 1.

[90] Brahmer J, Balmanoukian A, Goldberg S i wsp. Development of MEDI4736, an anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) antibody, as monotherapy or in combination with other therapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2014 2 SUPPL. 3.

[91] Antonia SJ, Goldberg S, Balmanoukian A i wsp. A Phase I Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Medi4736, an Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1(Pd-L1) Antibody, in Combination with Tremelimumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). *Annals of Oncology* 2014 25 Supplement 4 (iv466-)

[92] Pinder MC, Rizvi NA, Goldberg SB i wsp. A phase 1b open-label study to evaluate the safety and tolerability of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in combination with tremelimumab in subjects with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15 SUPPL. 1.

[93] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02000947>

[94] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003715-38/BE>

Badanie RCT Neptun – nieodpowiednia interwencja – durwalumab+tremelimumab vs chemioterapia oparta na pochodnych platyny (w grupie durwalumab + tremelimumab nie stosowano chemioterapii; dodatkowo dawkowanie częściowo niezgodne z zarejestrowanym)

[95] de Castro G, Rizvi NA, Schmid P i wsp. NEPTUNE: Phase 3 Study of First-Line Durvalumab Plus Tremelimumab in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2023 Jan;18(1):106-119.

[96] Mok T, Schmid P, De Castro G i wsp. First-line durvalumab plus tremelimumab vs platinum-based chemotherapy for advanced/metastatic NSCLC: phase 3 NEPTUNE Study. *Journal of thoracic oncology*, **2017**, 12(1), S1084.

[97] Cheng Y, Zhou Q, Han B i wsp. NEPTUNE China cohort: First line durvalumab plus tremelimumab in Chinese patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2023 Apr;178:87-95.

[98] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02542293>

[99] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002197-21/BG>

Badanie w toku – withdrawn (przerwane)

[100] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03319316> EDURA CT 2017-001827-39

Badanie RCT MYSTIC – nieodpowiednia interwencja – durwalumab + tremelimumab stosowane bez chemioterapii (dodatkowo dawkowanie częściowo zgodne z ChPL)

[101] Dey A, Austin M, Kluger HM i wsp. Association between immune-mediated adverse events and efficacy in metastatic non-small-cell lung cancer patients treated with durvalumab and tremelimumab. *Front Immunol.* 2022 Nov 3:13:1026964.

- [102] Garon EB, Chul Cho B, Reinmuth N i wsp. Patient-Reported Outcomes with Durvalumab with or Without Tremelimumab Versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (MYSTIC). Clin Lung Cancer. 2021 Jul;22(4):301-312.e8.
- [103] Seggewiss-Bernhardt R, Dey A i wsp. Association between immune-mediated adverse events and survival in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with durvalumab and tremelimumab. Oncology research and treatment, **2021**, 44(SUPPL 2), 174.
- [104] Si H, Kuziora M, Quinn KJ i wsp. A Blood-based Assay for Assessment of Tumor Mutational Burden in First-line Metastatic NSCLC Treatment: Results from the MYSTIC Study. Clin Cancer Res. 2021 Mar 15;27(6):1631-1640.
- [105] Rizvi NA, Chul Cho B, Reinmuth N i wsp. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 May 1;6(5):661-674.
- [106] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02453282>
- [107] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001279-39/NL>
- Opis przypadku pacjenta z badania MYSTIC
Pacjent z badania MYSTIC - nieodpowiednia interwencja – durwalumab + tremelimumab stosowane bez chemioterapii (dodatkowo dawkowanie częściowo zgodne z ChPL)
- [108] Sabini E, Sframeli A, Marinò M. A case of drug-induced Graves' Orbitopathy after combination therapy with Tremelimumab and Durvalumab. J Endocrinol Invest. 2018 Jul;41(7):877-878.
Brak wyodrębnienia danych dla durwalumabu+tremelimumabu
- [109] Huang S, Bai X, Fang T i wsp. Gastrointestinal toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis leveraging VigiBase, the WHO Adverse Drug Reaction Database. J Zhejiang Univ Sci B. 2021 Feb 15;22(2):156-164
- [110] Mikami T, Liaw B, Asada M i wsp. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database. J Neurooncol. 2021 Mar;152(1):135-144.
Brak wyników dla skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu – wyniki w ogólnej populacji chorych
- [111] Kyung Kim H, Hwa Heo M, Sang Lee H i wsp. Comparison of RECIST to immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. Cancer Chemother Pharmacol. 2017 Sep;80(3):591-598.
Opis trzech przypadków – w jednym pacjent stosował durwalumab+tremelimumab, ale brak danych o dawkowaniu
- [112] Fouchard M, Jantzen H, Quere G i wsp. Three cases of immune cholangitis related to anti-programmed cell death and programmed cell death ligand agents for the treatment of non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2019 Jul; 115:107-110.
Nieodpowiednia populacja – rak nawrotowy płuc, opis przypadku
- [113] John S, Antonia SJ, Rose TA i wsp. Progressive hypoventilation due to mixed CD8+ and CD4+ lymphocytic polymyositis following tremelimumab - durvalumab treatment. J Immunother Cancer. 2017 Jul 18;5(1):54.
Nieodpowiednia populacja – rak nawrotowy
- [114] Pakkala S, Higgins K, Chen Z i wsp. Durvalumab and tremelimumab with or without stereotactic body radiation therapy in relapsed small cell lung cancer: a randomized phase II study. Journal for immunotherapy of cancer, **2020**, 8(2).
Brak danych na temat dawkowania durwalumabu i tremelimumabu, brak danych na temat statusu PD-L1 – opis przypadku
- [115] Fontecilla NM, Khanna T, Bayan CA i wsp. Bullous Pemphigoid Associated with a New Combination Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. J Drugs Dermatol. 2019 Jan 1;18(1):103-104.
Badanie CASPIAN – nieodpowiednia populacja – drobnokomórkowy rak płuca
- [116] Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y i wsp. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The lancet. Oncology, **2021**, 22(1), 51-65
- [117] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043872>
- Brak wnioskowanej populacji
- [118] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658214>

Opracowania wtórne wykluczone

Nieodpowiednia populacja SCLC (drobnokomórkowy rak płuca)

- [119] Zhu Y, Liu K, Zhu H i wsp. Comparative efficacy and safety of novel immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trial. *Ther Adv Med Oncol*. 2023 Oct 14;15:17588359231206147.
- [120] Zhang T, Li W, Diwu D i wsp. Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Jun 26;14:1197044.
- [121] Du J, Wang X, Fan L i wsp. Effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors for patients with extensive-stage small cell lung carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon*. 2023 Mar 23;9(4): e14794.

Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym

- [122] Altaf R, Jadoon SS, Muhammad SA i wsp. Recent advances in immune checkpoint inhibitors for non-small lung cancer treatment. *Front Oncol*. 2022; 12: 1014156.
- [123] Probing Mutant KRAS, STK11, KEAP1 in NSCLC. *Cancer Discov*. 2022 Oct 5;12(10):2226.
- [124] Spagnolo P, Chaudhuri N, Bernardinello N i wsp. Pulmonary adverse events following immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Pulm Med*. 2022 Sep 1;28(5):391-398.
- [125] Sanaei MJ, Pourbagheri-Sigaroodi A, Kaveh V i wsp. Recent advances in immune checkpoint therapy in non-small cell lung cancer and opportunities for nanoparticle-based therapy. *Eur J Pharmacol*. 2021 Oct 15;909:174404.
- [126] Esposito G, Palumbo G, Carillio G i wsp. Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 4;12(9):2522.
- [127] Wu Z, Man S, Sun R i wsp. Recent advances and challenges of immune checkpoint inhibitors in immunotherapy of non-small cell lung cancer. *Int Immunopharmacol*. 2020 Aug; 85:106613.
- [128] Murakami S. Durvalumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019 Dec;19(12):1009-1016.
- [129] Spagnuolo A, Gridelli C. Combining immunotherapies to treat non-small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Jul;13(7):621-634.
- [130] Corrales L, Scilla K, Caglevic C i wsp. Immunotherapy in Lung Cancer: A New Age in Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2018:995:65-95.
- [131] Muñoz-Unceta N, Burgueño I, Jiménez E, Paz-Ares L. Durvalumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Oct 11;10:1758835918804151.
- [132] Mezquita L, Planchard D. Durvalumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Aug;12(8):627-639.
- [133] Araghi M, Mannani R, Heidarnajad maleki A i wsp. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer Cell International* 2023 23:1 Article Number 162.

Brak uwzględnienia wnioskowanej interwencji

- [134] Guven DC, Sahin TK, Kilickap S. The Efficacy and Safety of Neoadjuvant Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers* 2024 16:1 Article Number 156.
- [135] Song P, Zhang D, Cui Z i wsp. Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. *Thorac Cancer*. 2020 Sep;11(9):2406-2430.

PSy, ale brak uwzględnienia badań dla wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu

- [136] Liu T, Ding S, Dang J i wsp. First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease* 2019 11:7 (2899-2912).
- [137] Yang F, Wang Y, Tang L i wsp. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology* 2022 12 Article Number 955440.
- [138] Li F, Zhai S, Lv Z i wsp. Effect of histology on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology* 2022 12 Article Number 968517.
- [139] Shen X, Huang S, Xiao H i wsp. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 plus CTLA-4 antibodies ± other therapies in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2023 30:1 (3-8).

- [140] Zhang Y, Huang C, Li S i wsp. Influence of treatment-related lymphopenia on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in lung cancer: a meta-analysis. *Frontiers in Oncology* 2023 13 Article Number 1287555.
Brak uwzględniania badań dla wnioskowanej interwencji, w rozpatrywanym wskazaniu
- [141] Di Molfetta S, Feola T, Fanciulli G i wsp. Immune Checkpoint Blockade in Lung Carcinoids with Aggressive Behaviour: One More Arrow in Our Quiver? *J Clin Med.* 2022 Feb 16;11(4):1019.
- [142] Si X, Song P, Ni J i wsp. Management of immune checkpoint inhibitor-related adverse events: A review of case reports. *Thorac Cancer.* 2020 Mar;11(3):498-504.
- [143] Trontzas IP, Vathiotis IA, Kyriakoulis KG i wsp. Takotsubo Cardiomyopathy in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Summary of Included Cases. *Cancers* 2023 15:9 Article Number 2637
- [144] Kanbay M, Copur S, Siriopol D i wsp. The association between acute kidney injury and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Kidney Journal* 2023 16:5 (817-826).
- [145] Zotova L. Immune Checkpoint Inhibitors-Related Myocarditis: A Review of Reported Clinical Cases. *Diagnostics* 2023 13:7 Article Number 1243.
- [146] Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS i wsp. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. *Cancers* 2022 14:21 Article Number 5205.
PS, brak uwzględniania badań dla wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu
- [147] Shen X, Huang S, Xiao H i wsp. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 plus CTLA-4 antibodies ± other therapies in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm.* 2023 Jan;30(1):3-8.
- [148] Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R i wsp. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4. Art. No.: CD013257. DOI: 10.1002/14651858.CD013257.pub3.
- [149] Fukuda N, Horita N, Katakura S i wsp. The best regimens for chemo-naïve incurable non-squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1, tumor proportion score 1–49%: a network meta-analysis. *Translational Lung Cancer Research* 2021 10:8 (3550-3566).
- [150] Herbst R, Jassem J, Abogunrin S i wsp. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 676732.
- [151] Niu Z, Guo S, Cao J i wsp. Immune checkpoint inhibitors for treatment of small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine* 2021 9:8 Article Number 705.
- [152] Yu X, Zhang X, Yao T i wsp. Fatal Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine* 2021 8 Article Number 627089.
- [153] Zhang Y, Yao Q, Pan Y i wsp. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors versus Anti-PD-1/PD-L1 Combined with Other Therapies for Tumors: A Systematic Review. *Cancers* 2023 15:3 Article Number 682.
- [154] Xiang Z, Li J, Zhang Z i wsp. Comprehensive Evaluation of Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4 and Their Combined Immunotherapy in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2022 13 Article Number 883655.
- [155] Chai Y, Wu X, Bai H i wsp. Combined Immunotherapy with Chemotherapy versus Bevacizumab with Chemotherapy in First-Line Treatment of Driver-Gene-Negative Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2022 11:6 Article Number 1655.
- [156] Tian Y, Zhang C, Dang Q i wsp. Risk of Rash in PD-1 or PD-L1-Related Cancer Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oncology* 2022 2022 Article Number 4976032.
- [157] Iafolla MAJ, Juergens RA. Update on programmed death-1 and programmed death-ligand 1 inhibition in the treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Frontiers in Oncology* 2017 7:APR Article Number 67.
- [158] Liu Z, Xu T, Chang P i wsp. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors with or without radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2023 14 Article Number 1064227.

- [159] Zou D, Wang X, Sun Y i wsp. Arthralgia adverse events due to immune-checkpoint inhibitors for lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology* 2023 13 Article Number 1258287.
- [160] Rijavec E, Genova C, Biello F i wsp. Current state of the art and future perspectives with immunotherapy in the management of small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Nov;15(11):1427-1435.
- Brak wyodrębnienia wyników dla durwalumabu+tremelimumabu w rozpatrywanym wskazaniu*
- [161] Horita N. Tumor Response, Disease Control, and Progression-Free Survival as Surrogate Endpoints in Trials Evaluating Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Study- and Patient-Level Analyses. *Cancers* 2023 15:1 Article Number 185.
- [162] Lemiale V, Meert AP, Vincent F i wsp. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care.* 2019 Feb 1;9(1):25.
- [163] Jacques JP, Valadares LP, Moura AC i wsp. Frequency and clinical characteristics of hypophysitis and hypopituitarism in patients undergoing immunotherapy – A systematic review. *Frontiers in Endocrinology* 2023 14 Article Number 1091185.
- PS, włączone badanie POSEIDON ale brak wyników porównania z komparatorami - badanie POSEIDON uwzględnione w meta-analizie, ale wszystkie wyniki podane zbiorczo dla ICI vs CTH*
- [164] Alifu M, Tao M, Chen X i wsp. Checkpoint inhibitors as dual immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Frontiers in Oncology* 2023 13 Article Number 1146905.
- PS, ale nieodpowiednia populacja (pacjenci z PD-L1 ≥50%), włączone badanie Br34 ale brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej interwencji, w meta-analizie wyniki podane zbiorczo dla ICI dublet+CTH*
- [165] Kim JH, Jeong SY, Lee JJ i wsp. A Bayesian Network Meta-Analysis of First-Line Treatments for Non-Small Cell Lung Cancer with High Programmed Death Ligand-1 Expression. *Journal of Clinical Medicine* 2022 11:6 Article Number 1492.
- Brak uwzględnienia badań dla wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu; tylko abstrakt*
- [166] Karna R, Deliwala S, Ramgopal B i wsp. Gastrointestinal adverse effects of combined checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 16; abstr e14591) <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/212599>

Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [167] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologiei-medycznych/> (luty 2024)
- [168] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [169] 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (luty 2024)
- [170] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [171] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [172] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [173] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [174] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.

- [175] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [176] Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o.
- [177] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [178] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. 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. <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>. (czerwiec 2021).
- [179] Propozycja zmodyfikowanego programu lekowego B.6 uwzględniającego zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.
- [180] ChpL Opdivo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210421151269/anx_151269_pl.pdf
- [181] ChPL Keytruda https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
- [182] ChPL Yervoy https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201105149623/anx_149623_pl.pdf
- [183] Yin Q, Wu L, Han L i wsp. immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol.* 2023; 14: 1167975. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10247998/>
- [184] Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych. Rak płuca 2021 – leczenia farmakologiczne. Warszawa, czerwiec 2021. <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>.
- [185] Krzakowski M, Jassem J [red.] Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. [w] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 - aktualizacja 17.05.2019. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/63212/47594. (marzec 2024).
- [186] Gajewski P [red.]. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna* 2020.
- [187] National Institute of Health. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
- [188] Cancer Research UK. Early Diagnosis Data Hub. <https://crukancerintelligence.shinyapps.io/EarlyDiagnosis/>.
- [189] Hendriks L, Kerr K, Menis J, i wsp. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2023.
- [190] Osowiecka K, Rucińska M, Kaźarnowicz A, Nawrocki S. Przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych napromienianiem w latach 2003–2006 w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2015; 65(1), 14–22. https://journals.viamedica.pl/nowodwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2015.0003/28485
- [191] Grzywnowicz M, Giannopoulos K. Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematologica Polonica* 2012; 43 (2a): 132–145
- [192] Chmielik E, Paul J, Simek J. Znaczenie ekspresji PD-1/PD-L1 w nowotworach. *Onkologia po Dyplomie*, 2017, 03 <https://podyplomie.pl/onkologia/27307,znaczenie-ekspresji-pd-1-pd-l1-w-nowotworach>
- [193] Piórek A, Zaborowska-Szmit M. Atezolizumab — PD-L1 inhibitor in non-small-cell lung cancer [Atezolizumab — inhibitor PD-L1 w niedrobnokomórkowym raku płuca]. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 211–215.
- [194] Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health.* 2019; 85(1): 8, 1-16.
- [195] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (kwiecień 2024)
- [196] Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/> (luty 2024).
- [197] Tepmetko (tepotynib). Opracowanie analityczne. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/28_Tepmetko_reoptr.pdf

- [198] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/137/AWA/2023_03_30_OT_AWA_Lumykras_raport_dokreslone_REOPTR.pdf
- [199] Krzakowski M, Jassem J [red.] Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, 2022 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf
- [200] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J i wsp. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2023, 34(4): 358-376.
- [201] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2024 — February 9, 2024
- [202] ASCO Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3 <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.23.02746>
- [203] <https://www.termedia.pl/mz/Czy-na-podstawie-porownan-posrednich-mozna-wnioskowac-o-skuteczności-terapii-w-rdzeniowym-zaniku-miesni-SMA-,51731.html>

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań pierwotnych i opracowań wtórnych do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.....	20
Tabela 2. Podsumowanie wyboru komparatorów dla terapii skojarzonej durwalumabem, tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny we wnioskowanym wskazaniu [195],	35
Tabela 3. Sposób refundacji komparatorów dla wnioskowanej interwencji, na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na kwiecień 2024) [195].....	37
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania durwalumabu (produktu leczniczego Imfinzi®), stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%.....	40
Tabela 5. Opis metodyki badania POSEIDON [1]-[22]......	45
Tabela 6. Metodyka przeglądu systematycznego Amaris 2023 [34]......	50
Tabela 7. Zestawienie badań włączonych do przeglądu systematycznego Amaris 2023 [34]. Kolorem zielonym oznaczono badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów, uwzględnione w porównaniu MAIC.	51
Tabela 8. Zestawienie danych na temat chemioterapii stosowanej w badaniach uwzględnionych w MAIC [34], [35]-[37].....	52
Tabela 9. Podsumowanie metodologii przeprowadzonego MAIC z uwzględnieniem TEM [35].....	55
Tabela 10. Zestawienie dostępnych danych z zakresu PFS i OS dla interwencji wnioskowanej i komparatorów, z uwzględnieniem subpopulacji wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1 [37]......	56
Tabela 11. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego z badań dla interwencji wnioskowanej (przed i po ważeniu) i komparatorów, z uwzględnieniem subpopulacji wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1 [37].	57
Tabela 12. Porównanie efektywnej wielkości próby (ESS) przed ważeniem (dopasowaniem) i po dopasowaniu, w badaniu dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [37]......	57
Tabela 13. Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem komparatorów z zakresu PFS i OS, w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od stopnia ekspresji PD-L1 [37]......	60
Tabela 14. Porównanie ekspozycji na chemioterapię w grupach kontrolnych pomiędzy badaniami dla interwencji wnioskowanej i komparatorów, uwzględnionych w porównaniu pośrednim [36]......	63
Tabela 15. Zestawienie punktów odcięcia zbierania danych z zakresu bezpieczeństwa i długości okresów obserwacji z badań dla interwencji wnioskowanej i komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim [36].	64
Tabela 16. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem komparatorów, w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 [36].	64
Tabela 17. Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem komparatorów z zakresu PFS i OS, w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od stopnia ekspresji PD-L1 [37]......	67
Tabela 18. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem komparatorów, w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 [36].	68
Tabela 19. Zestawienie skuteczności klinicznej durwalumabu+tremelimumabu+CTH w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i PD-L1 <50% z badania CCTG BR34 oraz badania POSEIDON.....	70
Tabela 20. Zestawienie wyników ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, dla porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym/rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	73
Tabela 21. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem komparatorów: głównego oraz dodatkowego), w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) i ekspresją PD-L1 <1%.	76

Tabela 22. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią, w analizowanym wskazaniu.	110
Tabela 23. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla durwalumab stosowanego w skojarzeniu w tremelimumabem i chemioterapią, w analizowanym wskazaniu: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> (1.03.2024 roku).....	111
Tabela 24. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 1.03.2024 roku).	113
Tabela 25. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	117
Tabela 26. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%.	120
Tabela 27. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania POSEIDON [1]-[22] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1]).	130
Tabela 28. Ekspozycja na przydzielone leczenie w populacji ogólnej pacjentów, włączonej do badania POSEIDON [1]-[22] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1], [10]); dane zebrane do 12 marca 2021 roku.....	131
Tabela 29. Ekspozycja na kolejne terapie przeciwnowotworowe, po zakończeniu przedzielonego w ramach badania leczenia, w populacji ogólnej pacjentów, włączonej do badania POSEIDON [1]-[22]; dane zebrane do 12 marca 2021 roku [1] oraz sierpnia 2023 roku [20].	132
Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania CCTG BR34 [23]-[28] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [23]).	133
Tabela 31. Ekspozycja na kolejne terapie przeciwnowotworowe, po zakończeniu przydzielonego w ramach badania leczenia, w populacji ogólnej pacjentów, włączonej do badania CCTG BR34 [23]-[28] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [23]) – dane zbierane do grudnia 2019 roku.	134
Tabela 32. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).....	135
Tabela 33. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% – przeżycie całkowite (OS).....	137
Tabela 34. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% – odpowiedź na leczenie.....	139
Tabela 35. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% – czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2).....	140
Tabela 36. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).....	142
Tabela 37. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej i płaskonabłonkowej – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).....	144
Tabela 38. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – przeżycie całkowite (OS).....	145
Tabela 39. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej i płaskonabłonkowej – przeżycie całkowite (OS).	149
Tabela 40. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – przeżycie całkowite (OS).	150
Tabela 41. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od mutacji w komórkach guza – przeżycie całkowite (OS).	152
Tabela 42. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – odpowiedź na leczenie.....	155

Tabela 43. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	156
Tabela 44. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od typu histologicznego nowotworu – odpowiedź na leczenie.	156
Tabela 45. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od typu histologicznego nowotworu – czas trwania odpowiedzi na leczenie.	157
Tabela 46. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2).....	158
Tabela 47. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – analiza eksploracyjna wyników leczenia pacjentów uzyskujących długoterminowe korzyści kliniczne (data odcięcia zbierania danych: 12 marca 2021 roku dla przeżycia całkowitego, dla pozostałych: 19 lipca 2019 roku) [5].....	160
Tabela 48. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) [1], [10], [12], [21].....	166
Tabela 49. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 24 sierpnia 2023 roku) [20].	168
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, odnotowane u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup, zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem odnotowane u ≥20% pacjentów w którejkolwiek z grup, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane u ≥2% pacjentów w którejkolwiek z grup [1], [7].	169
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) - poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ^b [1], [7].....	172
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) - poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym – mediana czasu do wystąpienia, dni (zakres) [7].....	175
Tabela 53. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – ocena immunogenności [17].....	176
Tabela 54. Analiza wyników i wniosków z dodatkowego badania dla durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześniej nieleczonych.	177
Tabela 55. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH vs durwalumabu+tremelimumabu, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w subpopulacjach z PD-L1 <50%.	178
Tabela 56. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH vs durwalumabu+tremelimumabu, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	179
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH vs durwalumabu+tremelimumabu, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (data odcięcia zbierania danych: grudzień 2019) [23], [27].	183
Tabela 58. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla oceny przeżycia całkowitego w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Amaris 2023 [34].....	186
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odniesieniu do TEM (modyfikatorów efektów leczenia) z badania POSEIDON przez i po ważeniu, oraz badania CheckMate-9LA [35].	187
Tabela 60. Wyniki z zakresu PFS i OS z badania POSEIDON przed i po dopasowaniu populacji względem badania CheckMate-9LA [35].	188
Tabela 61. Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH z zakresu PFS i OS, w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [35].	188

Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odniesieniu do TEM (modyfikatorów efektów leczenia) z badania POSEIDON przez i po ważeniu, oraz badania KEYNOTE-189 i CheckMate-9LA [rak o histologii niepłaskonabłonkowej] [35]..... 189

Tabela 63. Wyniki z zakresu PFS i OS z badania POSEIDON przed i po dopasowaniu populacji względem badania CheckMate-9LA i KEYNOTE-189 w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym [35]. 190

Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odniesieniu do TEM (modyfikatorów efektów leczenia) z badania POSEIDON przez i po ważeniu, oraz badania KEYNOTE-407 i CheckMate-9LA [rak o histologii płaskonabłonkowej] [35]. 191

Tabela 66. Wyniki z zakresu PFS i OS z badania POSEIDON przed i po dopasowaniu populacji względem badania CheckMate-9LA i KEYNOTE-407 w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym [35]..... 191

Tabela 69. Różnice pomiędzy badaniami dla interwencji wnioskowanej i komparatorów pod względem cech uznanych za modyfikatory efektu leczenia (TEM) [38]..... 194

Tabela 70. Efektywna wielkość próby (ESS) po dopasowaniu próby z badania POSEIDON do populacji z badań dla komparatorów [38]..... 194

Tabela 72. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, dotyczących zastosowania durwalumabu +tremelimumabu + chemioterapii w leczeniu I linii pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca..... 196

Tabela 73. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [30]. 196

Tabela 74. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [31]. 198

Tabela 75. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1 [31]. 202

Tabela 76. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [32]. 203

Tabela 77. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [33]. 206

Tabela 78. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapia w leczeniu I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. 210

Tabela 79. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® (durwalumabem). 217

Tabela 80. Wyciągi z zaleceń PRAC dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii durwalumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Imfinzi®. 238

Tabela 81. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem [55]..... 240

Tabela 82. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie POSEIDON [1]-[22]. 257

Tabela 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie CCTG BR34 [23]-[28]..... 257

Tabela 84. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	259
Tabela 85. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	262
Tabela 86. Klasyfikacja doniesień naukowych*.....	265
Tabela 87. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [168].....	265
Tabela 88. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[178].....	266
Tabela 89. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	268

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc.....	115
--	-----

Spis wykresów

Wykres 1. Wykresy przedstawiające wyniki porównania pośredniego durwalumabu+ tremelimumabu+chemioterapii (D+T+CTH) względem komparatora głównego - niwolumabu+ipilimumabu+chemioterapii (N+I+CTH), w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od ekspresji PD-L1, przed i po dopasowaniu populacji [37].....	58
Wykres 2. Wykresy przedstawiające wyniki porównania pośredniego durwalumabu+ tremelimumabu+chemioterapii (D+T+CTH) względem komparatora dodatkowego - pembrolizumabu+chemioterapii (P+CTH), w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym, niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, w zależności od ekspresji PD-L1, przed i po dopasowaniu populacji [37].....	58
Wykres 3. Wykresy przedstawiające wyniki porównania pośredniego durwalumabu+ tremelimumabu+chemioterapii (D+T+CTH) względem komparatora dodatkowego - pembrolizumabu+chemioterapii (P+CTH), w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym, płaskonabłonkowym rakiem płuca, w zależności od ekspresji PD-L1, przed i po dopasowaniu populacji [37].....	59
Wykres 4. Wykresy przedstawiające wyniki porównania pośredniego durwalumabu+ tremelimumabu+chemioterapii względem komparatora głównego – niwolumabu+ipilimumabu+chemioterapii, w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*histologia mieszana płaskonabłonkowa+ niepłaskonabłonkowa) [36].....	65
Wykres 5. Wykresy przedstawiające wyniki porównania pośredniego durwalumabu+ tremelimumabu+chemioterapii względem komparatora dodatkowego - pembrolizumabu+chemioterapii, w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym, płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym rakiem płuca [36].....	66
Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby lub zgonu (PFS) w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50%, leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: lipiec 2019 roku, analiza BICR [20].	136
Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50%, leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 12 marca 2021 roku [20].	138
Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50%, leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 24 sierpnia 2023 roku [20].	138
Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ocenie BICR (centralnej, niezależnej zamaskowanej ocenie) w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50%, leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: lipiec 2019 roku [20].....	140

Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50%, leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: lipiec 2019 roku [20].	141
Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby lub zgonu (PFS) w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 24 lipca 2019 roku [1].	142
Wykres 12. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 24 lipca 2019 roku [1].	143
Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 12 marca 2021 roku [1].	146
Wykres 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 24 sierpnia 2023 roku [20].	146
Wykres 15. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 12 marca 2021 roku [1].	147
Wykres 16. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL), funkcjonowania i objawów w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem +tremelimumabem +chemioterapią opartą na pochodnych platyny względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13 - Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) [2], [8], [21].	164
Wykres 17. Odsetek pacjentów z poprawą ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL), funkcjonowania i objawów w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem +tremelimumabem +chemioterapią opartą na pochodnych platyny względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13 - Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) [2].	165
Wykres 18. Analiza A - przeżycia całkowitego (OS) oraz B - przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CHEMO) względem durwalumabu+tremelimumabu (DT). Data odcięcia zbierania danych: grudzień 2019 roku [23].	182

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie EGFR) lub mutacji genu ALK.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono rodzaju linii leczenia jak i statusu ekspresji PD-L1, a badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Aby umożliwić przeprowadzenie jak najszerszego wyszukiwania i o możliwie największej czułości zdecydowano o niestosowaniu ograniczeń wyszukiwania co do rodzaju komparatora. Podczas wyszukiwania zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem punktów końcowych.

Tabela 23. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią, w analizowanym wskazaniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>((lung OR pulmonary OR lungs) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms)) OR (non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR mNSCLC OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas OR non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma OR non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana: – durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi®)+ tremelimumab+CTH*	<i>(Durvalumab OR Imfinzi OR MEDI4736 OR MEDI-4736) AND (tremelimumab OR Imjudo OR ticilimumab OR CP 675 OR CP675 cpd CP-675 OR CP-675206 OR CP675206 OR CP 675206)</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – niwolumab+ipilimumab+CTH; - pembrolizumab+CTH	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka - opracowania (badania) wtórne i badania pierwotne	<i>baza Embase: humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim W przeszukiwanych bazach, z uwagi na niewielką liczbę wyników nie stosowano filtrów odnoszących się do opracowań wtórnych i badań pierwotnych.</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

*nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do CTH, badania odpowiadające temu założeniu wyodrębniano na etapie selekcji na podstawie analizy pełnych tekstów.

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 24. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla durwalumab stosowanego w skojarzeniu w tremelimumabem i chemioterapią, w analizowanym wskazaniu: PubMed, Embase oraz Cochrane (1.03.2024 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Populacja				
#1	<i>lung OR pulmonary OR lungs^{1,2,3}</i>	1 649 951	2 630 830	131 067
#2	<i>cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR neoplasms^{1,2,3}</i>	5 151 475	6 152 610	258 112
#3	<i>non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR mNSCLC OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas^{1,3} 'non small' AND cell AND lung AND cancer OR (non AND small AND cell AND lung AND cancer) OR ('non small cell' AND lung AND cancer) OR (nonsmall AND cell AND lung AND cancer) OR nslc OR mnsclc OR ('non small' AND cell AND lung AND carcinoma) OR ('non small' AND cell AND lung AND carcinomas)²</i>	119 973		18 140
#4	<i>non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas OR non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma^{1,3} non AND small AND cell AND lung AND carcinoma OR (non AND small AND cell AND lung AND carcinomas) OR ('non small cell' AND lung AND carcinoma) OR ('non small cell' AND lung AND carcinomas) OR (non AND small AND cell AND bronchial AND cancer) OR (non AND small AND cell AND bronchial AND carcinoma)²</i>	90 319	61 426	17 009
#5	<i>non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma^{1,3} non AND small AND cell AND pulmonary AND cancer OR (non AND small AND cell AND pulmonary AND carcinoma) OR (lung AND adenocarcinoma)²</i>	149 955	132 901	3 953
#6	#1 AND #2	505 392	828 219	37 216

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	508 727	836 780	37 754
Interwencja				
#8	<i>Durvalumab OR Imfinzi OR MEDI4736 OR MEDI-4736^{1,3}</i> <i>durvalumab OR imfinzi OR medi4736 OR 'medi 4736'²</i>	1 773	11 730	1 234
#9	<i>tremelimumab OR Imjudo^{1,2,3}</i>	574	1 232	447
#10	<i>ticilimumab OR CP 675 OR CP675 OR cpd CP-675 OR CP-675206 OR CP675206 OR CP 675206^{1,3}</i> <i>ticilimumab OR (cp AND 675) OR cp675 OR (cpd AND 'cp 675')</i> <i>OR 'cp 675206' OR cp675206 OR (cp AND 675206)²</i>	580	4 888	116
#11	#9 OR #10	580	4 991	548
#12	#8 AND #11	331	3 271	404
Interwencja + populacja – szerokie wyszukiwania				
#13	#7 AND #12	108	1 386	176
#14	#5 [*]	105	577	-

baza Cochrane: Word variations have been searched.

*humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

[^]języki: English, Polish

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne POSEIDON [1]-[22], w którym porównywano zastosowanie durwalumabu w terapii skojarzonej z tremelimumabem i chemioterapią, względem chemioterapii, w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society for Medical Oncology*, a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 25. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 1.03.2024 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	3
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	18
Health Canada (HC)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	5
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	21
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	9
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>Durvalumab</i>	3
	#2	<i>durwalumab</i>	
	#3	<i>Imfinzi</i>	0
	#4	<i>tremelimumab</i>	
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>durvalumab AND tremelimumab AND non small cell lung cancer</i>	111
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>durvalumab AND tremelimumab AND non small cell lung cancer</i>	21
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>durvalumab AND tremelimumab AND non small cell lung cancer</i>	11
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab AND lung</i>	134
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	<i>Durvalumab AND tremelimumab AND lung</i>	38

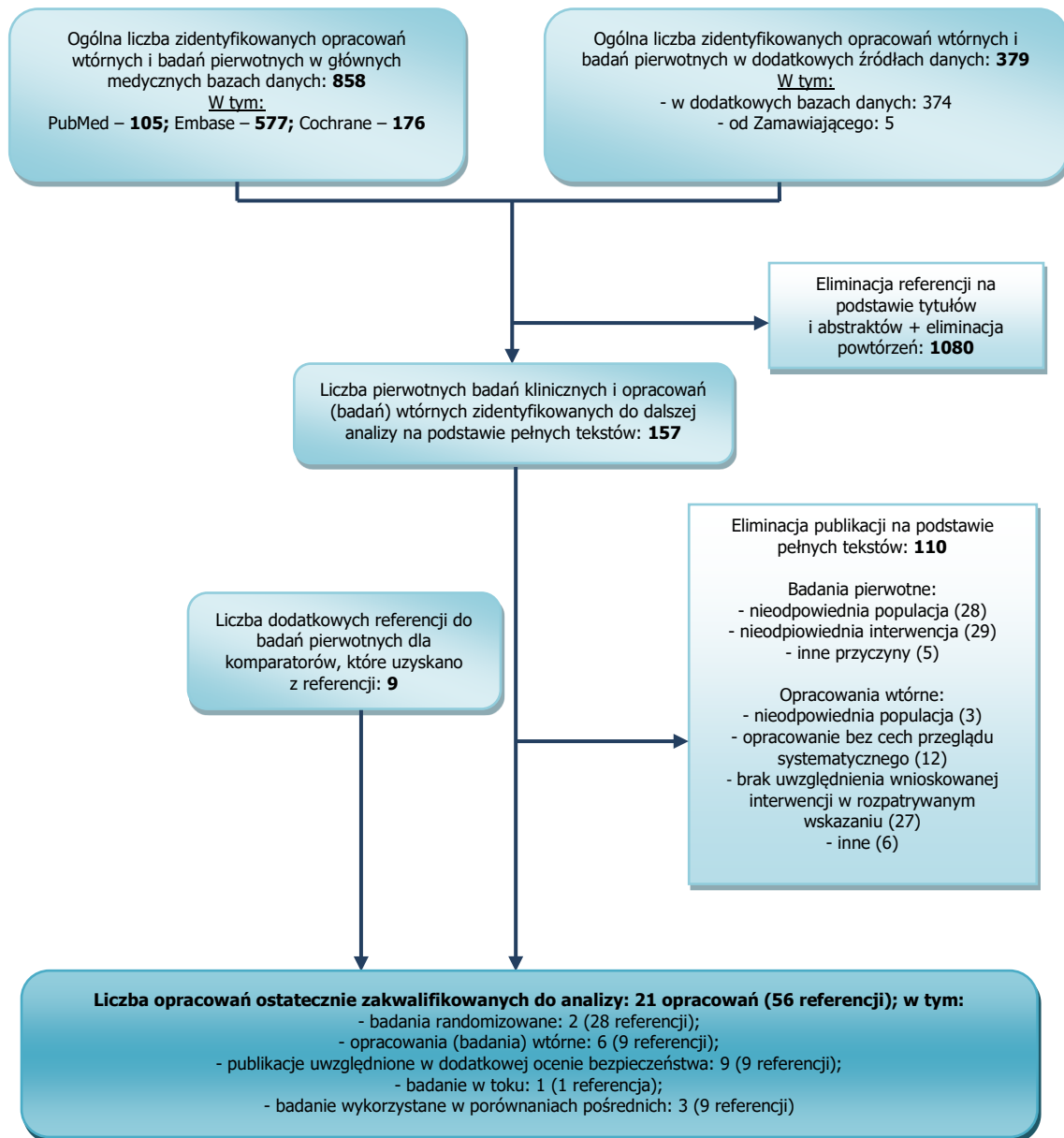
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie EGFR) lub mutacji genu ALK.

Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*) oraz bazach dodatkowych, w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – durwalumab+tremelimumab+chemioterapia oparta na pochodnych platyny



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie POSEIDON [1]-[22];
- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy o akronimie CCTG BR34 [23]-[28];
- porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji wnioskowanej interwencji z komparatorami [34]-[37], Johal i wsp. 2022 [38] (wraz z referencjami do kluczowych badań dla komparatorów: KEYNOTE-407 [39]-[41], KEYNOTE-189 [42]-[44], CheckMate 9LA [45]-[47]);
- 4 przeglądy systematyczne z meta-analizami sieciowymi: Liu i wsp. 2023 [30], Li i wsp. 2023 [31], Sheng i wsp. 2021 [32], Wenfan i wsp. 2023 [33];
- 9 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:
 - Charakterystykę Produktu Leczniczego Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [48];
 - streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [49];
 - podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [50];
 - Ulotkę informacyjną dla pacjentów dla Imfinzi® (durwalumab) wydaną przez *Food and Drug Administration* (FDA) [51];
 - wyciągi z zaleceń *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dotyczące sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii durwalumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Imfinzi® [52]-[54];
 - Charakterystykę Produktu Leczniczego Imjudo® (tremelimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [55];
 - streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) [56];
- 1 badanie nieopublikowane (w toku): NCT06008093 [29].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie EGFR) lub mutacji genu ALK. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji w ramach niniejszej analizy przedstawiono w rozdz. 2.4.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 26. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej		Referencje
Wykluczone opracowania wtórne		
Nieodpowiednia populacja – drobnokomórkowy rak płuca		[119], [120], [121]
Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego		[122], [123], [124], [125], [126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133]
Brak uwzględnienia wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu		[134], [135], [136], [137], [138], [139], [140], [141], [142], [143], [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160]
Brak wyodrębnienia wyników dla durwalumabu+tremelimumabu+CTH w rozpatrywanym wskazaniu		[161], [162], [163]
Włączone badanie POSEIDON ale brak wyników porównania z komparatorami - badanie POSEIDON uwzględnione w meta-analizie, ale wszystkie wyniki podane zbiorczo dla ICI vs CTH		[164]
Nieodpowiednia populacja (pacjenci z PD-L1 ≥50%), włączone badanie Br34 ale brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej interwencji, w meta-analizie wyniki podane zbiorczo dla ICI dublet+CTH		[165]
Brak uwzględnienia badań dla wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu; tylko abstrakt		[166]
Wykluczone badania pierwotne		
Nieodpowiednia populacja	Nieodpowiednia linia leczenia, pacjenci z nawrotem lub opornością na leczenie PD-L1	[57]
	Brak danych na temat statusu PD-L1, brak danych czy jednocześnie stosowana chemioterapia – opisy pojedynczych przypadków	[60], [61], [62]
	Brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej populacji	[72]
	Nieodpowiednia linia leczenia	[77], [78], [79], [80], [81], [82], [83]
	Różne nowotwory, w tym rak płuc, ale pacjenci wcześniej leczeni systemowo, z progresją po standardowej terapii	[84]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej		Referencje
	Pacjenci wcześniej leczeni ≥ 3 liniami leczenia, brak zastosowania chemioterapii wraz z durwalumabem+tremelimumabem, dawkowanie durwalumabu i tremelimumabu tylko częściowo zgodne z ChPL	[85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94]
	Rak nawrotowy płuca	[113], [114]
	Badanie CASPIAN – nieodpowiednia populacja – drobnokomórkowy rak płuca	[116], [117]
	Brak wnioskowanej populacji	[118]
Nieodpowiednia interwencja	Brak stosowania durwalumabu+tremelimumabu z chemioterapią, pacjenci przed chemioradioterapią, brak danych na temat statusu PD-L1	[59]
	Badanie fazy 1b IND.266 – nieodpowiednie dawkowanie durwalumabu u większości pacjentów (15 mg/kg co 3 tygodnie), brak danych na temat statusu ekspresji PD-L1, część pacjentów była wcześniej leczona w zależności od referencji, część miała mutacje EGFR, brak wyodrębnienia danych dla populacji z NDRP i PD-L1<50% leczonych durwalumabem+tremelimumabem + chemioterapią	[63], [64], [65], [66], [67], [68]
	Nieodpowiednia populacja/interwencja – stosowanie jednocześnie z radioterapią (lub tuż po)	[69], [70]
	Nieodpowiednie dawkowanie interwencji + terapie towarzyszące	[71]
	Brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej interwencji	[73], [74]
	Brak zastosowania wnioskowanej interwencji	[75], [76]
	Badanie RCT Neptun – nieodpowiednia interwencja – durwalumab+tremelimumab vs chemioterapia oparta na pochodnych platyny (w grupie durwalumab + tremelimumab nie stosowano chemioterapii; dodatkowo dawkowanie częściowo niezgodne z zarejestrowanym)	[95], [96], [97], [98], [99]
	Badanie RCT MYSTIC – nieodpowiednia interwencja – durwalumab + tremelimumab stosowane bez chemioterapii (dodatkowo dawkowanie częściowo zgodne z ChPL)	[101], [102], [103], [104], [105], [106], [107]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej		Referencje
	Pacjent z badania MYSTIC - nieodpowiednia interwencja – durwalumab + tremelimumab stosowane bez chemioterapii (dodatkowo dawkowanie częściowo zgodne z ChPL)	[108]
	Opis trzech przypadków – w jednym pacjent stosował durwalumab+tremelimumab, ale brak danych o dawkowaniu	[112]
	Brak danych na temat dawkowania durwalumabu i tremelimumabu, brak danych na temat statusu PD-L1 – opis przypadku	[115]
Inne przyczyny	Rodzaj opracowania wtórnego z wynikami badania POSEIDON – nieodpowiedni język publikacji – niemiecki, brak wyników, które nie byłyby uwzględnione we włączonych referencjach anglojęzycznych	[58]
	Badanie w toku – withdrawn (przerwane)	[100]
	Brak wyodrębnienia danych dla durwalumabu+tremelimumabu	[109], [110]
	Brak wyników dla skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu – wyniki w ogólnej populacji chorych	[111]

15.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) Imfinzi® (durwalumab) i Imjudo® (tremelimumab) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [176].

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 27. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie POSEIDON [1]-[22]	<p>Badanie III fazy, randomizowane (randomizacja w stosunku 1:1:1), przeprowadzone w układzie grup równoległych, wielośrodkowe (142 ośrodki z 18 krajów), trójramienne, otwarte. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>, dla porównania względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny), typu IIA[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych, raportu z badania klinicznego oraz informacji podanych w rejestrach badań klinicznych</u></p> <p>Czas trwania badania: - rekrutacja i randomizacja: od czerwca 2017 roku do września 2018 roku; - ostatnia dostępna data zbierania danych: 24 sierpnia 2023 roku.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p>	<p>Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium zaawansowania, wcześniej nieleczeni (w tym subpopulacja z ekspresją PD-L1 <50%); N=1013.</p> <p><u>Grupa badana I (N=338):</u> durwalumab 1500 mg IV + tremelimumab 75 mg + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, do czasu progresji z jedną dodatkową dawką tremelimumabu po chemioterapii w 16 tygodniu/6 cyklu (5 dawka leku).</p> <p><u>Grupa badana II (N=338):</u> durwalumab 1500 mg IV + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, do czasu progresji.</p> <p><u>Grupa kontrolna (N=337):</u> chemioterapia oparta na pochodnych platyny – 6 cykli 21-dniowych.</p> <p>Opcje chemioterapii dla wszystkich ramion obejmowały karboplatinę w skojarzeniu z nab-paklitaksemem</p>	<p>W momencie odcięcia zbierania danych 12 marca 2021 roku:</p> <p>a) grupa badana I – spośród 338 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 nie otrzymało przydzielonego leczenia; - 311 przerwało stosowanie chemioterapii, w tym: 13 wycofało zgodę na udział w badaniu, 138 z powodu progresji choroby, 62 z powodu zdarzeń niepożądanych, 95 ukończyło maksymalną przewidzianą liczbę cykli, a 3 z innych przyczyn; - 294 pacjentów przerwało stosowanie durwalumabu, w tym: 14 wycofało zgodę na udział w 	<p><u>Główny punkt końcowy (dla porównania durwalumab+chemioterapia vs chemioterapia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w centralnej, niezależnej, zaślepionej ocenie (BICR), zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; - przeżycie całkowite. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS i OS dla porównania durwalumab+tremelimumab +chemioterapia vs chemioterapia; - 12-miesięcy wskaźnik PFS; - odpowiedź na leczenie – obiektywna, całkowita, częściowa; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - ocena wyników leczenia w zależności od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji; - profil bezpieczeństwa; - czas do drugiej progresji choroby; - farmakokinetyka; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat w czasie wizyt przesiewowych (w przypadku populacji japońskiej do badania włączano pacjentów w wieku ≥ 20 lat); - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) w stadium IV niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii (zgodnie 8. wersją <i>International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology 2016</i>); - brak mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK); jeśli pacjent miał histologię płaskonabłonkową lub wiadomo, że miał guza z mutacją KRAS, badanie EGFR i ALK nie było wymagane; - brak wcześniejszej chemioterapii lub innej terapii ogólnoustrojowej z powodu przerzutowego NDRP. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej adjuwantową, neoadjuwantową lub chemioradioterapię zawierającą platynę z powodu zaawansowanej choroby, byli kwalifikowani do włączenia, pod warunkiem, że progresja nastąpiła >12

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego</u> : wysokie.	<p>niezależnie od histologii, cisplatinę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną w przypadku pacjentów z histologią płaskonabłonkową oraz cisplatinę lub karboplatinę w skojarzeniu z pemetrekselem w przypadku pacjentów z histologią inną niż płaskonabłonkowa. Pacjenci z histologią inną niż płaskonabłonkowa, którzy otrzymywali dublet pemetreksedu i platyny, mogli otrzymać leczenie podtrzymujące pemetrekselem, jeśli kwalifikowali się do niego. Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Pacjenci, którzy w dalszym ciągu uzyskiwali korzyści i spełniali kryteria kontynuacji leczenia, mogli kontynuować monoterapię durwalumabem po leczeniu progresji choroby. Ponadto pacjenci, którzy otrzymali pięć cykli tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, a następnie mieli progresję choroby podczas monoterapii durwalumabem, mogli otrzymać ponowne leczenie obejmujące maksymalnie cztery dodatkowe cykle tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: do czasu zgonu lub ostatniej dostępnej obserwacji.</p>	<p>badaniu, 61 z powodu zdarzeń niepożądanych, 216 z powodu progresji choroby, z 3 z innych przyczyn;</p> <p>- 117 pacjentów przerwało stosowanie tremelimumabu, w tym: 9 wycofało zgodę na udział w badaniu, 35 z powodu zdarzeń niepożądanych, 69 z powodu progresji choroby, 4 z innych przyczyn;</p> <p>- ogółem 37 pacjentów kontynuowało leczenie, w tym 36 durwalumab a 19 chemioterapię.</p> <p>b) grupa badana II – spośród 338 pacjentów:</p> <p>- 3 nie otrzymało terapii;</p> <p>- 314 przerwało stosowanie chemioterapii, w tym: 17 wycofało zgodę na udział w badaniu, 63 z powodu zdarzeń niepożądanych, 132 z powodu progresji</p>	<p>- immunogenność;</p> <p>- nasilenia objawów choroby;</p> <p>- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem.</p> <p>W pierwotnym protokole POSEIDON głównymi punktami końcowymi badania były przeżycie wolne od progresji (PFS) w przypadku tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią oraz PFS w przypadku durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią, oba oceniane w populacji, ITT. Jednakże pojawiające się dane sugerują, że korzyść terapeutyczna wynikająca z immunoterapii anty PD-L1, z chemioterapią lub bez, w porównaniu z samą chemioterapią, może silniej objawiać się w przeżyciu całkowitym (OS) w porównaniu z PFS. Zatem główne punkty końcowe badania POSEIDON zmieniono na PFS i OS dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią.</p>	<p>miesiące od zakończenia ostatniej terapii;</p> <p>- ekspresja PD-L1 w guzie potwierdzona przed randomizacją przez laboratorium referencyjne przy użyciu testu Ventana SP263 PD-L1 IHC;</p> <p>- brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną, w tym między innymi: innymi antycytotoksycznymi antygenami limfocytów T-4, przeciwciałami przeciwko programowanej śmierci komórek-1, anty-PD-L1 i ligandem programowanej śmierci komórek-2, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych;</p> <p>- stan sprawności w skali ECOG 0-1 w momencie włączenia oraz randomizacji;</p> <p>- choroba mierzalna wg RECIST 1.1 tj. co najmniej 1 zmiana, wcześniej nienapromieniana, którą można dokładnie zmierzyć na początku badania z wymiarem ≥ 10 mm w najdłuższej średnicy (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć krótką oś ≥ 15 mm) za pomocą tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu jądrowego i która nadaje się do dokładnych powtarzanych pomiarów zgodnie z wytycznymi RECIST v1.1;</p> <p>- oczekiwana długość życia > 12 tygodni w momencie randomizacji;</p> <p>- masa ciała > 30 kg;</p> <p>- właściwe funkcjonowanie narządów oraz szpiku;</p> <p>-- hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl bez transfuzji w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym oraz randomizacją;</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			<p>choroby, 1 został utracony z okresu obserwacji, 95 ukończyło maksymalną zaplanowaną liczbę cykli, z 6 z innej przyczyny;</p> <p>- 303 pacjentów przerwało stosowanie durwalumabu, w tym: 16 wycofało zgodę na udział w badaniu, 56 z powodu zdarzeń niepożądanych, 226 z powodu progresji choroby, 1 został utracony z okresu obserwacji, 4 z innych przyczyn;</p> <p>- ogółem 31 pacjentów kontynuowało terapię, w tym 31 durwalumabem a 21 chemioterapią;</p> <p>c) grupa kontrolna – spośród 337 pacjentów:</p> <p>- 6 nie otrzymało terapii;</p> <p>- 326 przerwało leczenie, w tym: 20 wycofało zgodę na udział w badaniu, 44 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z</p>		<p>-- bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$;</p> <p>-- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$;</p> <p>-- stężenie bilirubiny w surowicy krwi $\leq 1,5 \times GGN$ (nie odnosi się to do pacjentów z potwierdzonym zespołem Gilberta, którzy będą przyjmowani po konsultacji z lekarzem);</p> <p>- aminotransferaza alaninowa (AIAT) i asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times GGN$; u pacjentów z przerzutami do wątroby: AIAT i AspAT $\leq 5 \times GGN$;</p> <p>-- obliczony klirensu kreatyniny (CrCl) $\geq 40 \text{ ml/min}$ lub w przypadku stosowania cisplatyny CrCl $\geq 50 \text{ ml/min}$;</p> <p>- potwierdzenie stanu pomenopauzalnego lub ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w przypadku kobiet w okresie przedmiesiączkowym; kobiety będą uważane za kobiety po menopauzie, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy bez innej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania zależne od wieku:</p> <p>-- kobiety w wieku <50 lat zostaną uznane za kobiety w wieku pomenopauzalnym, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu leczenia egzogennymi hormonami i jeśli ich poziom hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego mieści się w zakresie pomenopauzalnym dla danej instytucji lub przeszły sterylizację chirurgiczną (obustronne wycięcie jajników lub histerektomia);</p> <p>-- kobiety w wieku ≥ 50 lat zostaną uznane za kobiety w okresie pomenopauzalnym, jeśli nie miesiączkują</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			<p>powodu niestosowania się do zaleceń, 183 z powodu progresji choroby, 1 został utracony z okresu obserwacji, 73 ukończyło maksymalną zaplanowaną liczbę cykli chemioterapii, a 3 z innych przyczyn;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogółem 5 pacjentów kontynuowało chemioterapię. 		<p>przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu stosowania wszystkich egzogennych terapii hormonalnych, u których wycięto jajnik po napromienianiu, a ostatnia miesiączka trwała >1 rok, u których wystąpiła menopauza wywołana chemioterapią z ostatnią miesiączką > 1 rok temu lub po sterylizacji chirurgicznej (obustronne wycięcie jajników, obustronne wycięcie jajowodów lub histerektomia);</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu pacjenta lub opiekuna prawnego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno personelu AstraZeneca, jak i/lub personelu w ośrodku badawczym); - poprzednie przypisanie produktu badawczego w niniejszym badaniu; - jednoczesne włączenie do innego badania klinicznego, chyba że jest to obserwacyjne (nieinterwencyjne) badanie kliniczne lub okres obserwacji badania interwencyjnego; - udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - mieszany drobnokomórkowy rak płuca i histologia NDRP, wariant sarkomatoidalny; - jakkolwiek równoczesna chemioterapia, stosowanie produktu badanego, terapii biologicznej lub hormonalnej w leczeniu raka; dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>przypadku schorzeń nienowotworowych (np. hormonalnej terapii zastępczej);</p> <ul style="list-style-type: none"> - żadna radioterapia nie jest dozwolona, chyba że jest to 1) radioterapia ostateczna, którą zastosowano co najmniej 12 miesięcy wcześniej, 2) radioterapia paliatywna mózgu z towarzyszącymi kryteriami stabilności lub braku objawów, lub 3) radioterapia paliatywna bolesnych zmian kostnych (muszą one stanowić <30% szpiku kostnego); - poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu. Dopuszczalna jest miejscowa chirurgia izolowanych zmian w celach paliatywnych; - przebyte allogenicznego przeszczepu narządów; - czynne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym nieswoiste zapalenie jelit [np. zapalenie okrężnicy lub choroba Leśniowskiego-Crohna], zapalenie uchyłków (z wyjątkiem uchyłkowatości), toczeń rumieniowaty układowy, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie błony naczyniowej oka itp.) Wyjątkami od tego kryterium są: pacjenci z bielactwem nabytym lub łysieniem, pacjenci z niedoczynnością tarczycy (np. po zespole Hashimoto) stabilną w trakcie hormonalnej terapii zastępczej lub z łuszczycą niewymagającą leczenia ogólnoustrojowego, wszelkie przewlekłe

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>schorzenia skóry niewymagające leczenia ogólnoustrojowego, pacjenci z celiakią kontrolowani wyłącznie dietą; do badania można włączyć pacjentów, u których w ciągu ostatnich 5 lat nie występowała aktywna choroba, ale wyłącznie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie;</p> <ul style="list-style-type: none"> - niekontrolowana choroba współistniejąca, w tym między innymi trwająca lub aktywna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie, niestabilna dusznica bolesna, zaburzenia rytmu serca, śródmiąższowa choroba płuc, poważne przewlekłe schorzenia żołądkowo-jelitowe związane z biegunką lub choroby psychiczne/sytuacje społeczne, które mogłyby ograniczać przestrzeganie wymogów badania, co znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub ogranicza zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody; - przeciwwskazania medyczne do chemioterapii dubletowej na bazie platyny; - w przeszłości inny nowotwór pierwotny, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> -- nowotwór złośliwy leczony z intencją wyleczenia i bez znanej aktywnej choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką badanego produktu i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu; -- odpowiednio leczony rak skóry inny niż czerniak lub złośliwa plama soczewicowata bez objawów choroby;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> - odpowiednio leczony rak in situ bez objawów choroby (np. rak szyjki macicy in situ); - w przeszłości rak opon mózgowo-rdzeniowych; - ucisk rdzenia kręgowego; - przerzuty do mózgu. U pacjentów z podejrzeniem przerzutów do mózgu w czasie badań przesiewowych przed przystąpieniem do badania należy wykonać rezonans magnetyczny z dożylnym wzmocnieniem kontrastowym (preferowane) lub tomografię komputerową mózgu ze wzmocnionym kontrastem. W przypadku wykrycia przerzutów do mózgu pacjentów należy leczyć przed randomizacją. Randomizacja jest dozwolona tylko wtedy, gdy u pacjentów z przerzutami do mózgu: <ul style="list-style-type: none"> -- potwierdzono stan stabilny 4 tygodnie po zabiegu za pomocą badań obrazowych; - nastąpił powrót do wyjściowego stanu neurologicznego; -- zakończono przyjmowanie sterydów co najmniej 5 dni przed randomizacją; -- przerzuty do mózgu nie będą rejestrowane jako zmiany docelowe RECIST na początku badania; - w przeszłości czynny pierwotny niedobór odporności; - aktywna infekcja, w tym gruźlica (ocena kliniczna), HBV (dodatni wynik na obecność antygeny powierzchniowego HBV), HCV lub HIV (dodatni wynik przeciwciał przeciwko HIV 1 lub 2). Kwalifikują się pacjenci z przebyłym lub wyleczonym zakażeniem HBV (definiowanym jako obecność

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>przeciwciał rdzeniowych HBV i brak antygenu powierzchniowego HBV). Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał HCV kwalifikują się tylko wtedy, gdy wynik testu PCR jest ujemny na obecność kwasu rybonukleinowego HCV; - aktualne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką durwalumabu lub tremelimumabu. Poniżej znajdują się wyjątki od tego kryterium: -- donosowe, wziewne, miejscowe steroidy lub miejscowe zastrzyki steroidowe; -- kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika; -- steroidy jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja tomografii komputerowej, premedykacja chemioterapią cytotoksyczną); - otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego produktu. Pacjenci, jeśli zostali włączeni, nie powinni otrzymywać żywej szczepionki w trakcie badania i do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego produktu; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią, mężczyźni lub kobiety w wieku rozrodczym, którzy nie chcą stosować skutecznej antykoncepcji od badań przesiewowych do 90 dni po ostatniej dawce durwalumabu w monoterapii lub 180 dni po ostatniej dawce</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem;</p> <ul style="list-style-type: none"> - znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku; - wcześniejsza randomizacja lub leczenie w ramach poprzedniego badania klinicznego dotyczącego durwalumabu i (lub) tremelimumabu, niezależnie od przypisania do ramienia terapeutycznego; - w ocenie badacza, pacjent nienadający się do udziału w badaniu i małe prawdopodobieństwo przestrzegania przez pacjenta procedur, ograniczeń i wymagań badania.
<p>Badanie o akronimie CCTG BR34 [23]-[28]</p>	<p>Badanie II fazy, randomizowane (randomizacja w stosunku 1:1), przeprowadzone w układzie grup równoległych, wieloośrodkowe (44 ośrodki w Kanadzie i Australii), dwuramienne, otwarte. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>, dla porównania względem durwalumabu+tremelimumabu), typu IIA[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych, abstraktów konferencyjnych oraz informacji podanych w rejestrach badań klinicznych</u></p> <p>Czas trwania badania: - rekrutacja i randomizacja: od</p>	<p>Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium zaawansowania, wcześniej nieleczeni (w tym subpopulacja z ekspresją PD-L1 <50%); N=301.</p> <p><u>Grupa badana (N=151):</u> durwalumab 1500 mg IV + tremelimumab 75 mg + chemioterapia oparta na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie od 13. tygodnia, dodatkowo osób z rakiem niepłaskonabłonkowym pemetreksed (500 mg/m² co 4 tygodnie) do progresji choroby lub cztery cykle durwalumabu (1500 mg co 4 tygodnie) w skojarzeniu z tremelimumabem (75 mg co 4 tygodnie), a następnie leczenie podtrzymujące samym durwalumabem do czasu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub</p>	<p>W momencie odcięcia zbierania danych w grudniu 2019 roku:</p> <p>a) grupa badana – spośród 151 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 nie otrzymało przydzielonego leczenia; - 111 (75%) przerwało leczenie, w tym: 12 (8%) zmarło, 70 (47%) z powodu progresji choroby, 23 (15%) z powodu toksyczności, 6 (5%) z innych przyczyn; <p>b) grupa kontrolna – spośród 150 pacjentów:</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS w ocenie badacza (czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu, w zależności co wystąpi jako pierwsze); - odpowiedź na leczenie (w ocenie badacza, wg kryteriów RECIST 1.1 lub iRECIST): obiektywna, całkowita, częściowa; - ocena wyników leczenia w zależności od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci z potwierdzonym w badaniu patologicznym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium IV (zgodnie 8. wersją <i>International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology 2016</i>), płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym; - stan sprawności w skali ECOG 0-1; - choroba mierzalna wg RECIST 1.1; - brak uprzedniego stosowania ogólnoustrojowej chemioterapii przeciwnowotworowej z powodu zaawansowanej lub rozsiaanej choroby; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <p>Od lutego 2017 r. do lutego 2018 r. pacjenci musieli mieć chorobę w stadium IVB lub IVA z co najmniej jednym z następujących czynników: podwyższony</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>lutego 2017 roku do listopada 2018 roku</p> <p>- data zbierania danych: grudzień 2019 roku, finalna analiza w maju 2020 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> AstraZeneca oraz granty z Canadian Cancer Society Research Institute.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p>wycofania się pacjenta (1500 mg co 4 tygodnie, począwszy od 17. tygodnia).</p> <p><u>Grupa kontrolna (N=150):</u> durwalumab+tremelimumab.</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu potwierdzenia progresji choroby wg kryteriów RECIST pochodzenia immunologicznego (iRECIST), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania się pacjenta. Wybranych pacjentom pozwolono kontynuować leczenie po wystąpieniu progresji choroby, jeśli potwierdzono korzyści kliniczne. W protokole zalecono, aby pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem jako kolejną linię leczenia otrzymywali chemioterapię dubletową z zastosowaniem pochodnych platyny.</p> <p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> Mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej wyniosła 7,4 miesiąca (zakres: 0,03–25) i 3,3 miesiąca (zakres: 0,03–28) w grupie kontrolnej. Według stanu na 1 grudnia 2019 r. mediana czasu obserwacji wynosiła 16,6 miesiąca.</p>	<p>- 1 nie otrzymał terapii;</p> <p>- 3 nie spełniało kryteriów włączenia;</p> <p>- 122 (82%) przerwało leczenie, w tym: 11 (7%) zmarło, 91 (61%) z powodu progresji choroby, 16 (11%) z powodu toksyczności, 4 (3%) z innych przyczyn.</p>	<p>- profil bezpieczeństwa (zgodnie z NCI CTCAE wersji 4.0).</p>	<p>poziom dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, utratę masy ciała większą lub równą 5% w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją lub słabo zróżnicowaną histologię. Po włączeniu 109 pacjentów (54 do grupy otrzymującej durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem i 55 do grupy otrzymującej dodatkową chemioterapię), zmieniono tę listę, aby uwzględnić wszystkich pacjentów w stadium IV (A lub B) choroby. Chociaż wcześniejsze leczenie systemowe zaawansowanej choroby nie było dozwolone, pacjenci mogli zostać włączeni do badania, jeśli ukończyli chemioterapię radykalną co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją, obejmującą leczenie uzupełniające lub leczenie towarzyszące. Wcześniejsza terapia celowana i immunoterapia, w tym inhibitory punktów kontrolnych, szczepionki przeciwnowotworowe i terapia wirusami onkolitycznymi, były niedozwolone.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność mutacji w genie EGFR lub translokacji ALK; - w przeszłości aktywne choroby autoimmunologiczne.

^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996; GGN – górna granica normy; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; NCI – ang. *National Cancer Institute*; RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 28. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania POSEIDON [1]-[22] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1]).

Cecha		Grupa badana I Durwalumab + tremelimumab + chemioterapia, N=338	Grupa badana II Durwalumab + chemioterapia, N=338	Grupa kontrolna Chemioterapia, N=337
Wiek, mediana (zakres) [lata]		63,0 (27-87)	64,5 (32-87)	64,0 (32-84)
Płeć, n (%)	Męska	269 (79,6%)	253 (74,9%)	248 (73,6%)
	Żeńska	69 (20,4%)	85 (25,1%)	89 (26,4%)
Rasa, n (%)	Biała	205 (60,7%)	182 (53,8%)	179 (53,1%)
	Azjatycka	99 (29,3%)	123 (36,4%)	128 (38,0%)
	Indianie Amerykańscy/rdzenni mieszkańcy Alaski	12 (3,6%)	17 (5,0%)	9 (2,7%)
	Czarna/afroamerykańska	8 (2,4%)	4 (1,2%)	8 (2,4%)
	Inna	14 (4,1%)	12 (3,6%)	13 (3,9%)
	Europa wschodnia	122 (36,1%)	103 (30,5%)	95 (28,2%)
Region geograficzny, n (%)	Azja	96 (28,4%)	120 (35,5%)	124 (36,8%)
	Północna Ameryka	44 (13,0%)	46 (13,6%)	40 (11,9%)
	Europa zachodnia	29 (8,6%)	26 (7,7%)	28 (8,3%)
	Ameryka południowa	34 (10,1%)	32 (9,5%)	41 (12,2%)
	Afryka	13 (3,8%)	11 (3,3%)	9 (2,7%)
	0	110 (32,5%)	109 (32,2%)	119 (35,3%)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	1	228 (67,5%)	229 (67,8%)	217 (64,4%)
	Brak danych	0	0	1 (0,3%)
	Płaskonabłonkowy	124 (36,7%)	128 (37,9%)	122 (36,2%)
Typ histologiczny raka płuc, n (%)	Niepłaskonabłonkowy	214 (63,3%)	209 (61,8%)	214 (63,5%)
	Inny lub brak danych	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)
	IVA	171 (50,6%)	170 (50,3%)	166 (49,3%)
Stopień zaawansowania choroby wg. American Joint Committee on Cancer, n (%)	IVB	165 (48,8%)	167 (49,4%)	170 (50,4%)
	Inny lub brak danych	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
	Aktualny palacz	84 (24,9%)	64 (18,9%)	66 (19,6%)
Status palenia tytoniu, n (%)	Były palacz	195 (57,7%)	190 (56,2%)	191 (56,7%)
	Nigdy niepalący	59 (17,5%)	84 (24,9%)	79 (23,4%)
	Brak danych	0	0	1 (0,3%)
	TC ≥50%	101 (29,9%)	94 (27,8%)	97 (28,8%)
Status ekspresji PD-L1, n (%)	TC <50%	237 (70,1%)	243 (71,9%)	240 (71,2%)
	TC ≥1%	213 (63,0%)	224 (66,3%)	207 (61,4%)
	TC <1%	125 (37,0%)	113 (33,4%)	130 (38,6%)

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana I Durwalumab + tremelimumab + chemioterapia, N=338	Grupa badana II Durwalumab + chemioterapia, N=338	Grupa kontrolna Chemioterapia, N=337
Brak danych	0	1 (0,3%)	0
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, n (%)	33 (9,8%)	28 (8,3%)	45 (13,4%)
Przerzuty do wątroby, n (%)	69 (20,4%)	62 (18,3%)	80 (23,7%)
Komentarz: Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zrównoważone między grupami.			

TC (ang. *tumor cell*) – komórki guza.

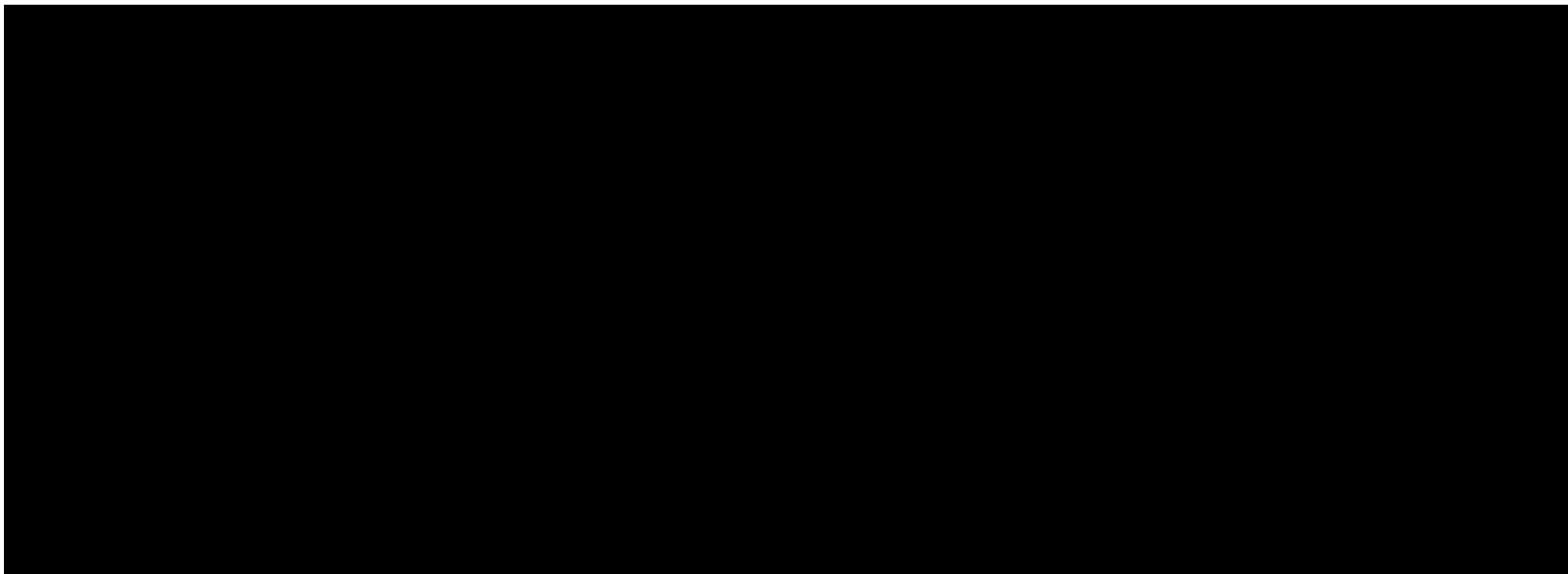
Tabela 29. Ekspozycja na przydzielone leczenie w populacji ogólnej pacjentów, włączonej do badania POSEIDON [1]-[22] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [1], [10]); dane zebrane do 12 marca 2021 roku.

Terapia	Grupa badana I Durwalumab + tremelimumab + chemioterapia, N=330	Grupa badana II Durwalumab + chemioterapia, N=334	Grupa kontrolna Chemioterapia, N=333
Pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię dubletową z zastosowaniem pochodnych platyny, n	329	334	333
Pemetreksed+karboplatyna/cisplatyna, n (%)	198 (60,2%)	198 (59,3%)	204 (61,3%)
Gemcytabina + karboplatyna/cisplatyna, n (%)	107 (32,5%)	107 (32,0%)	112 (33,6%)
Nab-paklitaksel + karboplatyna, n (%)	24 (7,3%)	29 (8,7%)	17 (5,1%)
Liczba cykli chemioterapii indukcyjnej opartej na pochodnych platyny, n (%)			
≥4 cykle	259 (78,5%)	273 (81,7%)	247 (74,2%)
≥5 cykli	4 (1,2%)	8 (2,4%)	91 (27,3%)
≥6 cykli	2 (0,6%)	1 (0,3%)	77 (23,1%)
Pacjenci, którzy otrzymali terapię podtrzymującą pemetreksedem, n (%)	149 (75,3%)	159 (80,3%)	131 (64,2%)
Mediana (zakres) liczby dawek durwalumabu	8,0 (1-49)	8,0 (1-48)	-
Pacjenci, którzy otrzymali 5 dawek tremelimumabu, n (%)	218 (66,1%)	-	-

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 30. Ekspozycja na kolejne terapie przeciwnowotworowe, po zakończeniu przedzielonego w ramach badania leczenia, w populacji ogólnej pacjentów, włączonej do badania POSEIDON [1]-[22]; dane zebrane do 12 marca 2021 roku [1] oraz sierpnia 2023 roku [20].

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 31. Charakterystyka wyjściowa populacji ogólnej włączonej do badania CCTG BR34 [23]-[28] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [23]).

Cecha		Grupa badana I Durwalumab + tremelimumab + chemioterapia, N=151	Grupa kontrolna Durwalumab + tremelimumab, N=150	Wszyscy pacjenci łącznie, N=301
Wiek	mediana (zakres) [lata]	65,0 (27-79)	63,0 (38-87)	64,0 (27-87)
	<65 lat, n (%)	69 (45,7%)	86 (57,3%)	155 (51,5%)
	≥65 lat, n (%)	82 (54,3%)	64 (42,7%)	146 (48,5%)
Płeć, n (%)	Żeńska	70 (46,4%)	69 (46,0%)	139 (46,2%)
	Męska	81 (53,6%)	81 (54,0%)	162 (53,8%)
Rasa, n (%)	Biała	138 (91,4%)	138 (92,0%)	276 (91,7%)
	Czarna	0 (0%)	4 (2,7%)	4 (1,3%)
	Azjatycka	7 (4,6%)	6 (4,0%)	13 (4,3%)
	Inna	6 (4,0%)	2 (1,4%)	8 (2,7%)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	47 (31,1%)	45 (30,0%)	92 (30,6%)
	1	104 (68,9%)	150 (70,0%)	209 (69,4%)
Status palenia tytoniu, n (%)	Nigdy niepalący	12 (7,9%)	14 (9,3%)	26 (8,6%)
	Były palacz	102 (67,6%)	101 (67,4%)	203 (67,5%)
	Aktualny palacz	37 (24,5%)	35 (23,3%)	72 (23,9%)
Miejsca przerzutów	Mediana liczby miejsc przerzutów (zakres)	3 (1 do ≥5)	4 (1 do ≥5)	3 (1 do ≥5)
	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, n (%)	22 (15%)	27 (18%)	49 (16%)
	Przerzuty do wątroby, n (%)	31 (21%)	29 (19%)	60 (20%)
Stopień zaawansowania choroby wg. American Joint Committee on Cancer, n (%)	IVA	44 (29,1%)	45 (30,0%)	89 (29,6%)
	IVB	107 (70,9%)	105 (70,0%)	212 (70,4%)
Typ histologiczny raka płuca, n (%)	Płaskonabłonkowy	123 (81,5%)	123 (82,0%)	246 (81,7%)
	Niepłaskonabłonkowy	28 (18,5%)	27 (18,0%)	55 (18,3%)
Status ekspresji PD-L1, n (%)	TC <1%	55 (36,4%)	61 (40,7%)	116 (38,5%)
	TC 1-24%	38 (25,2%)	28 (18,7%)	66 (21,9%)
	TC 25-49%	6 (4,0%)	16 (10,7%)	22 (7,3%)
	TC ≥50%	30 (19,9%)	27 (18,0%)	57 (18,9%)
	Brak danych	22 (14,6%)	18 (12,0%)	40 (13,3%)
Obciążenie mutacyjne komórek nowotworowych we krwi (ang. <i>blood tumor mutation burden</i>), n (%)	<20 mutacji/megabazę	81 (53,6%)	87 (58,0%)	168 (55,8%)
	≥20 mutacji/megabazę	33 (21,9%)	35 (23,3%)	68 (22,6%)
	Dane niedostępne	37 (24,5%)	28 (18,7%)	65 (21,6%)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	Nie	75 (49,7%)	73 (48,7%)	148 (49,2%)
	Tak	76 (50,3%)	77 (51,3%)	153 (50,8%)

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana I Durwalumab + tremelimumab + chemioterapia, N=151	Grupa kontrolna Durwalumab + tremelimumab, N=150	Wszyscy pacjenci łącznie, N=301
	Ośrodkowego układu nerwowego	27 (17,9%)	30 (20,0%)	57 (18,9%)
	Klatki piersiowej	30 (19,9%)	26 (17,3%)	56 (18,6%)
Wcześniejsza operacja, n (%)		6 (4,0%)	8 (5,3%)	14 (4,7%)
Wcześniejsza chemioterapia, z intencją wyleczenia, n (%)		13 (8,6%)	7 (4,7%)	20 (6,6%)
Komentarz: Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zrównoważone między grupami.				

TC (ang. *tumor cell*) – komórki guza.

Tabela 32. Ekspozycja na kolejne terapie przeciwnowotworowe, po zakończeniu przydzielonego w ramach badania leczenia, w populacji ogólnej pacjentów, włączonej do badania CCTG BR34 [23]-[28] (przedstawiono w oparciu o dane zawarte w referencji [23]) – dane zbierane do grudnia 2019 roku.

	Grupa badana I Durwalumab + tremelimumab + chemioterapia, n (%)	Grupa kontrolna Durwalumab + tremelimumab, n (%)	Wszyscy pacjenci łącznie, n (%)
Kontynuacja terapii zaplanowanej w protokole, n	37	27	64
Zgon, n	14	6	20
Pacjenci nieleczeni, n	3	1	4
Pacjenci rozpoczynający inną terapią poza protokołem, n (%)	97 (100%)	116 (100%)	213 (100%)
Kolejna terapia przeciwnowotworowa, n (%)			
Nie	47 (48%)	39 (34%)	86 (40%)
Tak	50 (52%)	77 (66%)	127 (60%)
Rodzaj terapii, n (%)			
Radioterapia	38 (39%)	44 (38%)	82 (39%)
Operacja	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Terapia ogólnoustrojowa	15 (16%)	54 (47%)	69 (32%)
Terapia ogólnoustrojowa, n (%)			
Dublet platyny	3 (3%)	49 (42%)	52 (24%)
Docetaksel	10 (10%)	2 (2%)	12 (6%)
Afatynib	0	2 (2%)	2 (1%)
Niwolumab/Pembrolizumab	1 (1%)	3 (3%)	4 (2%)













15.5. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA - SZCZEGÓLWE WYNIKI REJESTRACYJNEGO BADANIA POSEIDON

15.5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – SUBPOPULACJA PACJENTÓW Z EKSPRESJĄ PD-L1 <50%

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY (PFS)

Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (lub zgonu) była przeprowadzana centralnie, niezależnie, w sposób zaślepiiony - przez Niezależny Centralny Zespół Oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (BICR).

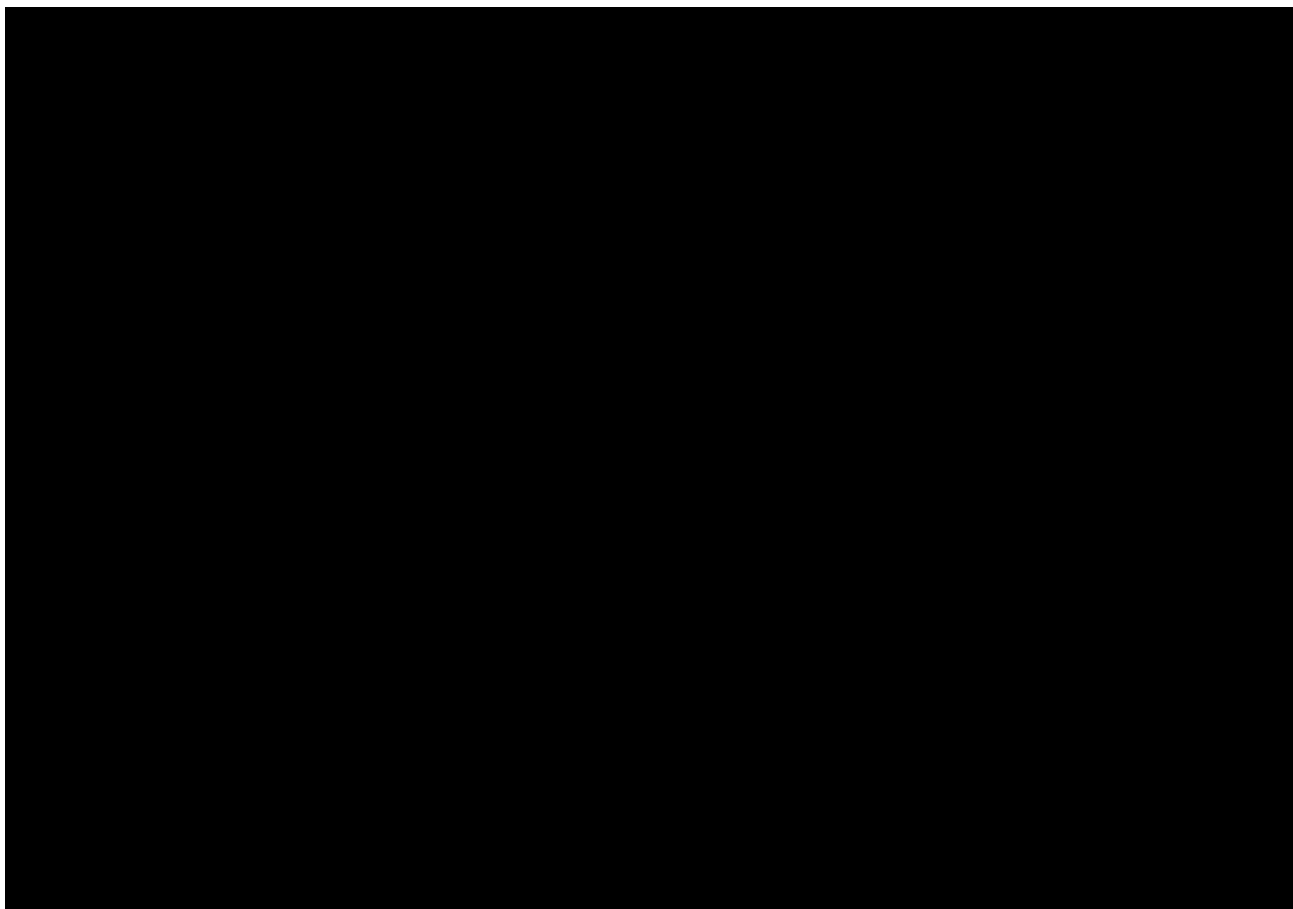
Tabela 33. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiąnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=237	Grupa kontrolna CTH, N=240	HR/RB [95% CI]	Wartość P	NNT [95% CI]
PFS, mediana [95%CI] [miesiące]	24 lipca 2019 roku [1]	bd	bd	HR=0,79 [0,64; 0,97]*	<0,05 [^]	-
						
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]						

bd – brak danych; CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w publikacji referencyjnej, [^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. # Wartość p wygenerowano przy zastosowaniu stratyfikowanego testu log-rank z uwzględnieniem do histologii (rak płaskonabłonkowy w porównaniu z rakiem niepłaskonabłonkowym) i stadium choroby (stadium IVA w porównaniu ze stadium IVB) oraz stosując podejście Breslowa.

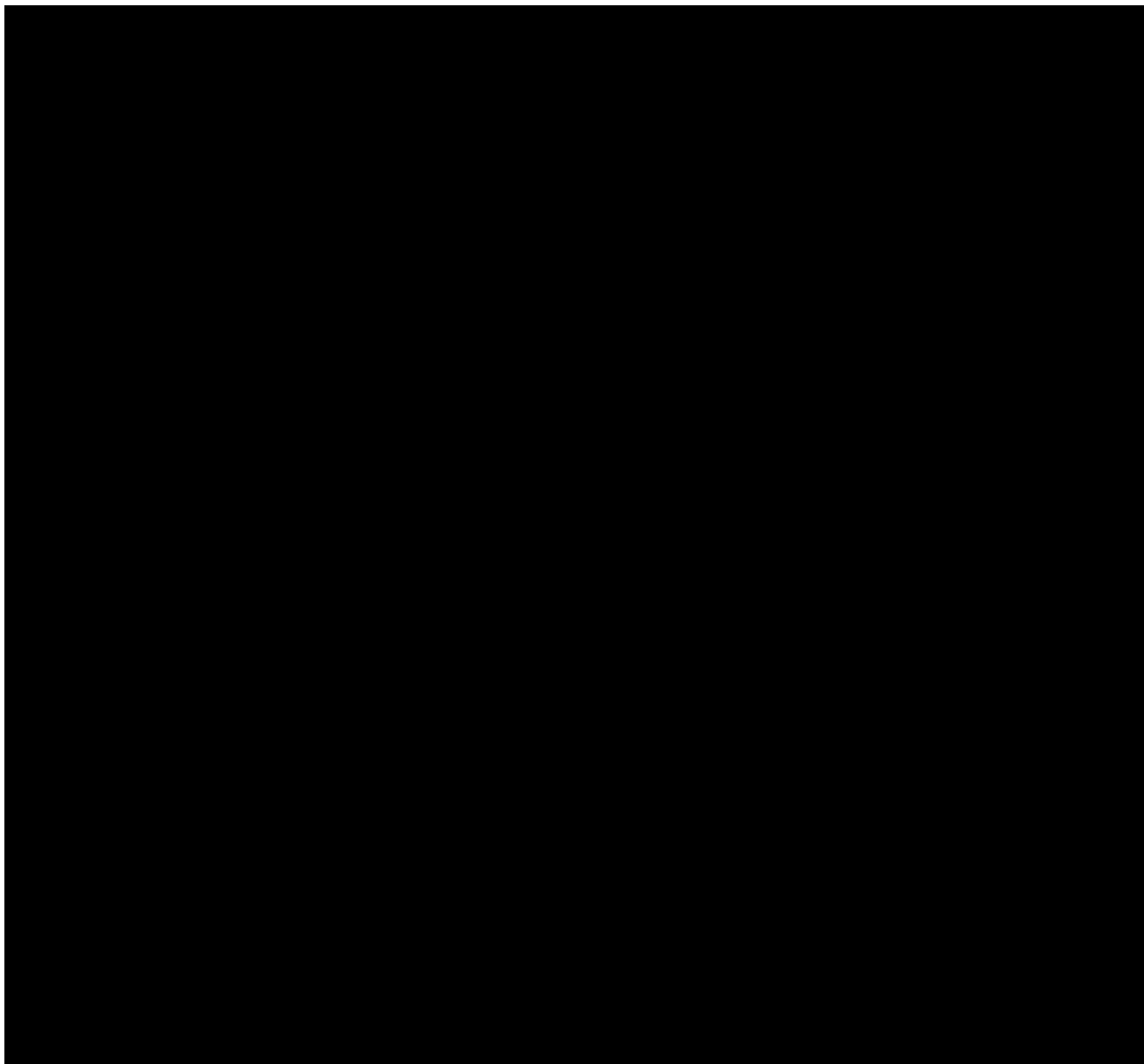
Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji pacjentów z rozsiąnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) dłuższym PFS i niższym o 21% ryzykiem progresji choroby lub zgonu. Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (lub zgonu)

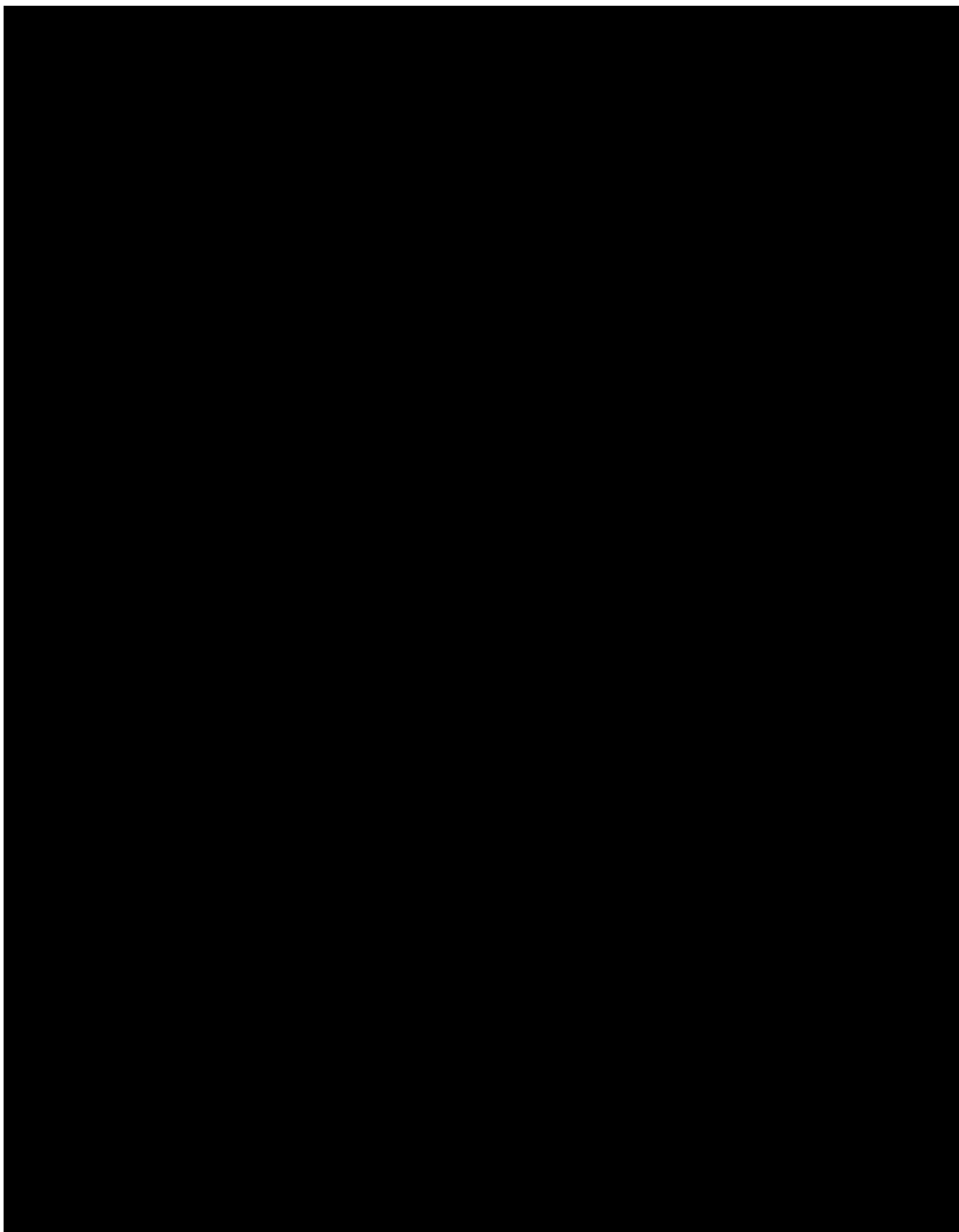
był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższy po 12 miesiącach od randomizacji w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.



PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Tabela 34. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% – przeżycie całkowite (OS).

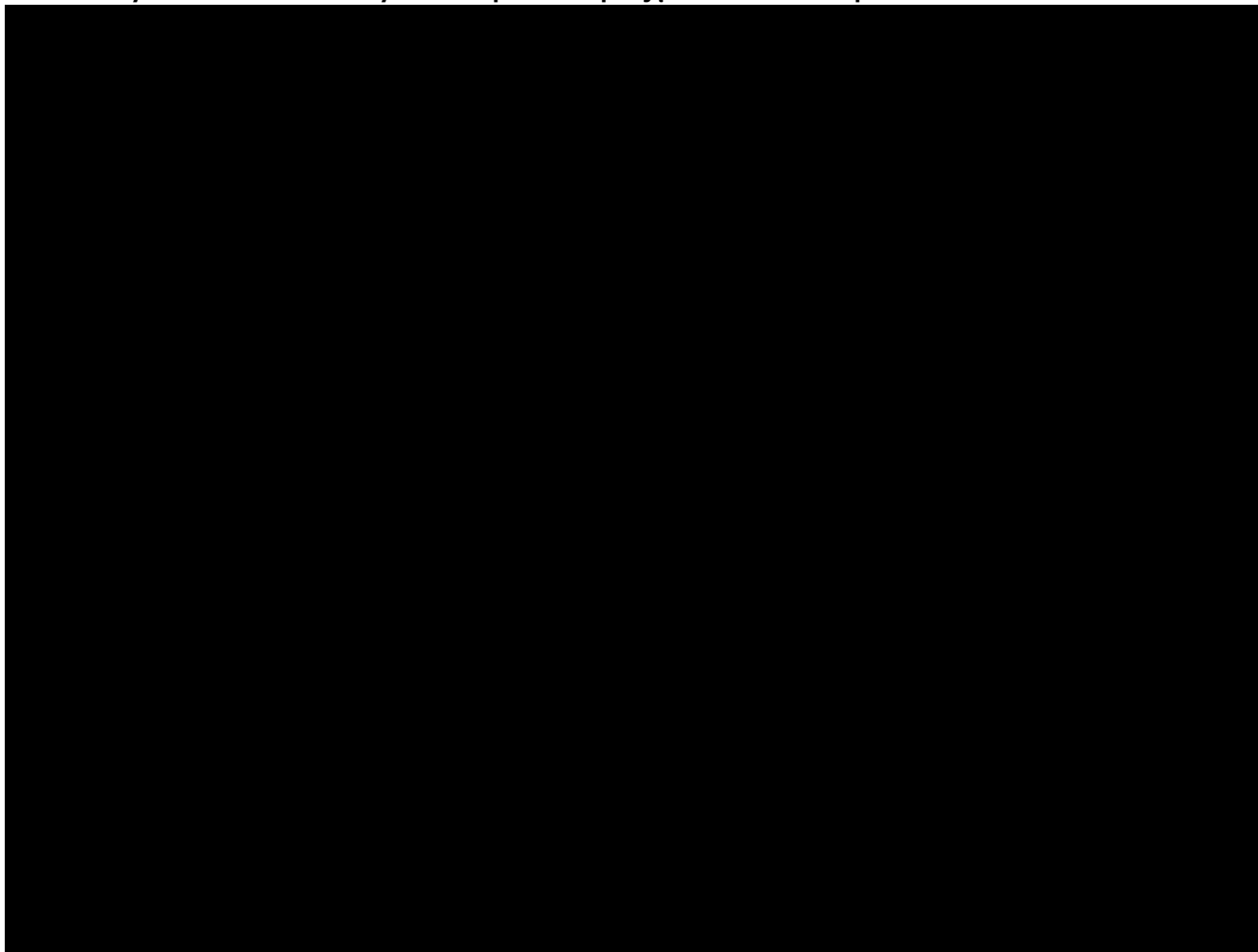


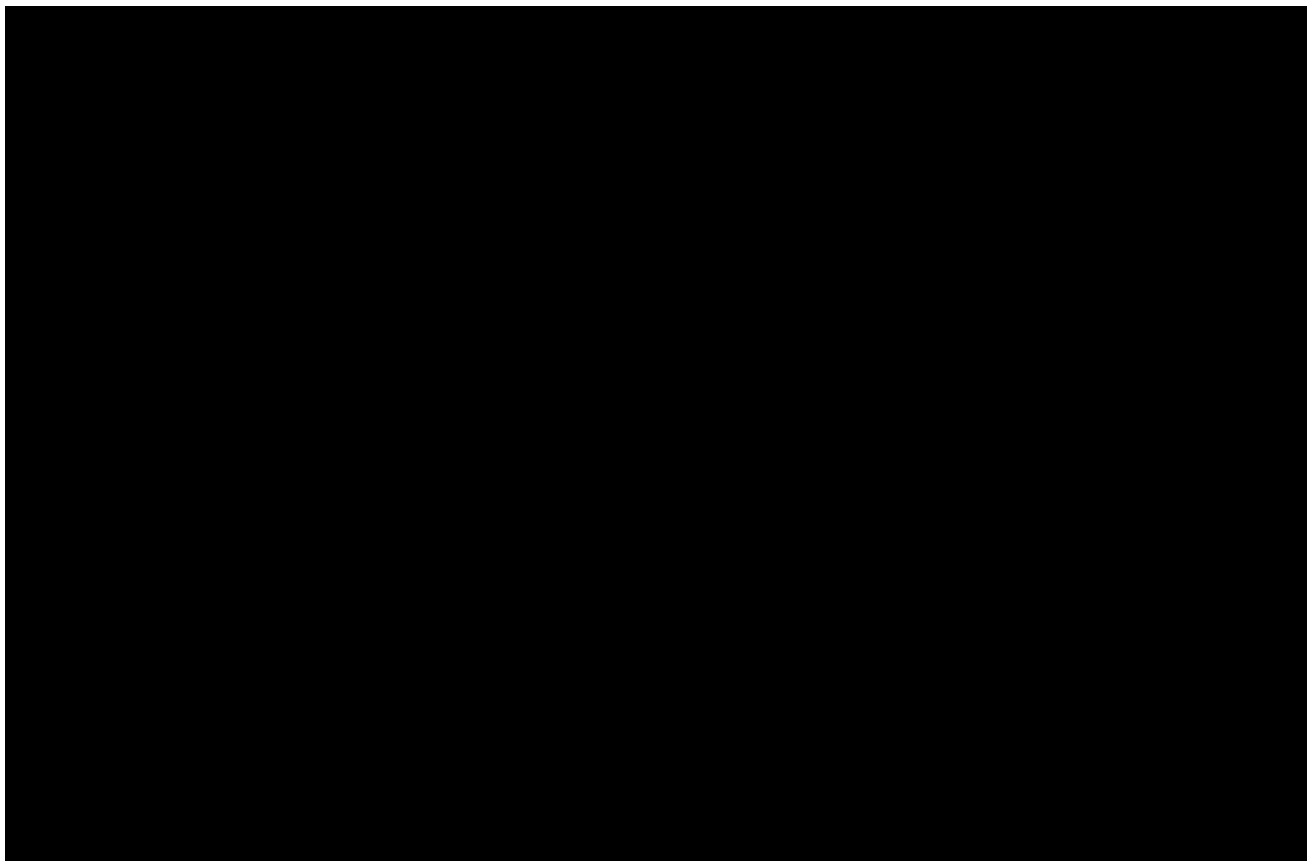


ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, na co najmniej jednej wizycie w trakcie badania. Ocenę przeprowadzono u pacjentów, u których była możliwa ocena wielkości zmiany docelowej.

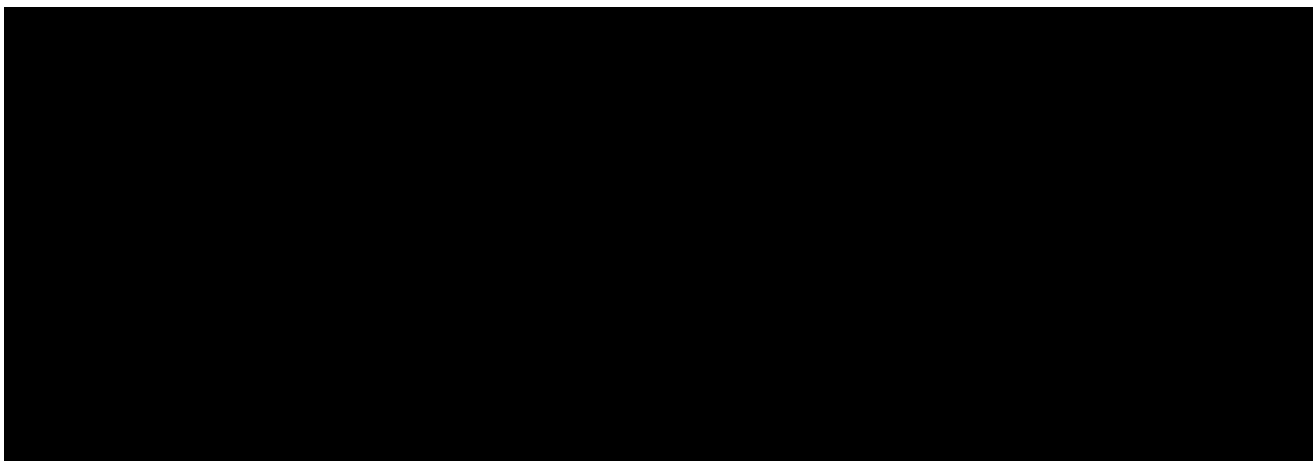
Tabela 35. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <50% – odpowiedź na leczenie.





CZAS DO DRUGIEJ PROGRESJI CHOROBY LUB ZGONU (PFS2)

Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszego zdarzenia związanego z progresją (następującego po tym, które zastosowano dla podstawowej analizy PFS) lub zgonu. Data drugiej progresji została odnotowana przez badacza i została zdefiniowana zgodnie z lokalną standardową praktyką kliniczną tj. mogła obejmować datę dowolnej z następujących przyczyn: obiektywnej progresji choroby w badaniu radiologicznym, progresji objawowej lub zgonu [21].



15.5.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – POPULACJA OGÓLNA PACJENTÓW NIEZALEŻNIE OD STOPNIA EKSPRESJI PD-L1

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY (PFS)

PFS dla grupy badanej I tj. leczonej durwalumabem+tremelimumabem+CTH w porównaniu z CTH był możliwy do formalnej oceny, ponieważ osiągnięto główny punkt końcowy, tj. istotnie statystycznie dłuższy PFS dla grupy badanej II, leczonej durwalumabem+CTH w porównaniu z CTH [1].

Tabela 37. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

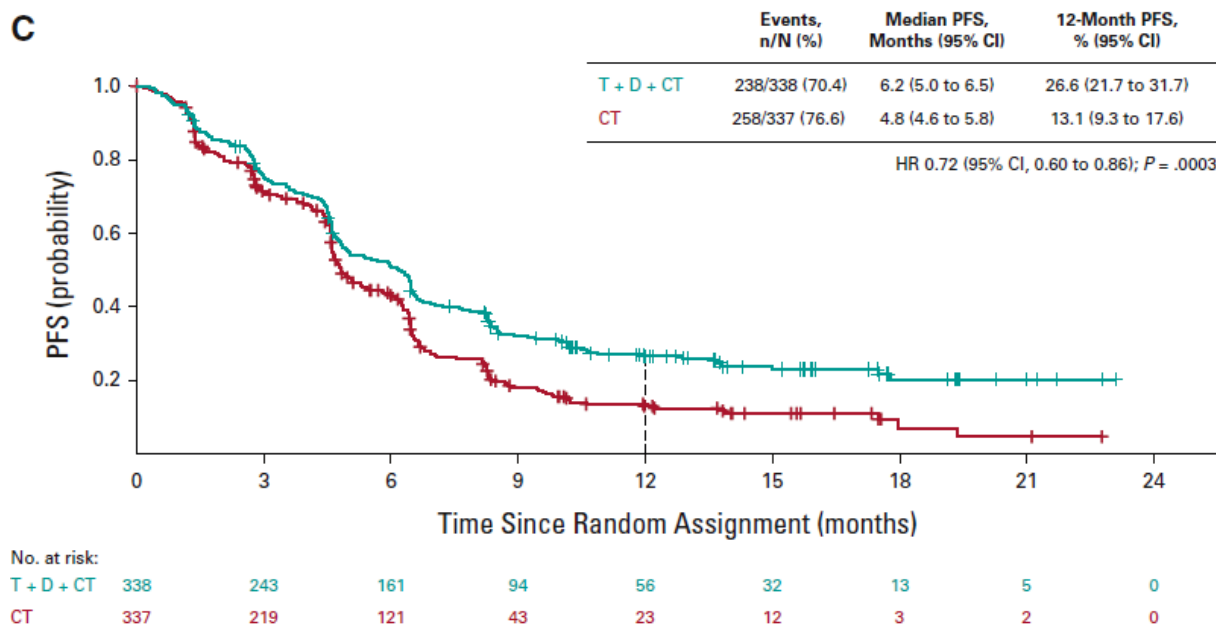
Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=338	Grupa kontrolna CTH, N=337	HR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
PFS, mediana [95%CI] [miesiące]	24 lipca 2019 roku [1], [10], [20], [21]	6,2 [5,0; 6,5]	4,8 [4,6; 5,8]	HR=0,72 [0,60; 0,86]*	0,0003*	-
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	24 lipca 2019 roku [1], [10]	90^ (26,6%) [21,7; 31,7]	44^ (13,1%) [9,3; 17,6]	RB=2,04 [1,48; 2,83]^	<0,05^	NNT=8 [6; 14]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w publikacji referencyjnej, ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- dłuższym PFS i niższym o 28% ryzykiem progresji choroby lub zgonu;
- niższym ryzykiem progresji choroby lub zgonu po 12 miesiącach od randomizacji (NNT=8);

w momencie finalnej analizy przeprowadzonej 24 lipca 2019 roku.

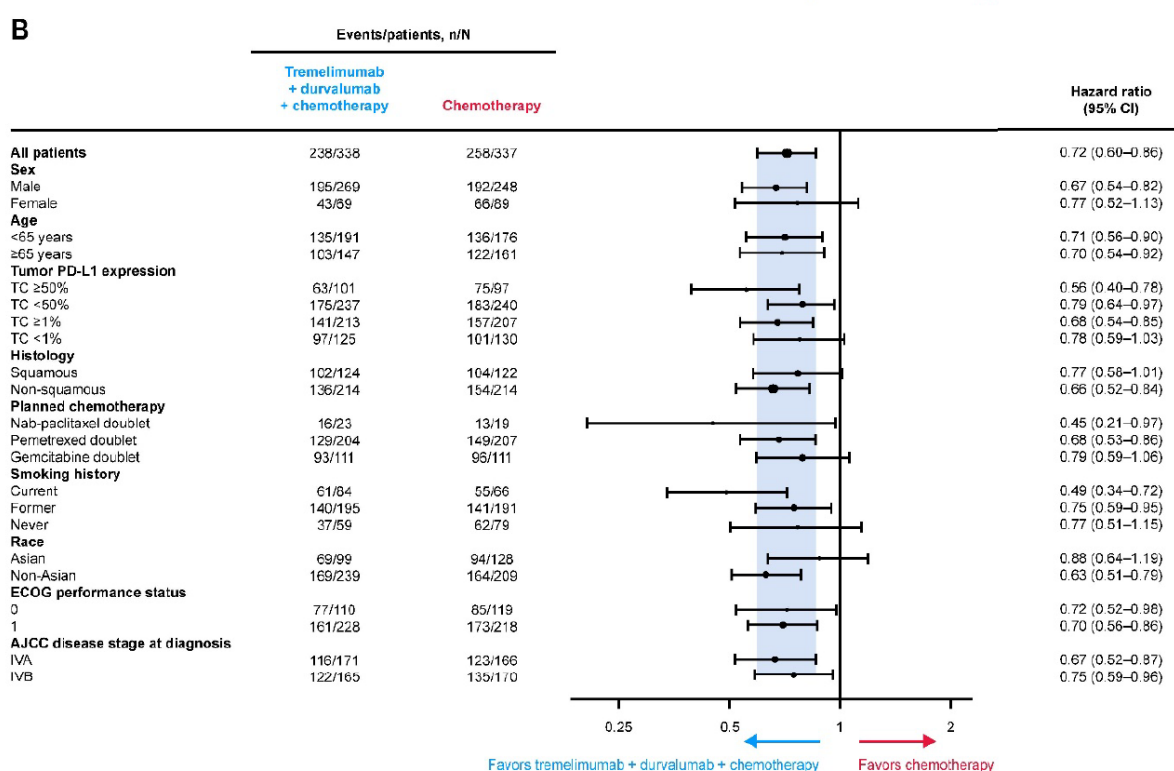


Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby lub zgonu (PFS) w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 24 lipca 2019 roku [1].

Wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera dla PFS dla grupy badanej i kontrolnej, była obserwowana od 5 miesięcy od randomizacji.

Analiza w podgrupach

Analizę przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu przeprowadzono również w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, status ekspresji PD-L1, typ histologiczny nowotworu, rasę, stosowaną chemioterapię, palenie tytoniu, stopień zaawansowania czy stan sprawności w skali ECOG. Analiza wrażliwości wykazała minimalny wpływ wcześniej określonych współzmiennych na oszacowany HR dla PFS [0,70; 95% CI: 0,59; 0,84] [1].



Wykres 12. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 24 lipca 2019 roku [1].

Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu przeprowadzona w podgrupach wskazuje na spójny trend, wskazujący na poprawę PFS, w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, tj. durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

Różnica pomiędzy grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$) w następujących subpopulacjach pacjentów:

- mężczyźni;

- osób ≥ 65 roku życia jak i < 65 roku życia;
- z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, $< 50\%$ i $\geq 1\%$;
- z histologią niepłaskonabłonkową;
- stosujących chemioterapię dubletową z pemetrekselem, nab-paklitakselem;
- u aktualnych i byłych palaczy;
- rasy nieazjatyckiej;
- w stanie sprawności 1 jak również 0 w skali ECOG;
- stopniem zaawansowania choroby określonym jako IVA jak również IVB;

w momencie analizy danych, przeprowadzonej w marcu 2021 roku.

Tabela 38. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej i płaskonabłonkowej – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	HR/RB [95% CI]	Wartość P	NNT [95% CI]
Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową						
PFS, mediana [95%CI] [miesiące]	24 lipca 2019 roku [1]	6,8 [6,1; 8,5]	5,5 [4,8; 6,4]	HR=0,66 [0,52; 0,84]*	<0,05[^]	-
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	24 lipca 2019 roku [1]	74 [^] (34,6%) [27,9; 41,3], N=214	40 [^] (18,8%) [13,2; 25,2], N=214	RB=1,85 [1,33; 2,59] [^]	<0,05[^]	NNT=7 [5; 14]
Pacjenci z histologią płaskonabłonkową						
PFS, mediana [95%CI] [miesiące]	24 lipca 2019 roku [1]	4,6 [3,9; 5,1]	4,6 [4,2; 4,8]	HR=0,77 [0,58; 1,01]*	>0,05[^]	-
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	24 lipca 2019 roku [1]	15 [^] (12,3%) [6,8; 19,5], N=124	4 [^] (3,6%) [1,0; 9,0], N=122	RB=3,69 [1,33; 10,38]	<0,05[^]	NNT=12 [7; 43]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w publikacji referencyjnej, [^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- dłuższym PFS a także niższym ryzykiem progresji choroby lub zgonu po 12 miesiącach od randomizacji (NNT=7) w subpopulacji z rakiem niepłaskonabłonkowym;
- niższym ryzykiem progresji choroby lub zgonu po 12 miesiącach od randomizacji (NNT=12) w subpopulacji z rakiem płaskonabłonkowym;

w momencie analizy przeprowadzonej 24 lipca 2019 roku. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie PFS w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym.

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Tabela 39. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – przeżycie całkowite (OS).

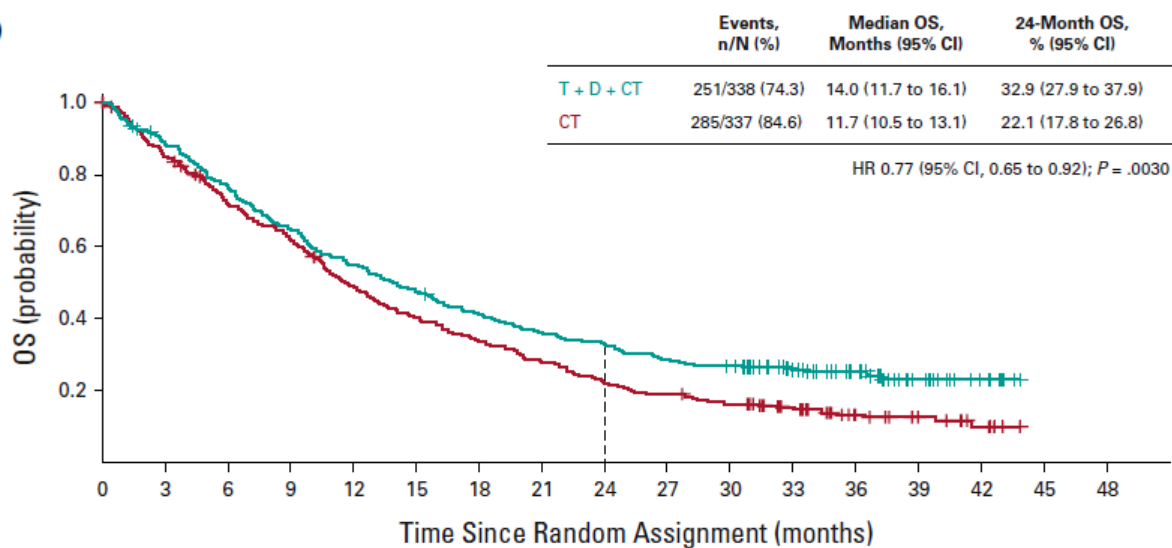
Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=338	Grupa kontrolna CTH, N=337	HR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [1], [10], [20], [21]	14,0 [11,7; 16,1]	11,7 [10,5; 13,1]	HR=0,77 [0,65; 0,92]*	0,0030*	-
	11 marca 2022 roku [4], [6], [11], [20]	14,0 [11,7; 16,1]	11,7 [10,5; 13,1]	HR=0,75 [0,63; 0,88]*	<0,05^	-
	24 sierpnia 2023 roku [15], [20]	14,0 [11,7; 16,1]	11,6 [10,5; 13,1]	HR=0,76 [0,64; 0,89]*	<0,05^	-

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w publikacji referencyjnej, ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- dłuższym OS i niższym o 24% ryzykiem zgonu w najnowszej analizie przeprowadzonej w sierpniu 2023 roku;

D



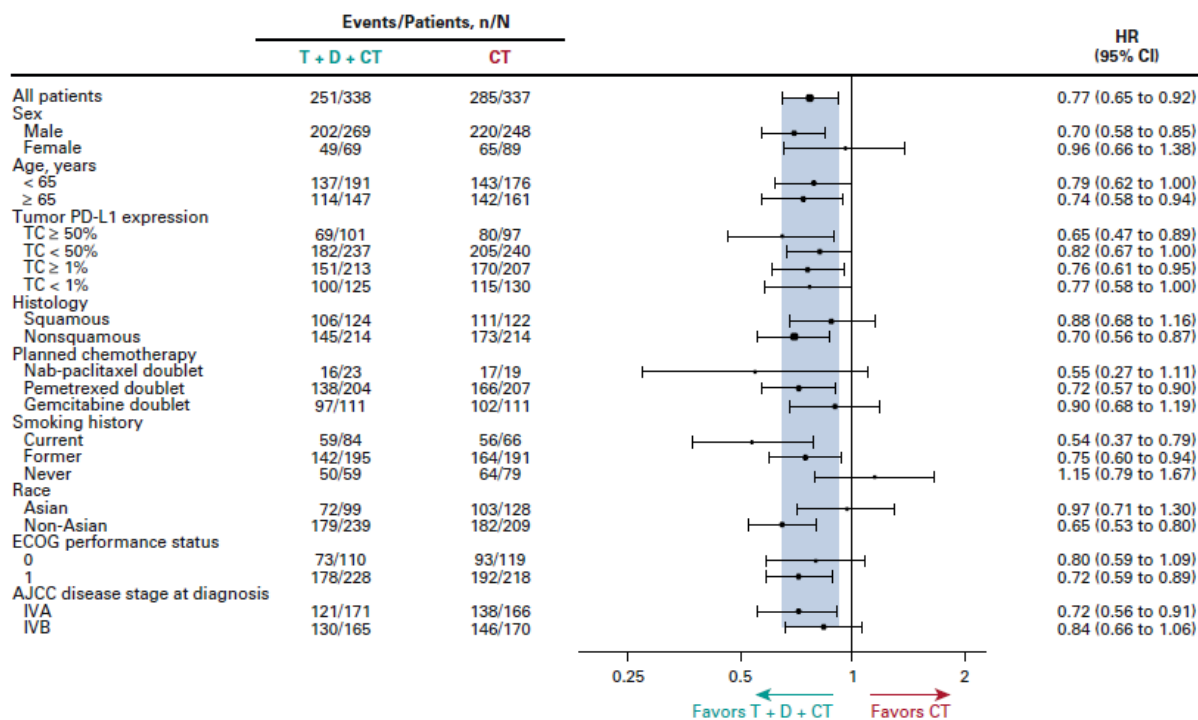
No. at risk:

T + D + CT	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0	0
CT	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0	0

Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odciążenia zbierania danych: 12 marca 2021 roku [1].

Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach

Analizę przeżycia całkowitego przeprowadzono również w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, status ekspresji PD-L1, typ histologiczny nowotworu, rasę, stosowaną chemioterapię, palenie tytoniu, stopień zaawansowania czy stan sprawności w skali ECOG.



Wykres 15. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CT) względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (CT). Data odcięcia zbierania danych: 12 marca 2021 roku [1].

Analiza przeżycia całkowitego przeprowadzona w podgrupach wskazuje na spójny trend, wskazujący na poprawę przeżycia całkowitego, w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji, tj. durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

Różnica pomiędzy grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$) w następujących subpopulacjach pacjentów:

- mężczyzn;
- osób ≥ 65 roku życia;
- z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i $\geq 1\%$;
- z histologią niepłaskonabłonkową;
- stosujących chemioterapię dubletową z pemetreksedem;

- u aktualnych i byłych palaczy;
- rasy nieazjatyckiej;
- w stanie sprawności 1 w skali ECOG;
- stopniem zaawansowania choroby określonym jako IVA;

w momencie analizy danych, przeprowadzonej w marcu 2021 roku.

Analiza wrażliwości wykazała minimalny wpływ wcześniej określonych współzmiennych na oszacowany HR dla OS [0,76; 95% CI: 0,63; 0,90] [1].

Tabela 40. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej i płaskonabłonkowej – przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	HR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [1]	17,2 [14,9; 21,8]	13,1 [10,6; 15,1]	HR=0,70 [0,56; 0,87]*	<0,05^	-
	11 marca 2022 roku [6], [11]	17,2 [14,9; 21,8]	13,6 [10,1; 17,5]	HR=0,68 [0,55; 0,85]*	<0,05^	-
	24 sierpnia 2023 roku [15]	17,2 [14,9; 21,8]	13,0 [10,6; 15,1]	HR=0,69 [0,56; 0,85]8	<0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [1]	89^ (41,4%) [34,7; 48,0], N=214	58^ (27,0%) [21,1; 33,2], N=214	RB=1,53 [1,17; 2,02]^	<0,05^	NNT=7 [5; 19]
Wskaźnik OS po 36 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	11 marca 2022 roku [6], [11]	67^ (31,4%) [25,3; 37,7], N=214	37^ (17,3%) [12,4; 22,8], N=214	RB=1,81 [1,28; 2,58]^	<0,05^	NNT=8 [5; 17]
Wskaźnik OS po 5 latach od randomizacji, n (%) [95% CI]	24 sierpnia 2023 roku [15]	44^ (20,5%) [15,3; 26,2], N=214	19^ (9,1%) [5,6; 13,6], N=214	RB=2,32 [1,41; 3,83]^	<0,05^	NNT=9 [6; 20]
Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową i mutacją STK11						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	11 marca 2022 roku [6], [11], [14]	15,0 [8,2; 23,8]	10,7 [6,0; 14,9]	HR=0,62 [0,34; 1,12]*	>0,05^	-
Wskaźnik OS po 36 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	11 marca 2022 roku [6], [11], [14]	8^ (25,8%) [12,2; 41,8], N=31	1^ (4,5%) [0,3; 18,9], N=22	RB=5,68 [1,05; 34,01]^	<0,05^	NNT=5 [3; 146]
Pacjenci z histologią płaskonabłonkową						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [1]	10,4 [8,4; 12,7]	10,5 [8,0; 11,7]	HR=0,88 [0,68; 1,16]*	>0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [1]	22^ (18,1%) [11,8; 25,4], N=124	17^ (14,1%) [8,6; 20,9], N=122	RB=1,27 [0,72; 2,27]^	<0,05^	-

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w publikacji referencyjnej, ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- dłuższym OS i niższym o 31% ryzykiem zgonu w najnowszej analizie przeprowadzonej w sierpniu 2023 roku, w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym;

- niższym ryzykiem zgonu po 24 miesiącach od randomizacji (NNT=7), 36 miesiącach od randomizacji (NNT=8) i 5 latach od randomizacji (NNT=9) w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym;
- niższym ryzykiem zgonu po 36 miesiącach od randomizacji (NNT=5) w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym i mutacją genu STK11.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami (a jedynie trend na korzyść wnioskowanej interwencji) w zakresie:

- OS w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym i mutacją genu STK11;
- OS i ryzyka zgonu po 24 miesiącach od randomizacji w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym.

Tabela 41. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od statusu ekspresji PD-L1 – przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	HR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Pacjenci z PD-L1 TC ≥1%						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [9]	15,6 [11,6; 18,1], N=213	12,5 [10,4; 15,2], N=207	HR=0,76 [0,61; 0,95]*	<0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [9]	81^ (38,1%) [31,6; 44,7], N=213	51^ (24,8%) [19,1; 30,9], N=207	RB=1,54 [1,15; 2,07]^	<0,05^	NNT=8 [5; 23]
Pacjenci z PD-L1 TC <1%						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [9]	12,7 [9,9; 15,5], N=125	11,0 [8,7; 12,8], N=130	HR=0,77 [0,58; 1,00]*	>0,05^	-
	24 sierpnia 2023 roku [15]	12,7 [9,9; 15,5]	11,0 [8,7; 12,7]	HR=0,81 [0,62; 1,05]*	>0,05	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [9]	30^ (23,9%) [16,8; 31,7], N=125	23^ (17,8%) [11,7; 25,0], N=130	RB=1,36 [0,84; 2,20]^	>0,05^	-
OS, mediana [95%CI] [miesiące]						

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	HR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Cała populacja						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]						
Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową i PD-L1 TC ≥1%						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [9]	22,1 [15,9; 27,8], N=133	13,5 [10,6; 18,8], N=132	HR=0,67 [0,50; 0,90]*	<0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [9]	65^ (48,9%) [40,1; 57,1], N=133	39^ (29,9%) [22,2; 38,0], N=132	RB=1,65 [1,21; 2,28]^	<0,05^	NNT=6 [4; 14]
Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową i PD-L1 TC <1%						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [9]	13,4 [9,8; 18,7], N=81	12,3 [9,3; 14,1], N=82	HR=0,75 [0,53; 1,06]*	>0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [9]	24^ (29,2%) [19,7; 39,3], N=81	18^ (22,1%) [13,6; 31,8], N=82	RB=1,35 [0,80; 2,29]^	>0,05^	-
Pacjenci z histologią płaskonabłonkową i PD-L1 TC ≥1%						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [9]	9,8 [7,6; 12,5], N=80	10,6 [9,0; 15,2], N=74	HR=0,95 [0,68; 1,34]*	>0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [9]	16^ (20,3%) [12,3; 29,7], N=80	12^ (16,2%) [8,9; 25,4], N=74	RB=1,23 [0,64; 2,41]^	>0,05^	-
Pacjenci z histologią płaskonabłonkową i PD-L1 TC <1%						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [9]	12,7 [7,7; 14,1], N=44	8,8 [4,8; 11,8], N=48	HR=0,79 [0,51; 1,22]*	>0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [9]	6^ (14,0%) [5,7; 26,0], N=44	5^ (10,6%) [3,9; 21,3], N=48	RB=1,31 [0,45; 3,80]^	>0,05^	-

bd – brak danych; CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w publikacji referencyjnej, ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji lub obliczeń własnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- dłuższym OS i niższym o 24% ryzykiem zgonu w analizie przeprowadzonej w marcu 2021 roku, w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 >1%;
- niższym ryzykiem zgonu po 24 miesiącach od randomizacji (NNT=8) w analizie przeprowadzonej

w marcu 2021 roku, w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1>1%;

- dłuższym OS i niższym o 33% ryzykiem zgonu w analizie przeprowadzonej w marcu 2021 roku, w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1>1% i rakiem płaskonabłonkowym;

- niższym ryzykiem zgonu po 24 miesiącach od randomizacji (NNT=6) w analizie przeprowadzonej w marcu 2021 roku, w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1>1% i rakiem płaskonabłonkowym;

- dłuższym OS w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥25 % i <25%;

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy grupami (a jedynie trend na korzyść wnioskowanej interwencji) w zakresie:

- OS w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%, w analizie przeprowadzonej w marcu 2021 roku;

- OS w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% i: rakiem niepłaskonabłonkowym jak również płaskonabłonkowym, w analizie przeprowadzonej w marcu 2021 roku;

- OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <25%;

- ryzyka zgonu po 24 miesiącach randomizacji w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <1% i: rakiem niepłaskonabłonkowym jak również płaskonabłonkowym.

Tabela 42. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od mutacji w komórkach guza – przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	HR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Pacjenci z mutacjami genu KRAS						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [14]	16,0 [9,7; 27,8], N=72	10,5 [7,6; 12,6], N=64	HR=0,63 [0,42; 0,92]*	<0,05 [^]	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [14]	32 [^] (44,4%) [32,8; 55,4], N=72	15 [^] (23,0%) [13,4; 34,2], N=64	RB=1,90 [1,16; 3,20] [^]	<0,05 [^]	NNT=5 [3; 20]
Pacjenci z genem KRAS typu dzikiego						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [14]	13,4 [11,5; 15,8], N=253	12,8 [10,6; 15,2], N=254	HR=0,84 [0,69; 1,01]*	>0,05 [^]	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [14]	74 [^] (29,2%) [23,7; 34,9], N=253	58 [^] (22,7%) [17,7; 28,0], N=254	RB=1,28 [0,95; 1,72] [^]	>0,05	-
Pacjenci z mutacją genu STK11						

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	HR/RB [95% CI]	Wartość P	NNT [95% CI]
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [14]	11,7 [8,9; 18,7], N=47	10,7 [6,0; 14,9], N=25	HR=0,80 [0,48; 1,38]*	>0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [14]	11^ (23,4%) [12,6; 36,2], N=47	2^ (8,3%) [1,4; 23,3], N=25	RB=2,93 [0,83; 11,35]^	>0,05^	-
Pacjenci genem <i>STK11</i> typu dzikiego						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [14]	14,6 [12,5; 16,6], N=278	12,2 [10,6; 14,1], N=293	HR=0,77 [0,64; 0,92]*	<0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [14]	95^ (34,2%) [28,7; 39,9], N=278	70^ (24,0%) [19,2; 29,0], N=293	RB=1,43 [1,10; 1,86]^	<0,05^	NNT=10 [6; 36]
Pacjenci z mutacją genu <i>KEAP1</i>						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [14]	13,7 [7,2; 26,5], N=22	8,7 [5,1; NE], N=6	HR=0,43 [0,16; 1,25]*	>0,05	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [14]	8^ (35,0%) [16,1; 54,7], N=22	0 (0%) [0; 0], N=6	Peto OR=5,57 [0,78; 39,66]^	>0,05^	-
Pacjenci z genem <i>KEAP1</i> typu dzikiego						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [14]	14,0 [11,8; 16,1], N=303	12,2 [10,6; 13,9], N=312	HR=0,79 [0,66; 0,94]*	<0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [14]	98^ (32,5%) [27,2; 37,8], N=303	72^ (23,2%) [18,6; 28,1], N=312	RB=1,40 [1,08; 1,82]^	<0,05^	NNT=11 [7; 46]
Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową i mutacją genu <i>KRAS</i>						
OS, mediana [95%CI] [miesiące]	12 marca 2021 roku [14]	25,7 [9,9; 36,5], N=60	10,4 [7,5; 13,6], N=53	HR=0,56 [0,36; 0,88]*	<0,05^	-
Wskaźnik OS po 24 miesiącach od randomizacji, n (%) [95% CI]	12 marca 2021 roku [14]	31^ (51,7%) [38,4; 63,4], N=60	14^ (25,6%) [14,6; 38,1], N=53	RB=1,96 [1,20; 3,31]^	<0,05^	NNT=4 [3; 14]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w publikacji referencyjnej, ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji lub obliczeń własnych. NE – niemożliwe do oszacowania

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- dłuższym OS i niższym o 37% ryzykiem zgonu w subpopulacji pacjentów z mutacją w genie *KRAS*;
- niższym ryzykiem zgonu po 24 miesiącach od randomizacji (NNT=5) w subpopulacji pacjentów z mutacją w genie *KRAS*;

- dłuższym OS i niższym o 23% ryzykiem zgonu w subpopulacji pacjentów z genem *STK11* typu dzikiego i o 21% w niższym w subpopulacji pacjentów z genem *KEAP1* typu dzikiego;
- niższym ryzykiem zgonu po 24 miesiącach od randomizacji (NNT=10) w subpopulacji pacjentów z genem *STK11* i *KEAP1* (NNT=11) typu dzikiego;
- dłuższym OS i niższym o 44% ryzykiem zgonu w subpopulacji pacjentów z mutacją genu *KRAS* i rakiem niepłaskonabłonkowym;
- niższym ryzykiem zgonu po 24 miesiącach od randomizacji (NNT=4) w subpopulacji pacjentów z mutacją genu *KRAS* i rakiem niepłaskonabłonkowym;

w czasie analizy przeprowadzonej w marcu 2021 roku.

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy grupami (a jedynie trend na korzyść wnioskowanej interwencji) w zakresie:

- OS w subpopulacji pacjentów z genem *KRAS* typu dzikiego;
- ryzyka zgonu po 24 miesiącach od randomizacji w subpopulacji pacjentów z genem *KRAS* typu dzikiego;
- OS w subpopulacji pacjentów z mutacją genu *STK11* czy *KEAP1*;
- ryzyka zgonu po 24 miesiącach od randomizacji w subpopulacji pacjentów z mutacją genu *STK11* czy genu *KEAP1*;

w analizie przeprowadzonej w marcu 2021 roku.

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 43. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=338	Grupa kontrolna CTH, N=337	OR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Niepotwierdzona ORR, n (%)	24 lipca 2019 roku [1], [20], [21]	159 [^] (46,3%)	113 [^] (33,4%)	OR=1,72 [1,26; 2,37]* RB=1,40 [1,16; 1,70] [^]	<0,05 [^]	NNT=8 [5; 17]
Potwierdzona ORR w analizie <i>post-hoc</i>, n (%)	24 lipca 2019 roku [1], [20]	131 [^] (38,8%)	82 [^] (24,4%)	OR=2,00 [1,43; 2,81]* RB=1,59 [1,27; 2,01] [^]	<0,05 [^]	NNT=7 [5; 14]
Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie						
Całkowita odpowiedź na leczenie	24 lipca 2019 roku [20], [21]	2 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,46; 118,38] [^]	>0,05 [^]	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	24 lipca 2019 roku [20], [21]	153 (45,7%)	111 (33,4%)	RB=1,37 [1,14; 1,67] [^]	<0,05 [^]	NNT=9 [6; 21]
Stabilizacja choroby przez ≥6 tygodni	24 lipca 2019 roku [20], [21]	120 (35,8%)	150 (45,2%)	RB=0,80 [0,66; 0,96] [^]	<0,05 [^]	NNH=11 [6; 62]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie. *wartości podane w publikacji referencyjnej; [^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- wyższą szansą/prawdopodobieństwem uzyskania niepotwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (NNT=8) jak i potwierdzonej odpowiedzi na leczenie;
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (NNT=9);
- niższym prawdopodobieństwem uzyskania stabilizacji choroby utrzymującej się przez co najmniej 6 tygodni (NNH=11);

podczas analizy przeprowadzonej w lipcu 2019 roku. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami (a jedynie trend na korzyść wnioskowanej interwencji) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie analizowano z uwzględnieniem pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie – całkowitą lub częściową.

Tabela 44. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	HR [95% CI]	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)	24 lipca 2019 roku [1]	9,5 [7,2; NA]	5,1 [4,4; 6,0]	-	-
Pacjenci, u których utrzymywało się odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach, % [95% CI]	24 lipca 2019 roku [1]	49,7% [40,4; 58,4]	21,4% [12,7; 31,6]	-	-

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny; NA – niemożliwe do oszacowania; *wartości podane w publikacji referencyjnej.

Odnotowano trend na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z grupą kontrolną stosującą samą chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Odsetek pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się po 12 miesiącach terapii był ponad dwukrotnie wyższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, podczas analizy przeprowadzonej w lipcu 2019 roku.

Analiza w podgrupach

Tabela 45. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od typu histologicznego nowotworu – odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	RB [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]
Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową						
Potwierdzona ORR w analizie <i>post-hoc</i>, n (%)	24 lipca 2019 roku [1]	96 (45,5%), N=211	50 (23,7%), N=211	1,92 [1,45; 2,56]	<0,05	NNT=5 [4; 8]
Pacjenci z histologią płaskonabłonkową						
Potwierdzona ORR w analizie <i>post-hoc</i>, n (%)	24 lipca 2019 roku [1]	34 (27,4%), N=124	31 (25,6%), N=121	1,07 [0,71; 1,62]	>0,05	-

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie. *wartości podane w publikacji referencyjnej; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,

wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym (NNT=5), podczas analizy przeprowadzonej w lipcu 2019 roku. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami (a jedynie trend na korzyść wnioskowanej interwencji) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym.

Tabela 46. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w zależności od typu histologicznego nowotworu – czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna CTH	HR/RB [95% CI]	Wartość p
Pacjenci z histologią niepłaskonabłonkową					
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)	24 lipca 2019 roku [1]	16,4 [9,3; NA]	6,0 [4,4; 8,7]	-	-
Pacjenci, u których utrzymywała się odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach, % [95% CI]	24 lipca 2019 roku [1]	124 [^] (58,6%) [47,5; 68,2], N=211	73 [^] (34,4%) [20,8; 48,4], N=211	RB=1,70 [1,37; 2,12] [^]	<0,05[^] NNT=5 [4; 7]
Pacjenci z histologią płaskonabłonkową					
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)	24 lipca 2019 roku [1]	5,6 [4,3; 7,2]	4,8 [3,7; 5,2]	-	-
Pacjenci, u których utrzymywało się odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach, % [95% CI]	24 lipca 2019 roku [1]	29 [^] (23,3%) [9,9; 40,0], N=124	0 (0%) [0; 0], N=121	Peto OR=9,32 [4,30; 20,20]	<0,05[^] NNT=5 [4; 6]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny; NA – niemożliwe do oszacowania; *wartości podane w publikacji referencyjnej, [^] wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Odnotowano trend na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z grupą kontrolną stosującą samą chemioterapię opartą na pochodnych platyny, zarówno w subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym jak i niepłaskonabłonkowym (przy czym w subpopulacji z rakiem niepłaskonabłonkowym różnica mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami była wysoka i wynosiła ponad 10 miesięcy).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- wyższym prawdopodobieństwem utrzymania przez 12 miesięcy obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym (NNT=5);

- wyższym prawdopodobieństwem utrzymania przez 12 miesięcy obiektywnej odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (NNT=5);
podczas analizy przeprowadzonej w lipcu 2019 roku

CZAS DO DRUGIEJ PROGRESJI CHOROBY LUB ZGONU (PFS2)

Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszego zdarzenia związanego z progresją (następującego po tym, które zastosowano dla podstawowej analizy PFS) lub zgonu. Data drugiej progresji została odnotowana przez badacza i zdefiniowana zgodnie z lokalną standardową praktyką kliniczną i mogła obejmować dowolną z następujących przyczyn: obiektywną progresję w badaniu radiologicznym, progresję objawową lub zgon [21].

Tabela 47. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2).

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana I Durwalumab+tremelimumab+CTH, N=338	Grupa kontrolna CTH, N=337	HR [95% CI]*	Wartość p
PFS2, mediana [95% CI] (miesiące)	Brak danych, prawdopodobnie 12 marca 2021 roku [21]	10,4 [9,4; 12,2]	9,4 [8,6; 10,4]	0,75 [0,63; 0,88]	<0,05[^]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny; NA – niemożliwe do oszacowania; *wartości podane w publikacji referencyjnej, [^]wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem do drugiej progresji choroby lub zgonu.

DODATKOWE ANALIZY

W referencji [3] dokonano analizy farmakokinetyki populacyjnej i analizy ekspozycji-odpowiedzi (ang. *exposure–Response*) na tremelimumab u pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w POSEIDON.

Zastosowano modele regresji proporcjonalnego ryzyka Cox'a u 326 pacjentów z badania POSEIDON w celu oceny związku między ekspozycją a punktami końcowymi z zakresu skuteczności, z uwzględnieniem wartości wyjściowych współzmiennych prognostycznych. Poprawa przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) w grupie otrzymującej tremelimumab (w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią) wiązała się z większą ekspozycją na tremelimumab (np. minimalne stężenie przy 5.

dawce ($C_{min, dawka5}$) i pole pod krzywą przy 5. dawce (AUC_{dawka5}). Jednakże dalsze analizy polegające na dopasowywaniu przypadków wykazały współczynniki ryzyka dla porównania pacjentów leczonych tremelimumabem w podgrupie $C_{min, dawki 5}$ kwartyła 1 (Q1) z dopasowanymi pacjentami leczonymi chemioterapią wynoszące 1,04 (95% CI: 0,76; 1,44) dla OS i 0,99 (95% CI: 0,72; 1,36) dla PFS, co sugeruje, że zaobserwowana pozorna zależność ekspozycja-odpowieź może być zaburzona. Nie stwierdzono związku pomiędzy ekspozycją na tremelimumab a bezpieczeństwem (pod względem ryzyka zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia stopnia ≥ 3 , zdarzeń o szczególnym znaczeniu lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych). Wyniki te potwierdzają stałą korzyść obserwowaną w przypadku stosowania tremelimumabu w dawce 75 mg co 3 tygodnie, do 5 dawek w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią w leczeniu POSEIDON jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu rozlanego raka niedrobnokomórkowego [3].

W referencji [5] przedstawiono analizę eksploracyjną, której celem była ocena charakterystyki klinicznej i wyników leczenia pacjentów uzyskujących długoterminowe korzyści kliniczne. W badaniu POSEIDON. Za długoterminową korzyść kliniczną uznano PFS wynoszący co najmniej 12 miesięcy. Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna pacjentów, odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), OS i bezpieczeństwo oceniano w podgrupach pacjentów z PFS ≥ 12 miesięcy w porównaniu z PFS < 12 miesięcy.

Spośród 338, 338 i 337 pacjentów przydzielonych losowo do odpowiednio grupy leczonej durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią, durwalumabem+chemioterapią i samą chemioterapią odpowiednio 56 (16,6%), 53 (15,7%) i 23 (6,8%) pacjentów miało PFS ≥ 12 miesięcy. We wszystkich grupach większy odsetek pacjentów z histologią płaskonabłonkową i pacjentów z przerzutami do wątroby obserwowano w podgrupie z PFS < 12 miesięcy w porównaniu z podgrupą PFS ≥ 12 miesięcy. W podgrupie z PFS ≥ 12 miesięcy, odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% był niższy w grupie stosującej durwalumab+chemioterapię w porównaniu z pozostałymi grupami [5].

Tabela 48. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – analiza eksploracyjna wyników leczenia pacjentów uzyskujących długoterminowe korzyści kliniczne (data odcięcia zbierania danych: 12 marca 2021 roku dla przeżycia całkowitego, dla pozostałych: 19 lipca 2019 roku) [5].

Punkt końcowy	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH		Grupa kontrolna CTH	
	PFS ≥12 miesięcy (N=56)	PFS <12 miesięcy (N=282)	PFS ≥12 miesięcy (N=23)	PFS <12 miesięcy (N=314)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	62 (47-87)	63 (27-85)	60 (38-78)	64 (27-87)
Mężczyźni, %	76,8%	80,1%	52,2%	75,2%
Rasa biała/azjatycka/inna, %	64,3%/21,4%/14,3%	59,9%/30,9%/9,2%	43,5%/52,2%/4,3%	53,8%/36,9%/7,3%
Histologia niepłaskonabłonkowa/płaskonabłonkowa, % #	85,7%/14,3%	58,9%/41,1%	95,7%/4,3%	61,1%/38,5%
Palacz/nigdy niepalący, %	78,6%/21,4%	83,3%/16,7%	60,9%/39,1%	77,4%/22,3%
Stan sprawności w skali ECOG 0/1, %	33,9%/66,1%	32,3%/67,7%	39,1%/60,9%	35,0%/64,6%
Przerzuty do mózgu/wątroby, %	10,7%/14,3%	9,6%/21,6%	8,7%/13,0%	13,7%/24,5%
Ekspresja PD-L1 <1%/≥1%, %	33,9%/66,1%	37,6%/62,4%	47,8%/52,2%	37,9%/62,1%
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie, % [95% CI]	80,4% [67,6; 89,8]	30,5% [25,1; 36,2]	50,0% [28,2; 71,8]	22,6% [18,0; 27,6]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% CI] (miesiące)	NE [NE, NE]	5,7 [5,0; 7,0]	14,8 [12,7; NE]	4,9 [3,8; 5,2]
Przeżycie całkowite (OS) po 24 miesiącach, % [95% CI]	89,1% [77,4; 95,0]	21,6% [17,0; 26,6]	87,0% [64,8; 95,6]	17,2% [13,2; 21,7]

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; NE – niemożliwe do oszacowania. # u jednego pacjenta w grupie kontrolnej typ histologiczny nowotworu był nieznan.

W grupie leczonej durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią u pacjentów z PFS trwającym ≥12 miesięcy zaobserwowano wyższy odsetek osób z obiektywną odpowiedzią na leczenie (80,4% w porównaniu z 30,5%), dłuższą medianę odpowiedzi na leczenie (nieosiągniętą w porównaniu z 5,7 miesiąca) i wyższy 2-letni wskaźnik OS (89,1% w porównaniu z 21,6%) w porównaniu z podgrupą z PFS < 12 miesięcy [5].

W badaniu POSEIDON ponad dwukrotnie więcej pacjentów uzyskało długoterminowe korzyści kliniczne (PFS ≥12 miesięcy) podczas leczenia durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny (16,6% w porównaniu z 6,8%). Chociaż w podgrupie PFS < 2 miesięcy występował większy odsetek pacjentów z pewnymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi na początku badania, charakterystyka kliniczna nie wydaje

się wskazywać, u których pacjentów wystąpią największe korzyści ze stosowania wnioskowanej interwencji [5].

W referencji [16] przedstawiono wyniki podgrupach zdefiniowanych na podstawie zakresu wartości obciążenia mutacjami nowotworu, we krwi (bTMB), w tym wcześniej określonego punktu odcięcia wynoszącego 20 mutacji/megabazę (mut/Mb). bTMB oceniano przy użyciu platformy GuardantOMNI. OS, PFS i obiektywną odpowiedź na leczenie dla grupy badanej I, leczonej durwalumabem +tremelimumabem+chemioterapią vs grupy kontrolnej, leczonej samą chemioterapią, określono dla pacjentów z bTMB \geq vs <20 mut/Mb. Zbadano także wyniki w przypadku dodatkowych punktów odcięcia bTMB (tj. 10, 12 i 16 mut/Mb).

Próbki osocza były dostępne dla 958/1013 pacjentów z populacji, zgodnej z intencją leczenia (ITT). Spośród dostępnych próbek osocza 81,8% (784/958) nadawało się do oceny pod kątem bTMB, w tym 277 w grupie badanej I i 241 w grupie kontrolnej. Podobne cechy demograficzne i OS zaobserwowano w populacjach ze znanymi bTMB w porównaniu z populacją ITT. Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami, odsetek osób nigdy nie palących był wyższy w podgrupie bTMB <20 mut/Mb niż w podgrupie bTMB \geq 20 mut/Mb. We wszystkich analizowanych wartościach odcięcia bTMB, korzyści w zakresie OS i PFS dla wnioskowanej interwencji w porównaniu z chemioterapią były na ogół zgodne z populacją ITT, zarówno w podgrupach z wysokim i niskim bTMB. Jednakże przy każdym punkcie odcięcia bTMB korzyści w zakresie OS i PFS wydawały się bardziej widoczne wśród pacjentów w podgrupach z wysokim poziomem bTMB. Mediana OS była dłuższa w przypadku grupy badanej I w porównaniu z grupą kontrolną zarówno w podgrupach bTMB \geq 20 mut/Mb, jak i <20 mut/Mb, a HR sugerowały bardziej wyraźne korzyści w grupie z wysokim bTMB. Mediana OS wyniosła 13,5 miesiąca w przypadku grupy badanej I, w porównaniu z 10,3 miesiąca w grupie kontrolnej (niestratyfikowany HR, 0,61; 95% CI, 0,42-0,88) dla pacjentów z bTMB \geq 20 mut/Mb i 12,6 miesiąca w porównaniu z 10,9 miesiąca (niestratyfikowany HR, 0,79; 95% CI, 0,63-0,99) dla pacjentów z bTMB <20 mut/Mb. Podobną tendencją zaobserwowano w przypadku OS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. W obu podgrupach z ekspresją PD-L1 \geq 1% lub <1% HR wskazywały na bardziej wyraźną korzyść w zakresie OS/PFS u pacjentów z bTMB \geq 20 (vs <20) mut/Mb [16].

W referencji [18] dokonano oceny odpowiedzi na leczenie w zależności od liczby przyjętych cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Ogółem 78%, 82% i 74% pacjentów, którzy otrzymali durwalumab+tremelimumab+chemioterapię, durwalumab+chemioterapię lub samą chemioterapię, ukończyło 4 cykle chemioterapii. U 560 pacjentów odnotowano stabilizację choroby po cyklu 2 (C2). Spośród nich u 22,9% wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie po 4. cyklu chemioterapii. Podobną tendencją zaobserwowano u pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami w genach STK11, KEAP1 lub KRAS; u tych pacjentów poprawa była największa w przypadku zastosowania durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii, chociaż 95% przedziały ufności były

szeroenie i nakładały się. Z 252 pacjentów z populacji ITT z całkowitą/częściową odpowiedzią na leczenie po 2. cyklu chemioterapii, u 89,7% występowała odpowiedź na leczenie po cyklu czwartym. We wszystkich grupach w badaniu wystąpiło zmniejszenie mediany wielkości docelowej zmiany chorobowej pomiędzy 2 a 4 cyklem chemioterapii [18].

15.5.3. ANALIZA JAKOŚCI ŻYCIA ZWIĄZANEJ ZE ZDROWIEM PODCZAS STOSOWANIA DURWALUMABU W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – POPULACJA OGÓLNA PACJENTÓW NIEZALEŻNIE OD STOPNIA EKSPRESJI PD-L1

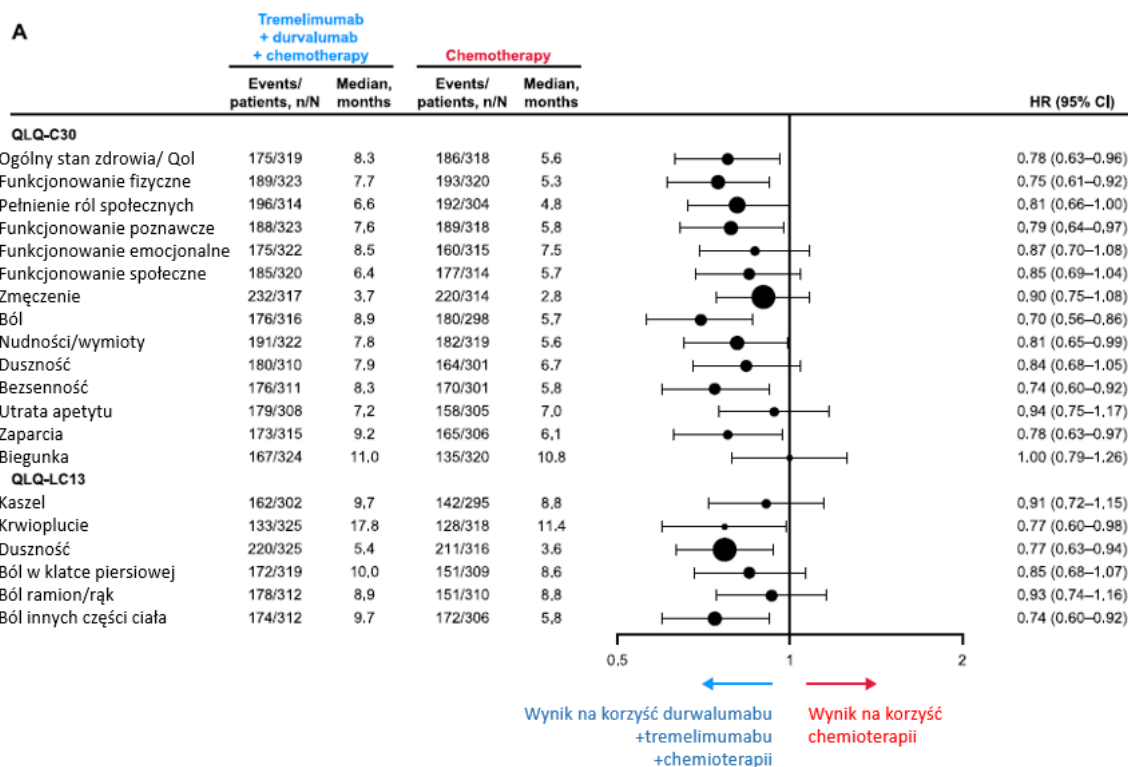
Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana była z zastosowaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire version 3*) i 13-elementowego modułu dla raka płuca (QLQ-LC13). Ponadto przeanalizowano czas do pogorszenia objawów, funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia/jakości życia. Pacjenci korzystali z tabletu elektronicznego (ePRO) do samodzielnego wypełnienia obu kwestionariuszy przed innymi procedurami badawczymi podczas wizyt w klinice, na początku badania oraz w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia aż do progresji choroby, a następnie co 8 tygodni aż do drugiej progresji lub śmierci. Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed progresją, wypełniali kwestionariusze co 4 tygodnie od ostatniej dawki leczniczej aż do progresji choroby, a następnie co 8 tygodni aż do drugiej progresji lub zgonu [2]. Dla obu kwestionariuszy opracowano statystyki podsumowujące dotyczące stopnia wypełnienia (ang. *compliance*) w czasie. Wyniki kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13 obliczono zgodnie z Podręcznikiem punktacji EORTC, przy czym surowe wyniki standaryzowano poprzez transformację liniową w zakresie od 0 do 100. Wyższy wynik oznaczał lepszy poziom funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia status/QoL lub większe nasilenie objawów. W przypadku obu kwestionariuszy klinicznie znaczącą zmianę zdefiniowano prospektywnie jako bezwzględną zmianę (wzrost lub spadek) wyniku w stosunku do wartości wyjściowych o ≥ 10 punktów. Czas do pogorszenia stanu zdrowia (TTD) oceniano u pacjentów z populacji ITT, których wyjściowe wyniki wynosiły ≥ 10 w zakresie ogólnego stanu zdrowia/QoL i funkcjonowania lub ≤ 90 w zakresie objawów. TTD zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego klinicznie znaczącego pogorszenia, które zostało potwierdzone podczas późniejszej oceny, lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku klinicznie znaczącego pogorszenia. Na potrzeby tej analizy pacjentów, u których wystąpiło pojedyncze pogorszenie i nie przeprowadzono dalszej oceny, uznano za pacjentów z pogorszeniem. TTD analizowano za pomocą testu log-rank, stratyfikowanego według ekspresji PD-L1 w guzie, stadium choroby i histologii. Stopień poprawy oceniano u pacjentów z populacji ITT, których wyjściowe wyniki wynosiły ≤ 90 w zakresie ogólnego stanu zdrowia/QoL i funkcjonowania lub ≥ 10 w zakresie objawów. Stopień poprawy zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których przeprowadzono dwie kolejne oceny w odstępie co najmniej 14 dni, i którzy wykazali klinicznie znaczącą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (tj.

zmniejszenie objawów o ≥ 10 punktów lub wzrost o ≥ 10 punktów ogólnego stanu zdrowia/jakość życia i funkcjonowania). Iloraz szans (OR) i 95% CI oszacowano za pomocą regresji logistycznej, skorygowanej do ekspresji PD-L1 w guzie, stadium choroby i histologii [2].

Wyjściowe dane raportowane przez pacjentów, obejmujące kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-LC13, wypełniło odpowiednio 325 (96,2%), 326 (96,4%) i 321 (95,3%) pacjentów otrzymujących tremelimumab +durwalumabem +chemioterapię, durwalumab + chemioterapią, i samą chemioterapię opartą o pochodne platyny [2].

Wskaźniki stosowania się do konieczności wypełnienia (ang. *compliance*) dla obu kwestionariuszy wynosiły $\geq 60\%$ w sposób ciągły od wartości początkowej do 88. tygodnia w grupie badanej I (leczonej z wykorzystaniem politerapii tremelimumab+durwalumab +chemioterapia) oraz do 24. tygodnia w grupie kontrolnej, leczonej samą chemioterapią [2].

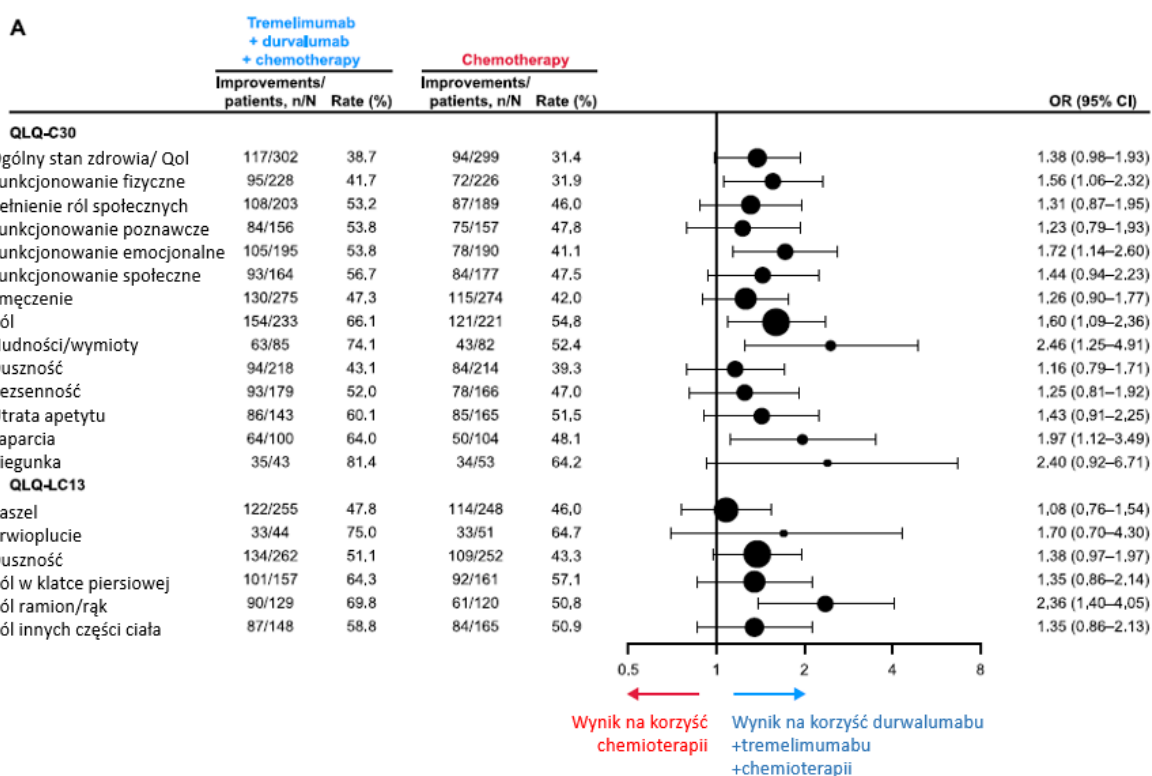
Wyjściowe wyniki QLQ-C30 i QLQ-LC13 były na ogół porównywalne w obu ramionach leczenia. W grupie badanej I leczonej durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią oraz grupie kontrolnej, stosującej samą chemioterapię, średnie wyjściowe wyniki w zakresie globalnego stanu zdrowia/QoL wyniosły odpowiednio 59,2, i 59,7; oraz 75,7 i 75,2 dla funkcjonowania fizycznego. W przypadku wcześniej określonych symptomów będących przedmiotem zainteresowania średnie początkowe wyniki w grupie badanej I leczonej durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią oraz grupie kontrolnej, stosującej samą chemioterapię wynosiły odpowiednio 32,9 i 33,9 w przypadku zmęczenia; 21,5 i 24,5 w przypadku utraty apetytu; 36,1 i 37,9 dla kaszlu; 27,5 i 25,3 dla duszności (QLQ-LC13); oraz 20,8 i 24,0 dla bólu w klatce piersiowej. We wszystkich ramionach leczenia najcięższymi objawami na początku badania (średni wynik ≥ 25) były: zmęczenie, ból (QLQ-C30), duszność (obie skale), bezsenność i kaszel. Najmniej poważnymi objawami na początku badania (średni wynik < 10) we wszystkich trzech ramionach badania były: biegunka, krwiotłucie i nudności/wymioty [2].



Wykres 16. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL), funkcjonowania i objawów w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem +tremelimumabem +chemioterapią opartą na pochodnych platyny względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13 - Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) [2], [8], [21].

Terapia durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca wiąże się z:

- istotnie statystycznie dłuższym ($p < 0,05$) czasem do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, funkcjonowania fizycznego, poznawczego, pogorszenia objawów bólu, nudności/wymiotów, bezsenności, zaparc w kwestionariuszu QLQ-C30 a także krwioplucia, duszności i bólu innych części ciała ocenianych w module QLQ-LC13;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie czasu do pogorszenia pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, społecznego, pogorszenia objawów zmęczenia, duszności, utraty apetytu, biegunki w kwestionariuszu QLQ-C30 a także kaszlu, bólu w klatce piersiowej, bólu ramion/rąk ocenianych w module QLQ-LC13.

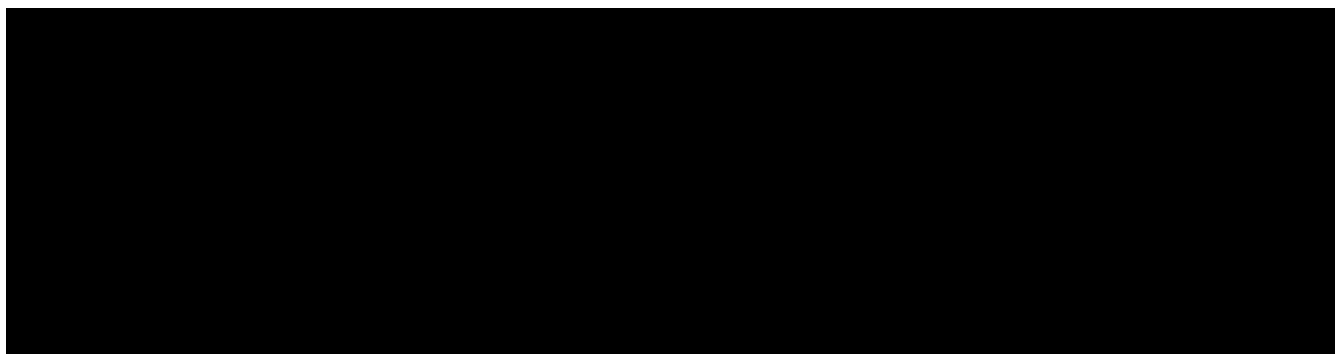


Wykres 17. Odsetek pacjentów z poprawą ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoI), funkcjonowania i objawów w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem +tremelimumabem +chemioterapią opartą na pochodnych platyny względem samej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13 - Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) [2].

Terapia durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią oparta na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca wiąże się z:

- istotnie statystycznie większą szansą ($p < 0,05$) na poprawę funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poprawę nasilenia bólu, nudności/wymiotów, zaparc w kwestionariuszu QLQ-C30 a także bólu ramion/rąk w module QLQ-LC13;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie szansy na uzyskanie poprawy w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania poznawczego, społecznego, poprawy nasilenia zmęczenia, duszności, bezsenności, utraty apetytu, biegunki w kwestionariuszu QLQ-C30, a także kaszlu, krwioplucia, duszności bólu w klatce piersiowej czy bólu w innych częściach ciała w module QLQ-LC13.

15.5.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – POPULACJA OGÓLNA PACJENTÓW NIEZALEŻNIE OD STOPNIA EKSPRESJI PD-L1



OGÓLNY PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 49. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiały niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) [1], [10], [12], [21].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330	Grupa kontrolna CTH, N=333	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem^a o dowolnym stopniu nasilenia					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	306 (92,7%)	298 (89,5%)	1,04 [0,99; 1,09]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	91 (27,6%)	59 (17,7%)	1,56 [1,17; 2,08]	<0,05	NNH=10 [6; 28]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ^b	51 (15,5%)	33 (9,9%)	1,56 [1,04; 2,35]	<0,05	NNH=19 [10; 207]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ^c	11 (3,3%)	8 (2,4%)	1,39 [0,28; 3,31]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	321 (97,3%)	320 (96,1%)	1,01 [0,98; 1,04]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	146 (44,2%)	117 (35,1%)	1,26 [1,04; 1,52]	<0,05	NNH=10 [6; 60]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	73 (22,1%)	51 (15,3%)	1,44 [1,05; 2,00]	<0,05	NNH=14 [7; 114]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	41 (12,4%)	30 (9,0%)	1,38 [0,89; 2,15]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem^a o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	171 (51,8%)	148 (44,4%)	1,17 [0,995; 1,37]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	70 (21,2%)	44 (13,2%)	1,61 [1,14; 2,67]	<0,05	NNH=12 [7; 44]

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330	Grupa kontrolna CTH, N=333	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia^b	31 (9,4%)	14 (4,2%)	2,23 [1,23; 4,09]	<0,05	NNH=19 [10; 71]
Zdarzenia niepożądane niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	176 (53,3%)	172 (51,7%)	1,03 [0,89; 1,19]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	88 (26,7%)	75 (22,5%)	1,18 [0,91; 1,55]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	36 (10,9%)	19 (5,7%)	1,91 [1,13; 3,25]	<0,05	NNH=19 [10; 97]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

a) Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z jakimkolwiek badanym leczeniem.

b) Obejmuje pacjentów, którzy trwale przerwali stosowanie co najmniej jednego badanego leku. c) Zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem prowadzącymi do śmierci były: autoimmunologiczne zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, autoimmunologiczne zapalenie nerek i autoimmunologiczne zapalenie trzustki (wszystkie u tego samego pacjenta), posocznica u dwóch pacjentów i ostre uszkodzenie nerek, COVID-19, zgon, neutropenia z gorączką, perforacja wrzodu żołądka, udar niedokrwienny, zapalenie płuca i niewydolność nerek u jednego pacjenta w ramieniu tremelimumabu z durwalumabem i chemioterapią; ostra niewydolność serca, ostre uszkodzenie nerek, ostry zawał mięśnia sercowego, zgon, gorączka neutropeniczna, zapalenie płuca i zatorowość płucna u jednego pacjenta w ramieniu durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią; oraz pancytopenia i zapalenie płuca (u tego samego pacjenta), neutropenia z gorączką i zatorowość płucna u dwóch pacjentów oraz ostry zawał mięśnia sercowego, zapalenie płuca i zakrzepica tętnicy płucnej u jednego pacjenta w grupie chemioterapii.

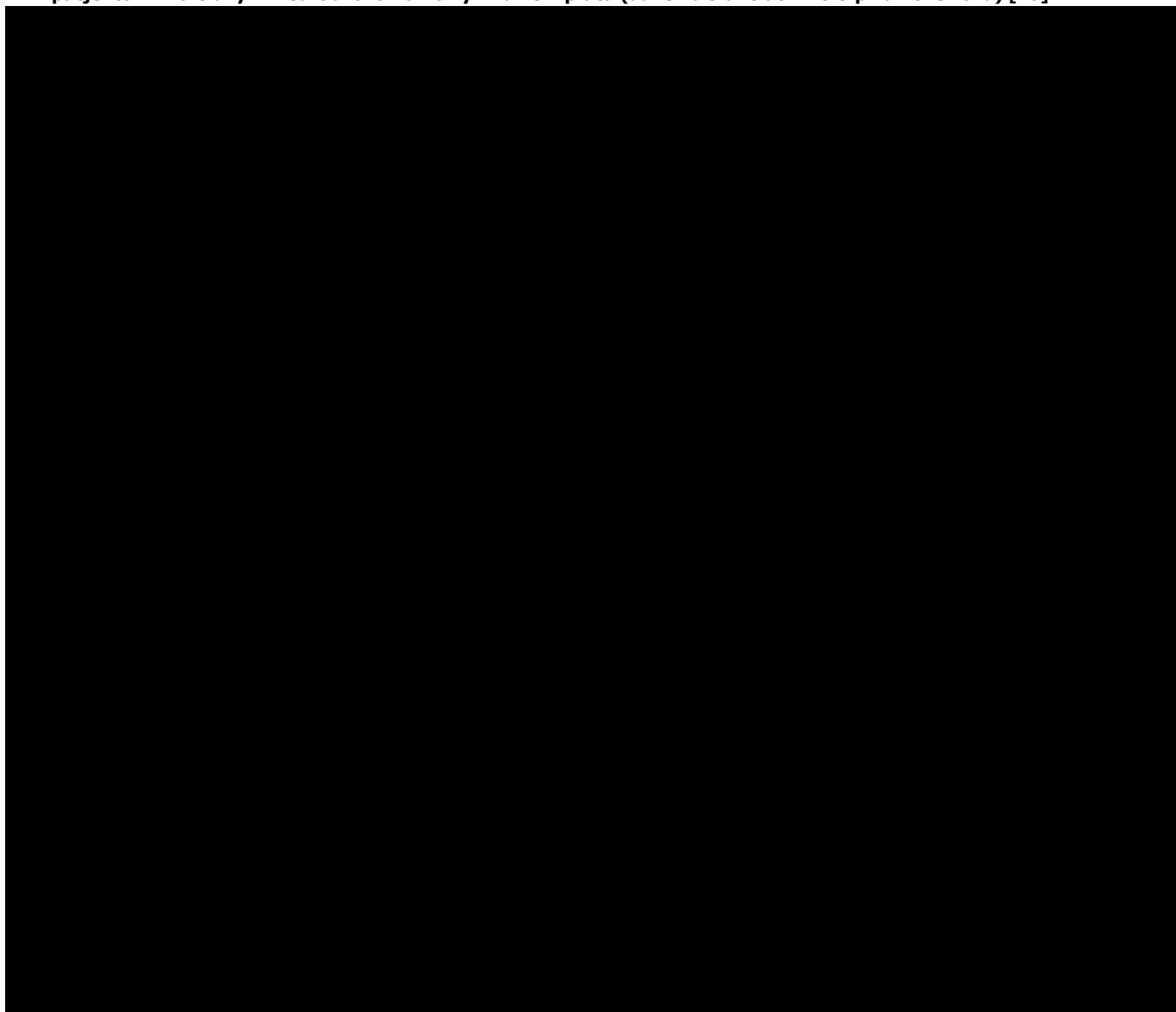
Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się:

- z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu;
 - jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem);
 - jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) prowadzących do zgonu;
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4;
 - jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4;
 - jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4;
- ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NNH=10);
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia (NNH=19);

- o ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem), NNH=10;
- o zdarzeń niepożądanych (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) prowadzących do przerwania leczenia (NNH=14);
- o ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3/4 stopniu nasilenia (NNH=12);
- o zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3/4 stopniu nasilenia prowadzących do przerwania leczenia (NNH=19);
- o zdarzeń niepożądanych (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem), o 3/4 stopniu nasilenia, prowadzących do przerwania leczenia (NNH=19);

w momencie analizy danych w marcu 2021 roku.

Tabela 50. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 24 sierpnia 2023 roku) [20].



POSZCZEGÓLNE ZDARZENIA/DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3-4 stopniu nasilenia należały niedokrwistość (anemia) i neutropenia, w większości przypadków leczone przy zastosowaniu standardowych podejść zgodnie z lokalną praktyką; 22% pacjentów w grupie badanej i 16% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało czynniki stymulujące rozrost kolonii neutrofilów, a odpowiednio 22%, i 26% otrzymało transfuzje krwi [7].

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup [1], [7].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330	Grupa kontrolna CTH, N=333	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem^a o dowolnym stopniu nasilenia					
Niedokrwistość	144 (43,6%)	145 (43,5%)	1,00 [0,84; 1,19]	>0,05	-
Nudności	124 (37,6%)	115 (34,5%)	1,09 [0,89; 1,33]	>0,05	-
Neutropenia	96 (29,1%)	75 (22,5%)	1,29 [0,996; 1,68]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	69 (20,9%)	70 (21,0%)	0,99 [0,74; 1,34]	>0,05	-
Zmęczenie	65 (19,7%)	62 (18,6%)	1,06 [0,77; 1,45]	>0,05	-
Trombocytopenia	53 (16,1%)	53 (15,9%)	1,00 [0,71; 1,43]	>0,05	-
Obniżenie liczby neutrofilów	35 (10,6%)	57 (17,1%)	0,62 [0,42; 0,91]	<0,05	NNT=16 [9; 80]
Wymioty	47 (14,2%)	40 (12,0%)	1,19 [0,80; 1,75]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	34 (10,3%)	41 (12,3%)	0,84 [0,55; 1,28]	>0,05	-
Biegunka	46 (13,9%)	35 (10,5%)	1,33 [0,88; 2,20]	>0,05	-
Zaparcia	27 (8,2%)	49 (14,7%)	0,56 [0,36; 0,86]	<0,05	NNT=16 [9; 59]
Leukopenia	42 (12,7%)	36 (10,8%)	1,18 [0,78; 1,78]	>0,05	-
Wysypka	52 (15,8%)	10 (3,0%)	5,25 [2,76; 10,06]	<0,05	NNH=7 [5; 11]

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330	Grupa kontrolna CTH, N=333	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	32 (9,7%)	31 (9,3%)	1,04 [0,65; 1,66]	>0,05	-
Oslabienie	41 (12,4%)	26 (7,8%)	1,59 [1,00; 2,53]	>0,05	-
Łysienie	31 (9,4%)	20 (6,0%)	1,56 [0,92; 2,67]	>0,05	-
Niedoczynność tarczycy	35 (10,6%)	3 (0,9%)	11,77 [3,90; 35,86]	<0,05	NNH=10 [7; 15]
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem^a o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4					
Niedokrwistość	57 (17,3%)	68 (20,4%)	0,85 [0,62; 1,16]	>0,05	-
Nudności	4 (1,2%)	5 (1,5%)	1,26 [0,37; 4,31]	>0,05	-
Neutropenia	53 (16,1%)	40 (12,0%)	1,34 [0,92; 1,96]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	5 (1,5%)	4 (1,2%)	0,81 [0,24; 2,75]	>0,05	-
Zmęczenie	5 (1,5%)	7 (2,1%)	0,72 [0,24; 2,13]	>0,05	-
Trombocytopenia	18 (5,5%)	17 (5,1%)	1,07 [0,57; 2,02]	>0,05	-
Obniżenie liczby neutrofilów	24 (7,3%)	25 (7,5%)	0,97 [0,57; 1,65]	>0,05	-
Wymioty	4 (1,2%)	4 (1,2%)	1,01 [0,28; 3,65]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	4 (1,2%)	7 (2,1%)	0,58 [0,18; 1,83]	>0,05	-
Biegunka	5 (1,5%)	4 (1,2%)	1,26 [0,37; 4,31]	>0,05	-
Zaparcia	0 (0%)	2 (0,6%)	Peto OR=0,14 [0,01; 2,18]	>0,05	-
Leukopenia	9 (2,7%)	12 (3,6%)	0,76 [0,33; 1,73]	>0,05	-
Wysypka	4 (1,2%)	0 (0%)	Peto OR=7,53 [1,06; 53,66]	<0,05	NNH=82 [32; 1 586]
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	1 (0,3%)	0 (0%)	Peto OR=7,46 [0,15; 375,80]	>0,05	-
Oslabienie	8 (2,4%)	5 (1,5%)	1,61 [0,56; 4,65]	>0,05	-
Łysienie	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Niedoczynność tarczycy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia					
Niedokrwistość	164 (49,7%)	163 (48,9%)	1,02 [0,87; 1,19]	>0,05	-
Nudności	137 (41,5%)	122 (36,6%)	1,13 [0,94; 1,37]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330	Grupa kontrolna CTH, N=333	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Neutropenia	99 (30,0%)	78 (23,4%)	1,28 [0,99; 1,65]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	93 (28,2%)	82 (24,6%)	1,14 [0,89; 1,48]	>0,05	-
Zmęczenie	81 (24,5%)	74 (22,2%)	1,10 [0,84; 1,46]	>0,05	-
Zaparcia	63 (19,1%)	79 (23,7%)	0,80 [0,60; 1,08]	>0,05	-
Biegunka	71 (21,5%)	51 (15,3%)	1,40 [1,02; 1,95]	<0,05	NNH=16 [8; 335]
Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4					
Niedokrwistość	68 (20,6%)	75 (22,5%)	0,91 [0,68; 1,22]	>0,05	-
Nudności	6 (1,8%)	7 (2,1%)	0,86 [0,31; 2,43]	>0,05	-
Neutropenia	56 (17,0%)	41 (12,3%)	1,38 [0,95; 2,00]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	5 (1,5%)	4 (1,2%)	1,26 [0,37; 4,31]	>0,05	-
Zmęczenie	8 (2,4%)	9 (2,7%)	0,90 [0,36; 2,22]	>0,05	-
Zaparcia	0 (0%)	2 (0,6%)	Peto OR=0,14 [0,01; 2,18]	>0,05	-
Biegunka	5 (1,5%)	5 (1,5%)	1,01 [0,32; 3,23]	>0,05	-
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, odnotowane u ≥2% pacjentów w którejkolwiek z grup					
Niedokrwistość	15 (4,5%)	20 (6,0%)	0,76 [0,40; 1,44]	>0,05	-
Zapalenie płuc	12 (3,6%)	8 (2,4%)	1,51 [0,64; 3,56]	>0,05	-
Gorączka neutropeniczna	7 (2,1%)	4 (1,2%)	1,77 [0,56; 5,60]	>0,05	-
Trombocytopenia	8 (2,4%)	3 (0,9%)	2,69 [0,78; 9,29]	>0,05	-

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

a) Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z jakimkolwiek badanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z:

- z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia: niedokrwistości, nudności, neutropenii, obniżenia apetytu, zmęczenia, trombocytopenii, wymiotów, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, biegunki,

- leukopenii, wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej, osłabienia, łysienia;
- o następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o maksymalnym 3/4 stopniu nasilenia: niedokrwistości, nudności, neutropenii, obniżenia apetytu, zmęczenia, trombocytopenii, obniżenia liczby neutrofilów, wymiotów, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, biegunki, zaparc, leukopenii, wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej, osłabienia;
- o następujących zdarzeń niepożądanych, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia: niedokrwistości, nudności, neutropenii, obniżenia apetytu, zmęczenia, zaparc;
- o następujących zdarzeń niepożądanych, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, o 3/4 stopniu nasilenia: niedokrwistości, nudności, neutropenii, obniżenia apetytu, zmęczenia, zaparc, biegunki;
- o następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem: niedokrwistości, zapalenia płuc, gorączki neutropenicznej, trombocytopenii;
- ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:
 - o następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia: wysypki (NNH=7), niedoczynności tarczycy (NNH=10);
 - o następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o maksymalnym 3/4 stopniu nasilenia: wysypki (NNH=82);
 - o następujących zdarzeń niepożądanych, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia: biegunki (NNH=16);
- ze statystycznie istotnie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:
 - o następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia: obniżenia liczby neutrofilów (NNT=16), zaparc (NNT=16).

POSZCZEGÓLNE ZDARZENIA/DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE O PODŁOŻU IMMUNOLOGICZNYM

Tabela 52. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) - poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym^b [1], [7].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330	Grupa kontrolna CTH, N=333	RR/Peto OR [95% CI] [^]	Wartość p [^]	NNH [95%CI] [^]
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym związane z leczeniem^a o dowolnym stopniu nasilenia					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	111 (33,6%)	17 (5,1%)	6,59 [4,09; 10,71]	<0,05	NNH=3 [2; 4]
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	32 (9,7%)	4 (1,2%)	8,07 [3,02; 21,73]	<0,05	NNH=11 [8; 18]
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	19 (5,8%)	2 (0,6%)	9,57 [2,51; 36,88]	<0,05	NNH=19 [12; 36]

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330	Grupa kontrolna CTH, N=333	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
prowadzące do przerwania leczenia					
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu	2 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,48 [0,47; 119,83]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające zastosowania sterydów	86^ (26%)	13^ (4%)	6,68 [3,85; 11,68]	<0,05	NNH=4 [3; 5]
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wymagające zastosowania terapii endokrynej	40^ (12%)	3^ (1%)	13,45 [1,48; 40,77]	<0,05	NNH=8 [6; 12]
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym związane z leczeniem^a o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	33 (10,0%)	5 (1,5%)	6,66 [2,73; 16,39]	<0,05	NNH=11 [8; 19]
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	25 (7,6%)	3 (0,9%)	8,41 [2,74; 26,02]	<0,05	NNH=14 [9; 25]
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do przerwania leczenia	12 (3,6%)	2 (0,6%)	6,05 [1,53; 24,05]	<0,05	NNH=32 [17; 101]
Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, związane z leczeniem^a o dowolnym stopniu nasilenia, odnotowane z częstością ≥2% w którejkolwiek z grup					
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy	27 (8,2%)	3 (0,9%)	9,08 [2,97; 27,99]	<0,05	NNH=13 [9; 22]
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	12 (3,6%)	2 (0,6%)	6,05 [1,53; 24,05]	<0,05	NNH=32 [17; 101]
Wysypka	13 (3,9%)	6 (1,8%)	2,19 [0,87; 5,51]	>0,05	-
Zdarzenia związane z wątrobą	12 (3,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,71 [2,46; 24,15]	<0,05	NNH=27 [16; 47]
Zapalenie skóry	14 (4,2%)	1 (0,3%)	14,13 [2,40; 83,82]	<0,05	NNH=25 [14; 50]
Zapalenie jelita grubego	13 (3,9%)	0 (0%)	Peto OR=7,74 [2,58; 23,18]	<0,05	NNH=25 [15; 43]
Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy	9 (2,7%)	1 (0,3%)	9,08 [1,50; 55,30]	<0,05	NNH=41 [20; 138]
Niewydolność nadnerczy	8 (2,4%)	0 (0%)	Peto OR=7,62 [1,89; 30,69]	<0,05	NNH=41 [21; 81]
Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym związane z leczeniem^a o maksymalnym stopniu nasilenia 3/4					
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	3 (0,9%)	2 (0,6%)	1,51 [0,30; 7,54]	>0,05	-
Wysypka	3 (0,9%)	2 (0,6%)	1,51 [0,30; 7,54]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330	Grupa kontrolna CTH, N=333	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95%CI]^
Zdarzenia związane z wątrobą	7 (2,1%)	0 (0%)	Peto OR=7,59 [1,71; 33,64]	<0,05	NNH=47 [23; 103]
Zapalenie skóry	1 (0,3%)	0 (0%)	Peto OR=7,46 [0,15; 375,80]	>0,05	-
Zapalenie jelita grubego	5 (1,5%)	0 (0%)	Peto OR=7,55 [1,30; 43,80]	<0,05	NNH=66 [28; 274]
Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Niewydolność nadnerczy	2 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,48 [0,47; 119,83]	>0,05	-

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

a) Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z jakimkolwiek badanym leczeniem.

b) Zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu, zgodne z mechanizmem działania o podłożu immunologicznym, w przypadku, którego nie ma jasnej alternatywnej etiologii i wymagające stosowania ogólnoustrojowych steroidów lub innych leków immunosupresyjnych i/lub w przypadku określonych zdarzeń endokrynologicznych, leczenie hormonalne.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wiąże się z:

- z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do zgonu;
 - następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia: wysypki;
 - następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem, o 3/4 stopniu nasilenia: zapalenia płuc, wysypki, zapalenia skóry, niewydolność nadnerczy;
- ze statystycznie istotnie wyższym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia (NNH=3), jak również o 3/4 stopniu nasilenia (NNH=11);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem (NNH=11), w tym o 3/4 stopniu nasilenia (NNH=14);
 - zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do przerwania leczenia (NNH=19), w tym o 3/4 stopniu nasilenia (NNH=32);

- o zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem, wymagających zastosowania sterydów (NNH=4) czy terapii endokrynej (NNH=8);
- o następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem, o dowolnym stopniu nasilenia: związanych z niedoczynnością tarczycy (NNH=13), zapalenia płuc (NNH=32), związanych z wątrobą (NNH=27), zapalenia skóry (NNH=25), zapalenie jelita grubego (NNH=25), zdarzeń związanych z nadczynnością tarczycy (NNH=41), niewydolności nadnerczy (NNH=41);
- o następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z zastosowanym leczeniem, o 3/4 stopniu nasilenia: zdarzeń związanych z wątrobą (NNH=47), zapalenia jelita grubego (NNH=66).

Mediana czasu od pierwszej dawki leku do wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w grupie badanej i kontrolnej wynosiła >60 dni, a większość zdarzeń o podłożu immunologicznym nie-endokrynych ustąpiła [7].

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (dane zbierane do 12 marca 2021 roku) - poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym – mediana czasu do wystąpienia, dni (zakres) [7].

Punkt końcowy	Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=330		Grupa kontrolna CTH, N=333	
	Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia, dni (zakres)	% pacjentów, u których dane zdarzenie ustąpiło	Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia, dni (zakres)	% pacjentów, u których dane zdarzenie ustąpiło
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy	105 (8-596)	19%	115 (1-195)	33%
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	191,5 (43-665)	75%	76,5 (68-85)	100%
Zdarzenia związane z wątrobą	102,5 (6-970)	58%	0	-
Zapalenie skóry/wysypka	64,5 (1-913)	67%	7 (3-16)	86%
Biegunka/zapalenie jelita grubego	62 (13-476)	88%	50,5 (30-71)	100%
Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy	47 (22-147)	78%	351 (351-351)	0%
Niewydolność nadnerczy	118 (42-189)	13%	0	-

PRZECIWCIAŁA PRZECIWKOWE (ANG. *ANTI-DRUG ANTIBODIES*; ADA)

W referencji [17] przedstawiono informacje na temat immunogenności, tj. pacjentów z ADA skierowanymi przeciwko durwalumabowi i/lub tremelimumabowi.

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem CTH w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca – ocena immunogenności [17].

Punkt końcowy	Status przeciwciał przeciwkowych Grupa badana I Durwalumab+ tremelimumab+CTH	
	Dla durwalumabu	Dla tremelimumabu
Pacjenci poddani ocenie pod kątem obecności ADA, n	286	278
Obecność ADA podczas jakiegokolwiek oceny, n (%)	42 (14,7%)	44 (15,8%)
ADA zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)	29 (10,1%)	38 (13,7%)
ADA trwale utrzymujące się, n (%)	8 (2,8%)	22 (7,9%)
ADA obecne przejściowo, n (%)	26 (9,1%)	18 (6,5%)
Przeciwciała neutralizujące na dowolnej wizycie, n (%)	3 (1,0%)	31 (11,2%)

ADA – przeciwciała przeciwkowe.

Częstość występowania ADA dla durwalumabu wyniosła 10,1% w grupie leczonej durwalumabem+tremelimumabem+chemioterapią, 2,8% pacjentów miało stale pozytywny wynik pod względem ADA, a kilku pacjentów miało przeciwciała neutralizujące (1%). Mediany miana ADA były niskie u pacjentów z ADA, które zaistniały w trakcie leczenia. W przypadku tremelimumabu częstość występowania ADA wynosiła 13,7%, 7,9% pacjentów miało utrzymujący się wynik dodatni pod względem ADA, a mediana miana ADA była niska. U 11,2% pacjentów rozwinęły się przeciwciała neutralizujące; nie zaobserwowano jednakże wpływu na farmakokinetykę tremelimumabu. Nie było wyraźnej różnicy w danych dotyczących działań niepożądanych u pacjentów z ADA+ w porównaniu z pacjentami bez ADA, przy czym zgłaszano podobne typy zdarzeń/działań niepożądanych.

15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki i wnioski z badania II fazy CCTG BR34 [23]-[28], dotyczącego zastosowania durwalumabu+tremelimumabu+CTH w porównaniu do durwalumabu+tremelimumabu, w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, wcześniej nieleczonych. Z uwagi na fakt, że w badaniu wnioskowaną interwencję porównano z nieodpowiednim komparatorem, który nie jest zarejestrowany i refundowany w Polsce tj. samą terapią skojarzoną durwalumabem+tremelimumabem (bez stosowania chemioterapii), badanie to zostało omówione dodatkowo, w aneksie i odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń istotności statystycznych, pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Ponadto badanie CCTG BR34 [23]-[28] nie mogło być wykorzystane do porównania pośredniego z komparatorami zdefiniowanymi dla wnioskowanej interwencji, z powodu braku wspólnego komparatora, niezbędnego do takiego porównania.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z powyższego badania klinicznego, natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

Tabela 55. Analiza wyników i wniosków z dodatkowego badania dla durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii opartej na pochodnych platyny w populacji pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, wcześniej nieleczonych.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Badanie o akronimie CCTG BR34 [23]-[28]	
<p>Badanie II fazy, randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych, wielośrodkowe, dwuramiennie, otwarte.</p> <p>Dorosłych pacjentów (N=301) z potwierdzonym z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium zaawansowania, wcześniej nieleczonych, bez mutacji EGFR i ALK, zrandomizowano do:</p> <p>- <u>grupy badanej (N=151)</u>: stosującej durwalumab 1500 mg IV + tremelimumab 75 mg + chemioterapię opartą na pochodnych platyny, co 3 tygodnie (co 21 dni) przez 4 cykle, a następnie durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie od 13. tygodnia, dodatkowo osób z rakiem niepłaskonabłonkowym stosowano pemetreksed (500 mg/m² co 4 tygodnie) do progresji choroby lub cztery cykle durwalumabu (1500 mg co 4 tygodnie) w skojarzeniu z tremelimumabem (75 mg co 4 tygodnie), a następnie leczenie podtrzymujące samym durwalumabem do czasu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania się pacjenta (1500 mg co 4 tygodnie, począwszy od 17. tygodnia).</p> <p>- <u>grupy kontrolnej (N=150)</u>: leczonej durwalumabem+tremelimumabem, w dawkowaniu analogicznym jak w grupie badanej. Dawkowanie durwalumabu i tremelimumabu było zgodne z zalecanym w ChPL Imfinzi® [48].</p>	<p>Dodanie chemioterapii do durwalumabu i tremelimumabu w leczeniu pierwszego rzutu NDRP w stadium IV nie poprawiło przeżycia w porównaniu z samym durwalumabem i tremelimumabem.</p>

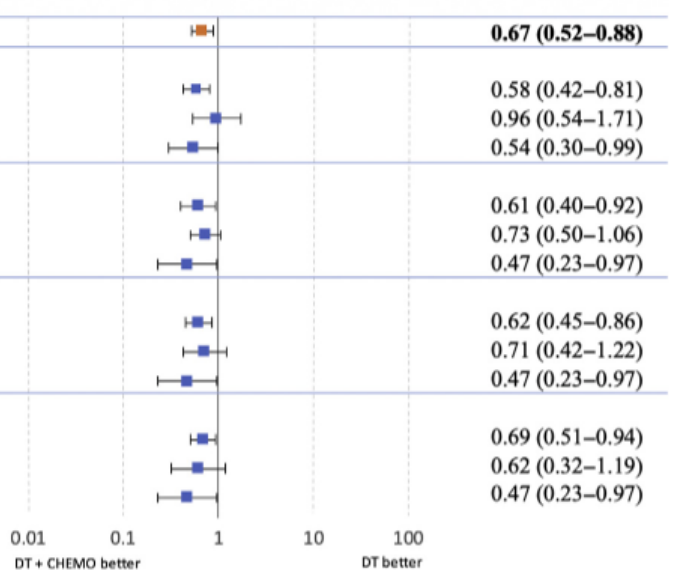
<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>					Wnioski
<p>W momencie analizy danych w grudniu 2019 roku mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej wyniosła 7,4 miesiąca (zakres: 0,03–25) i 3,3 miesiąca (zakres: 0,03–28) w grupie kontrolnej. Według stanu na 1 grudnia 2019 r. mediana czasu obserwacji wynosiła 16,6 miesiąca.</p> <p>Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów zgodnej z intencją leczenia (ITT), a ocenę bezpieczeństwa – w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p> <p>W populacji ITT 50 pacjentów w grupie badanej i 77 w grupie kontrolnej otrzymało co najmniej jedno kolejne leczenie po przerwaniu terapii objętej protokołem. W sumie 54 pacjentów w kontrolnej otrzymało kolejne leczenie systemowe; 49 otrzymało chemioterapię dubletem platyny.</p> <p>Finalną analizę przeprowadzono w maju 2020 roku.</p> <p align="center">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA – SUBPOPULACJA Z PD-L1 <50%</p> <p>Tabela 56. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH vs durwalumabu+tremelimumabu, w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w subpopulacjach z PD-L1 <50%.</p>					
Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana, durwalumab+tremelimumab+CTH	Grupa kontrolna, durwalumab+tremelimumab, N=	HR lub OR [95% CI]*	Wartość p ^
Przeżycie całkowite, mediana (miesiące)					
PD-L1 <1%	Grudzień 2019 [23]	14,6	13,7	HR=0,95 [0,63; 1,43]	>0,05
PD-L1 1-24%	Grudzień 2019 [23]	-	-	HR=0,89 [0,51; 1,56]	>0,05
PD-L1 <25%	Grudzień 2019 [23]	15,3	13,8	HR=0,93 [0,67; 1,29]	>0,05
PD-L1 25-49%	Grudzień 2019 [23]	-	-	HR=2,75 [0,86; 8,81]	>0,05
PD-L1 <50%	Grudzień 2019 [23]	14,6	14,8	HR=1,02 [0,75; 1,39]	>0,05
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)					
PD-L1 <1%	Grudzień 2019 [23]	7,2	3,6	HR=0,61 [0,40; 0,92]	<0,05
PD-L1 1-24%	Grudzień 2019 [23]	-	-	HR=0,65 [0,38; 1,12]	>0,05
PD-L1 <25%	Grudzień 2019 [23]	6,0	3,1	HR=0,62 [0,45; 0,86]	<0,05
PD-L1 25-49%	Grudzień 2019 [23]	-	-	HR=2,11 [0,76; 5,78]	>0,05

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>						Wnioski																																				
PD-L1 <50%	Grudzień 2019 [23]	5,9	2,8	HR=0,69 [0,51; 0,94]	<0,05																																					
<p>CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w referencji. ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z durwalumabem i tremelimumabem, wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotnie statystycznie ($p < 0,05$): <ul style="list-style-type: none"> ○ dłuższym PFS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <1%, <25% i 50%; • brakiem istotnych statystycznie różnic ($> 0,05$) w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-24% czy 25-49%; ○ OS w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1%, <25%, 50%, 1-24% czy 25-49%. <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINCZINA - POPULACJA OGÓLNA</p> <p style="text-align: center;">W grudniu 2019 roku w sumie zmarło 77 pacjentów (51%) w grupie badanej oraz 80 (53%) w grupie kontrolnej. U 235 pacjentów doszło do progresji choroby lub zgonu, 108 (72%) w ramieniu badanym i 127 (85%) w ramieniu kontrolnym.</p> <p>Tabela 57. Skuteczność kliniczna durwalumabu+tremelimumabu+CTH vs durwalumabu+tremelimumabu, w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Data odcięcia zbierania danych</th> <th>Grupa badana, durwalumab+tremelimumab+CTH, N=151</th> <th>Grupa kontrolna, durwalumab+tremelimumab, N=150</th> <th>HR lub OR [95% CI]*</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)</td> <td>Grudzień 2019 [23], [24], [27]</td> <td>16,6 [12,6; 19,1]</td> <td>14,1 [10,6; 18,3]</td> <td>HR=0,88 [0,67; 1,16]</td> <td>0,46*</td> </tr> <tr> <td>Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji, % [95% CI]</td> <td>Grudzień 2019 [23]</td> <td>59% [51; 63]</td> <td>55% [46; 63]</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, mediana [95% CI] (miesiące)</td> <td>Grudzień 2019 [23], [24], [27]</td> <td>7,7 [5,5; 8,5]</td> <td>3,2 [2,7; 5,1]</td> <td>HR=0,67 [0,52; 0,88]</td> <td>0,0035*</td> </tr> <tr> <td>Obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, w ocenie badacza, %</td> <td>Grudzień 2019 [23], [27]</td> <td>42,2%</td> <td>29,3%</td> <td>OR=1,69 [1,04; 2,76]</td> <td>0,033*</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, mediana [95% CI] (miesiące)</td> <td>Grudzień 2019 [23]</td> <td>8,2 [6,6; 10,0]</td> <td>7,7 [4,1; 12,3]</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1</p>							Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana, durwalumab+tremelimumab+CTH, N=151	Grupa kontrolna, durwalumab+tremelimumab, N=150	HR lub OR [95% CI]*	Wartość p	Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)	Grudzień 2019 [23], [24], [27]	16,6 [12,6; 19,1]	14,1 [10,6; 18,3]	HR=0,88 [0,67; 1,16]	0,46*	Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji, % [95% CI]	Grudzień 2019 [23]	59% [51; 63]	55% [46; 63]	-	-	Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, mediana [95% CI] (miesiące)	Grudzień 2019 [23], [24], [27]	7,7 [5,5; 8,5]	3,2 [2,7; 5,1]	HR=0,67 [0,52; 0,88]	0,0035*	Obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, w ocenie badacza, %	Grudzień 2019 [23], [27]	42,2%	29,3%	OR=1,69 [1,04; 2,76]	0,033*	Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, mediana [95% CI] (miesiące)	Grudzień 2019 [23]	8,2 [6,6; 10,0]	7,7 [4,1; 12,3]	-	-
Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana, durwalumab+tremelimumab+CTH, N=151	Grupa kontrolna, durwalumab+tremelimumab, N=150	HR lub OR [95% CI]*	Wartość p																																					
Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] (miesiące)	Grudzień 2019 [23], [24], [27]	16,6 [12,6; 19,1]	14,1 [10,6; 18,3]	HR=0,88 [0,67; 1,16]	0,46*																																					
Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach od randomizacji, % [95% CI]	Grudzień 2019 [23]	59% [51; 63]	55% [46; 63]	-	-																																					
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, mediana [95% CI] (miesiące)	Grudzień 2019 [23], [24], [27]	7,7 [5,5; 8,5]	3,2 [2,7; 5,1]	HR=0,67 [0,52; 0,88]	0,0035*																																					
Obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, w ocenie badacza, %	Grudzień 2019 [23], [27]	42,2%	29,3%	OR=1,69 [1,04; 2,76]	0,033*																																					
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, mediana [95% CI] (miesiące)	Grudzień 2019 [23]	8,2 [6,6; 10,0]	7,7 [4,1; 12,3]	-	-																																					

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>						Wnioski	
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Grudzień 2019 [23]	1 (0,7%)	0 (0%)	-	-		
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Grudzień 2019 [23]	63 (41,7%)	44 (29,3%)	-	-		
Stabilizacja choroby, n (%P)	Grudzień 2019 [23]	53 (35,1%)	47 (31,3%)	-	-		
Progresja choroby, n (%)	Grudzień 2019 [23]	25 (16,6%)	53 (35,3%)	-	-		
Niemożliwe do oceny, n (%)	Grudzień 2019 [23]	9 (6,0%)	6 (4,0%)	-	-		
Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie wg iRECIST 1.1							
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Grudzień 2019 [23]	1 (0,7%)	0 (0%)	-	-		
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Grudzień 2019 [23]	71 (47,0%)	45 (30,0%)	-	-		
Stabilizacja choroby, n (%P)	Grudzień 2019 [23]	54 (35,8%)	48 (32,0%)	-	-		
Niepotwierdzona progresja choroby, n (%)	Grudzień 2019 [23]	7 (35,8%)	31 (20,7%)	-	-		
Potwierdzona progresja choroby, n (%)	Grudzień 2019 [23]	9 (6,0%)	20 (13,3%)	-	-		
Niemożliwe do oceny, n (%)	Grudzień 2019 [23]	9 (6,0%)	6 (4,0%)	-	-		
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%)	Grudzień 2019 [23]	72 (47,7%)	45 (30,0%)	-	-		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [95% Ci] (miesiące)	Grudzień 2019 [23]	7,9 [6,4; 9,8]	8,1 [4,6; 11,3]	-	-		
<p>Obiektywna odpowiedź na leczenie definiowana była jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie; CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny. *wartości podane w referencji. ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie durwalumabu wraz z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z durwalumabem i tremelimumabem w populacji ogólnej pacjentów z NDRP, wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotnie statystycznie ($p < 0,05$): <ul style="list-style-type: none"> ○ dłuższym PFS; ○ większą szansą na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie; • brakiem istotnych statystycznie różnic ($> 0,05$) w zakresie OS. 							

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>					Wnioski			
<p>W subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1 w komórkach guza, obciążenie mutacyjne komórek nowotworowych, odnotowano podobne tendencje w zakresie OS, PFS czy odpowiedzi na leczenie, jak w populacji ogólnej chorych. Analizy eksploracyjne ekspresji PD-L1 i obciążenia mutacjami nowotworowymi we krwi nie wykazały różnicowanego wpływu leczenia na OS.</p> <p>W subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego czy wątroby, typ histologiczny nowotworu, status palenia tytoniu czy stadium choroby odnotowano podobne tendencje w zakresie PFS, jak w populacji ogólnej chorych.</p>								
A								
		Median OS (months)						
Subgroup	No. of Patients	Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapy (N = 151)	Durvalumab + Tremelimumab (N = 150)	Hazard Ratio for Death (90% CI)				
OS – Overall	301	16.6	14.1	0.88 (0.67–1.16)				
TMB								
<20 mut/Mb	168	11.2	9.2	0.81 (0.59–1.12)				
≥20 mut/Mb	68	18.7	22.0	0.98 (0.53–1.80)				
Unknown	65	24.1	21.3	0.92 (0.46–1.82)				
PD-L1								
<1%	116	14.6	13.7	0.95 (0.63–1.43)				
≥1%	145	17.5	16.8	0.86 (0.58–1.29)				
Unknown	40	18.7	9.2	0.49 (0.24–0.98)				
PD-L1								
<25%	182	15.3	13.8	0.93 (0.67–1.29)				
≥25%	79	NR	18.7	0.74 (0.41–1.34)				
Unknown	40	18.7	9.2	0.49 (0.24–0.98)				
PD-L1								
<50%	204	14.6	14.8	1.02 (0.75–1.39)				
≥50%	57	NR	18.7	0.56 (0.27–1.17)				
Unknown	40	18.7	9.2	0.49 (0.24–0.98)				
				0.01	0.1	1	10	100
				DT + CHEMO better		DT better		

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>					Wnioski	
B	Subgroup	No. of Patients	Median PFS (months)		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)	
			Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapy (N = 151)	Durvalumab + Tremelimumab (N = 150)		
	PFS – Overall	301	7.7	3.2		0.67 (0.52–0.88)
	TMB					
	<20 mut/Mb	168	5.5	2.5		0.58 (0.42–0.81)
	≥20 mut/Mb	68	8.8	6.0		0.96 (0.54–1.71)
	Unknown	65	11.1	5.7		0.54 (0.30–0.99)
	PD-L1					
	<1%	116	7.2	3.6		0.61 (0.40–0.92)
	≥1%	145	8.3	3.9		0.73 (0.50–1.06)
	Unknown	40	6.4	3.0		0.47 (0.23–0.97)
	PD-L1					
	<25%	182	6.0	3.1		0.62 (0.45–0.86)
	≥25%	79	9.3	4.2		0.71 (0.42–1.22)
	Unknown	40	6.4	3.0		0.47 (0.23–0.97)
PD-L1						
<50%	204	5.9	2.8	0.69 (0.51–0.94)		
≥50%	57	16.4	4.7	0.62 (0.32–1.19)		
Unknown	40	6.4	3.0	0.47 (0.23–0.97)		



Wykres 18. Analiza A - przeżycia całkowitego (OS) oraz B - przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych durwalumabem (D) +tremelimumabem (T) +chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CHEMO) względem durwalumabu+tremelimumabu (DT). Data odcięcia zbierania danych: grudzień 2019 roku [23].

W analizie jednoczynnikowej całej badanej populacji mediana OS było istotnie krótsze u pacjentów z przerzutami do kości w porównaniu z pacjentami bez tego typu przerzutów (10,9 vs 18,7 mies., HR=1,68, p = 0,001), podobnie jak mediana PFS (3,4 vs 7,2 mies., HR=1,82, p < 0,0001) i niższy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (29,5% vs 45,9%, OR=0,52, p = 0,003). Nie było dowodów na zróżnicowany związek przerzutów do kości z zastosowanym leczeniem pod względem OS (p = 0,23), PFS (p = 0,84) i obiektywnej odpowiedzi na leczenie (p = 0,25, test Breslowa-Day). W analizie

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>				Wnioski
<p>wieloczynnikowej (MVA) obecność przerzutów do kości pozostawała istotnie powiązana z gorszym OS (HR=1,44, p = 0,026), PFS (HR=1,69, p < 0,0001) i szansą na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=0,52, p = 0,01) [25].</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA W POPULACJI OGÓLNEJ</p> <p>Spośród 301 pacjentów włączonych do badania, bezpieczeństwo oceniano u 148 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę chemioterapii, durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i 149 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem.</p> <p>U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. U większej liczby pacjentów w grupie badanej wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem stopnia 3. lub wyższego, w tym: mielosupresja, 121 (82,0%) w porównaniu ze 105 (70,5%) w grupie kontrolnej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o potencjalnej przyczynie immunologicznej były wysypka, zaburzenia endokrynologiczne i biegunka, występujące z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej. Uszkodzenie nerek częściej stwierdzano u pacjentów z grupy badanej. Więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych przypisanych terapii w grupie badanej - 34 pacjentów (23%) w porównaniu z 21 pacjentami (14%) w grupie kontrolnej. Zgony związane z leczeniem wystąpiły u pięciu pacjentów z grupy badanej oraz u trzech pacjentów z grupy kontrolnej.</p>				
<p>Tabela 58. Profil bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH vs durwalumabu+tremelimumabu, w populacji ogólnej pacjentów z rozsianym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (data odcięcia zbierania danych: grudzień 2019) [23], [27].</p>				
Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana, durwalumab+tremelimumab+CTH, N=148/151		Grupa kontrolna, durwalumab+tremelimumab, N=149/150	
	Dowolny stopień nasilenia	≥3 stopień nasilenia	Dowolny stopień nasilenia	≥3 stopień nasilenia
Zdarzenia niepożądane, o najwyższym odnotowanym stopniu nasilenia, co najmniej możliwie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z zastosowanym leczeniem, odnotowane u ≥15% pacjentów z którejkolwiek z grup				
Niedokrwistość	144 (97%)	36 (24%)	110 (74%)	9 (6%)
Neutropenia	110 (74%)	53 (36%)	15 (10%)	6 (4%)
Leukopenia	110 (74%)	38 (26%)	22 (15%)	3 (2%)
Zmęczenie	93 (63%)	8 (5%)	56 (38%)	0 (0%)
Nudności	88 (59%)	6 (4%)	27 (18%)	2 (1%)
Trombocytopenia	83 (56%)	27 (18%)	21 (14%)	3 (2%)
Wysypka	57 (39%)	7 (5%)	46 (31%)	2 (1%)
Biegunka	50 (34%)	8 (5%)	39 (26%)	10 (7%)
Jadłowstręt	48 (32%)	2 (1%)	28 (19%)	2 (1%)
Wymioty	45 (30%)	4 (3%)	18 (12%)	2 (1%)

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>					Wnioski
Świąd	34 (23%)	1 (1%)	33 (22%)	2 (1%)	
Zaparcia	32 (22%)	1 (1%)	8 (5%)	0 (0%)	
Gorączka	24 (16%)	1 (1%)	10 (7%)	0 (0%)	
Pozostałe ogólne kategorie zdarzeń/działań niepożądanych					
Ciężkie zdarzenia niepożądane	102 (69%)	-	84 (56%)	-	
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii	34 (23%)	-	21 (14%)	-	
Zgony związane z leczeniem^b	-	5 (3%)	-	3 (2%)	
Wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o potencjalnym podłożu immunologicznym, n (%)					
Ostre uszkodzenie nerek	60 (41%)	3 (2%)	25 (17%)	1 (1%)	
Wysypka	57 (30%)	7 (5%)	46 (31%)	2 (1%)	
Niedoczynność tarczycy	18 (12%)	1 (1%)	18 (12%)	1 (1%)	
Ból mięśniowo-szkieletowy lub zapalenie	12 (8%)	0 (0%)	16 (11%)	1 (1%)	
Zapalenie jelita grubego	11 (7%)	9 (6%)	15 (10%)	13	
Zapalenie płuca (pneumonitis)	9 (6%)	3 (2%)	9 (6%)	4 (3%)	
Zapalenie wątroby	9 (6%)	6 (4%)	5 (3%)	4 (3%)	
Reakcje związane z infuzją	7 (5%)	1 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	
Nadczynność tarczycy	5 (3%)	0 (0%)	6 (4%)	0 (0%)	
Niewydolność nerek	4 (3%)	1 (1%)	4 (3%)	2 (1%)	
Wzrost poziomu lipazy, amylazy	4 (3%)	3 (2%)	4 (3%)	3 (2%)	
Zapalenie trzustki	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	

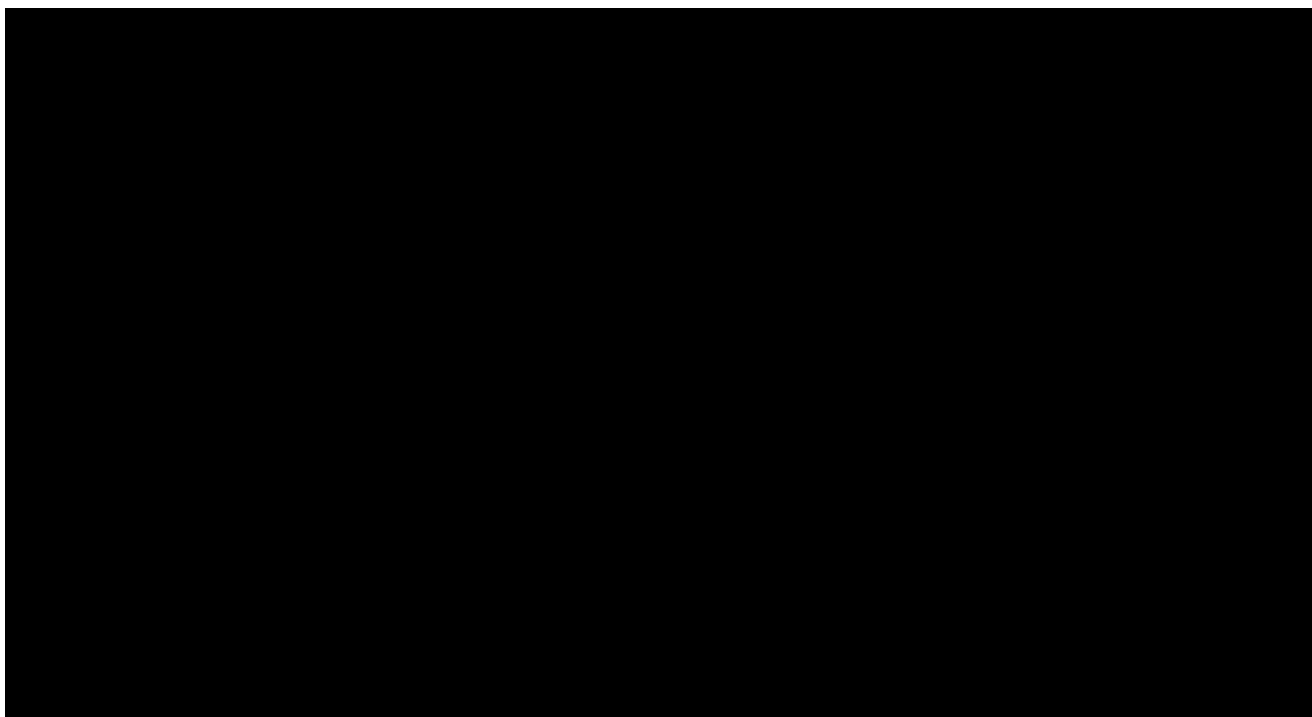
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
a) Zdarzenia niepożądane wymagające rozpoczęcia stosowania dużych dawek sterydów uznano za poważne; wykluczono zdarzenia niepożądane związane z progresją nowotworu. b) Zgony w grupie badanej wynikały z zapalenia płuca (1), pogorszenia czynnościowego (1), perforacji żołądka (1), ostrego uszkodzenia nerek i zapalenia płuca (1) i nie określono inaczej (1). Zgony w grupie kontrolnej wynikały z zapalenia płuca (1), zapalenia płuca z posocznicą (1) i nie określono inaczej (1).	

15.7. PORÓWNANIE POŚREDNIE DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY WZGLĘDEM KOMPparatorÓW W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – DODATKOWE INFORMACJE

15.7.1. OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO OPRACOWANIA DOSTARCZONEGO PRZEZ ZAMAWIAJĄCEGO



15.7.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE SKUTECZNOŚCI DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY WZGLĘDEM KOMPparatorÓW W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – ANALIZA PIERWOTNA W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW

W pierwotnym porównaniu MAIC, przeprowadzonym w populacji ogólnej pacjentów niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 uwzględniono ówczesnie dostępne dane z:

- z zakresu PFS z badania POSEIDON zbierane do lipca 2019 roku oraz dane z zakresu OS zbierane do marca 2022 roku;

- z zakresu OS dane dla komparatorów z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (dla KEYNOTE-189 (5-letnia obserwacja [43]), KEYNOTE-407 (5-letnia obserwacja [40]) i CheckMate-9LA (3-letnia obserwacja) [46]).

W oparciu o identyfikację możliwych TEM w badaniu POSEIDON (rasa, palenie tytoniu i histologia [w stosownych przypadkach]) oraz brak równowagi w tych TEM pomiędzy badaniem POSEIDON a badaniami dla komparatorów, [REDACTED]. Biorąc pod uwagę wpływ tych TEM na skuteczność leczenia wnioskowaną interwencją w badaniu POSEIDON (np. większy efekt leczenia w podgrupie „nieazjatyckiej” w porównaniu z podgrupą „azjatycką”) oraz brak równowagi pomiędzy badaniami w tych TEM (np. znacznie niższy odsetek pacjentów z Azji włączonych do badania KEYNOTE -189 w porównaniu z POSEIDON), to nierównowaga ta wydaje się przemawiać na korzyść komparatora.

Należy zaznaczyć, że pod względem statusu ekspresji PD-L1, przed skorygowaniem o różnice w populacji, odsetek chorych z PD-L1 <50% w badaniu POSEIDON wynosił około 70,7%, w badaniu CheckMate-9LA około 75,8%, w badaniu KEYNOTE-189 67,2% a KEYNOTE-407 73,9%, zatem był dość zbliżony.

PORÓWNANIE WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI WZGLĘDEM NIWOLUMABU+IPILIMUMABU +CHEMITERAPII W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW

Po ważeniu pod względem TEM, charakterystyka wyjściowa pacjentów z badaniami POSEIDON i CheckMate-9LA była zbliżona.

Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odniesieniu do TEM (modyfikatorów efektów leczenia) z badania POSEIDON przez i po ważeniu, oraz badania CheckMate-9LA [35].

Cecha wyjściowa	Przed ważeniem POSEIDON ITT (N=675)	Po ważeniu POSEIDON ITT (ESS=491,1)	CheckMate-9LA ITT (N=719) ⁷
Rasa, %			
azjatycka	33,6%	8,4%	8,1%
nieazjatycka	66,4%	91,6%	91,9%
Status palenia, %			
Nigdy niepalący	20,4%	13,8%	13,6%
Byli lub aktualni palacze	79,4%	86,2%	86,4%
Histologia nowotworu, %			
Płaskonabłonkowa	36,4%	31,1%	31,2%

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha wyjściowa	Przed ważeniem POSEIDON ITT (N=675)	Po ważeniu POSEIDON ITT (ESS=491,1)	CheckMate-9LA ITT (N=719) ⁷
Nisplaskonabłonkowa	63,4%	68,9%	68,8%

ITT – populacja pacjentów zgodna z intencją leczenia; ESS – efektywna wielkość próby.

Dopasowanie pacjentów z badania POSEIDON względem pacjentów z badania CheckMate-9LA oparte na rasie, paleniu tytoniu i histologii nie zmieniło w istotny sposób składu innych wyjściowych cech charakterystycznych w badaniu POSEIDON (w tym odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%). Wielkość próby w badaniu POSEIDON zmniejszyła się o 27,3% po dopasowaniu populacji do CheckMate-9LA, przy efektywnej wielkości próby wynoszącej 491 w porównaniu z wielkością próby (populacji) przed ważeniem wynoszącej 675.

Tabela 61. Wyniki z zakresu PFS i OS z badania POSEIDON przed i po dopasowaniu populacji względem badania CheckMate-9LA [35].

HR [95% CI]	Przed ważeniem Durwalumab +tremelimumab +CTH vs CTH	Po ważeniu Durwalumab +tremelimumab +CTH vs CTH
OS	0,75 [0,63; 0,88)	0,61 [0,51; 0,74]
PFS	0,72 [0,60; 0,86)	0,64 [0,52; 0,79]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

PORÓWNANIE WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI WZGLĘDEM PEMBROLIZUMABU+CHEMITERAPII ORAZ NIWOLUMABU+ IPILIMUMABU +CHEMIOTERAPII W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z HISTOLOGIĄ NIEPŁASKONABŁONKOWĄ

Po ważeniu pod względem TEM charakterystyka wyjściowa pacjentów z badaniach POSEIDON, oraz CheckMate-9LA i KEYNOTE-189 była zbliżona.

Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odniesieniu do TEM (modyfikatorów efektów leczenia) z badania POSEIDON przez i po ważeniu, oraz badania KEYNOTE-189 i CheckMate-9LA [rak o histologii niepłaskonabłonkowej] [35].

Characteristic	POSEIDON subpopulacja z rakiem niepłaskonabłonkowym (N=428)	POSEIDON po ważeniu względem KEYNOTE-189 (ESS= 256,71)	KEYNOTE-189 (N=616) ⁶	POSEIDON po ważeniu względem CheckMate-9LA ITT ^b (ESS= 294,44)	CheckMate-9LA ITT ^b (N=719) ⁷
Rasa, %^a					
Azjatycka	36,7%	2,3%	1,6%	8,4%	8,1%
Nieazjatycka	63,3%	97,7%	98,4%	91,6%	91,9%
Status palenia, %					
Nigdy niepalący	25,2%	12,1%	11,9%	13,8%	13,6%
Byli lub aktualni palacze	74,8%	87,9%	88,1%	86,2%	86,4%

ITT – populacja pacjentów zgodna z intencją leczenia; ESS – efektywna wielkość próby. a) Region rejestracji dla KEYNOTE-189 (Azja Wschodnia kontra reszta świata) i CheckMate-9LA (Azja kontra reszta świata). B) Populacja CheckMate-9LA ITT (histologia mieszana) stosowana w przypadku braku cech wyjściowych (tj. rasy) dla podgrupy innej niż płaskonabłonkowa.

Dopasowanie pacjentów z badania POSEIDON względem pacjentów z badania CheckMate-9LA i KEYNOTE-189 oparte na rasie i paleniu tytoniu nie zmieniło w istotny sposób skład innych wyjściowych cech charakterystycznych w badaniu POSEIDON (w tym odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%). Nastąpiło zmniejszenie efektywnej wielkości próby po dopasowaniu charakterystyki wyjściowej pacjentów względem chorych z badań KEYNOTE-189 i CheckMate-9LA, przy ESS wynoszącym odpowiednio 257 (60,0% wielkości próbki przed ważeniem) i 294 (68,7% wielkości próbki przed ważeniem) w porównaniu do wielkość próbki przed ważeniem wynoszącej 428 w badaniu POSEIDON. Niższy ESS po ważeniu względem KEYNOTE-189 odzwierciedla szerszą nierównowagę w zakresie charakterystyki wyjściowej (np. odsetka pacjentów z Azji) w porównaniu z badaniem POSEIDON.

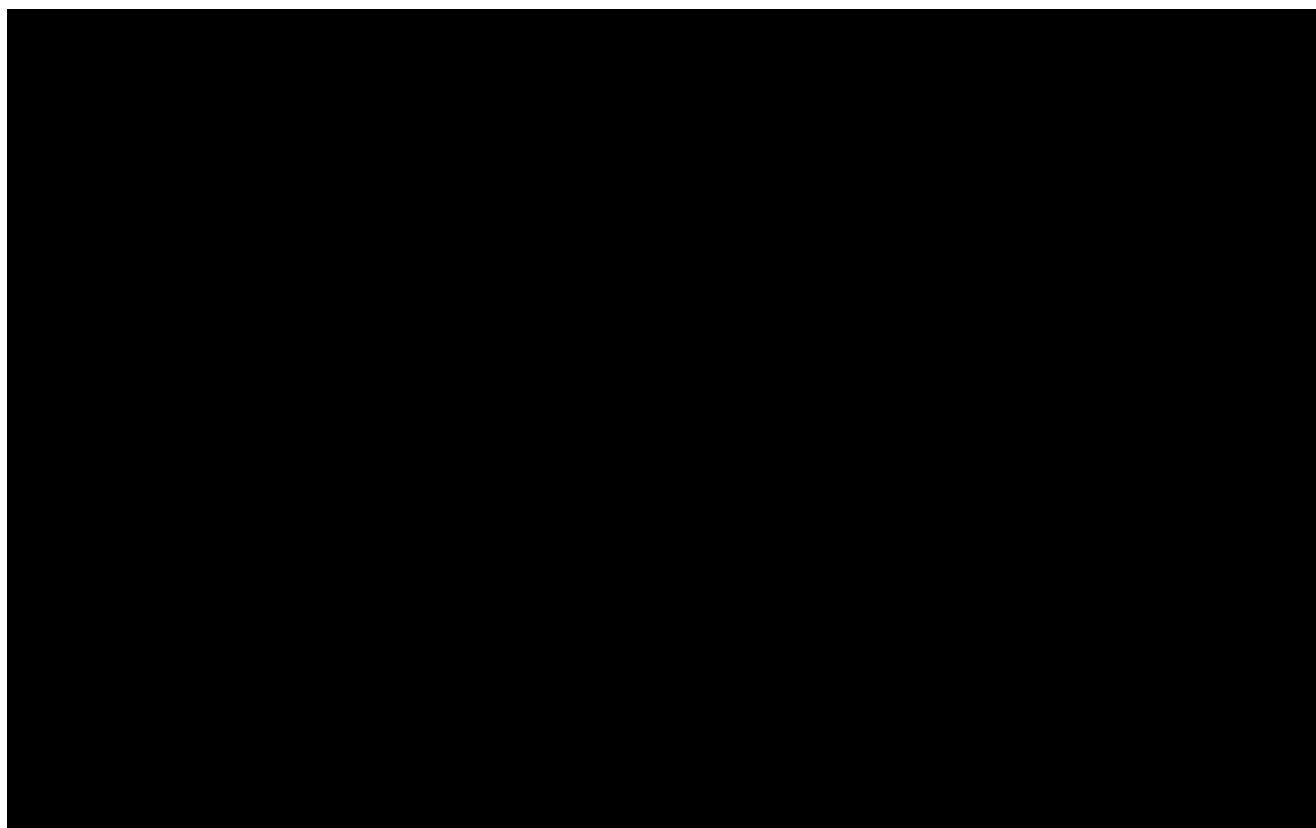
Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 64. Wyniki z zakresu PFS i OS z badania POSEIDON przed i po dopasowaniu populacji względem badania CheckMate-9LA i KEYNOTE-189 w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym [35].

HR [95% CI]	<i>Przed ważeniem Durwalumab +tremelimumab +CTH vs CTH</i>	<i>Po ważeniu względem KEYNOTE-189 Durwalumab +tremelimumab +CTH vs CTH</i>	<i>Po ważeniu względem CheckMate-9LA Durwalumab +tremelimumab +CTH vs CTH</i>
OS	0,68 [0,55; 0,85]	0,55 [0,42; 0,73]	0,57 [0,45; 0,74]
PFS	0,66 [0,52; 0,84]	0,61 [0,45; 0,83]	0,62 [0,47; 0,81]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.



**PORÓWNANIE WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI WZGLĘDEM
PEMBROLIZUMABU+CHEMIOTERAPII ORAZ NIWOLUMABU+IPILIMUMABU
+CHEMIOTERAPII W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z HISTOLOGIĄ
PŁASKONABŁONKOWĄ**

Po ważeniu pod względem TEM charakterystyka wyjściowa pacjentów z badaniach POSEIDON oraz CheckMate-9LA i KEYNOTE-407 była zbliżona.

Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odniesieniu do TEM (modyfikatorów efektów leczenia) z badania POSEIDON przed i po ważeniu, oraz badania KEYNOTE-407 i CheckMate-9LA [rak o histologii płaskonabłonkowej] [35].

Characteristic	POSEIDON subpopulacja z rakiem płaskonabłonkowym (N=246)	POSEIDON po ważeniu względem KEYNOTE-407 (ESS=231,14)	KEYNOTE-407 (N=559)	POSEIDON po ważeniu względem CheckMate-9LA (ESS=205,87)	CheckMate-9LA ITT ^b (N=719) ⁷
Rasa, %^a					
Azjatycka	26,4%	19,1%	19,0%	8,5%	8,1%
Nieazjatycka	73,6%	80,9%	81,0%	91,5%	91,9%
Status palenia, %					
Nigdy niepalący	12,2%	7,3%	7,3%	13,8%	13,6%
Byli lub aktualni palacze	87,8%	92,7%	92,7%	86,2%	86,4%

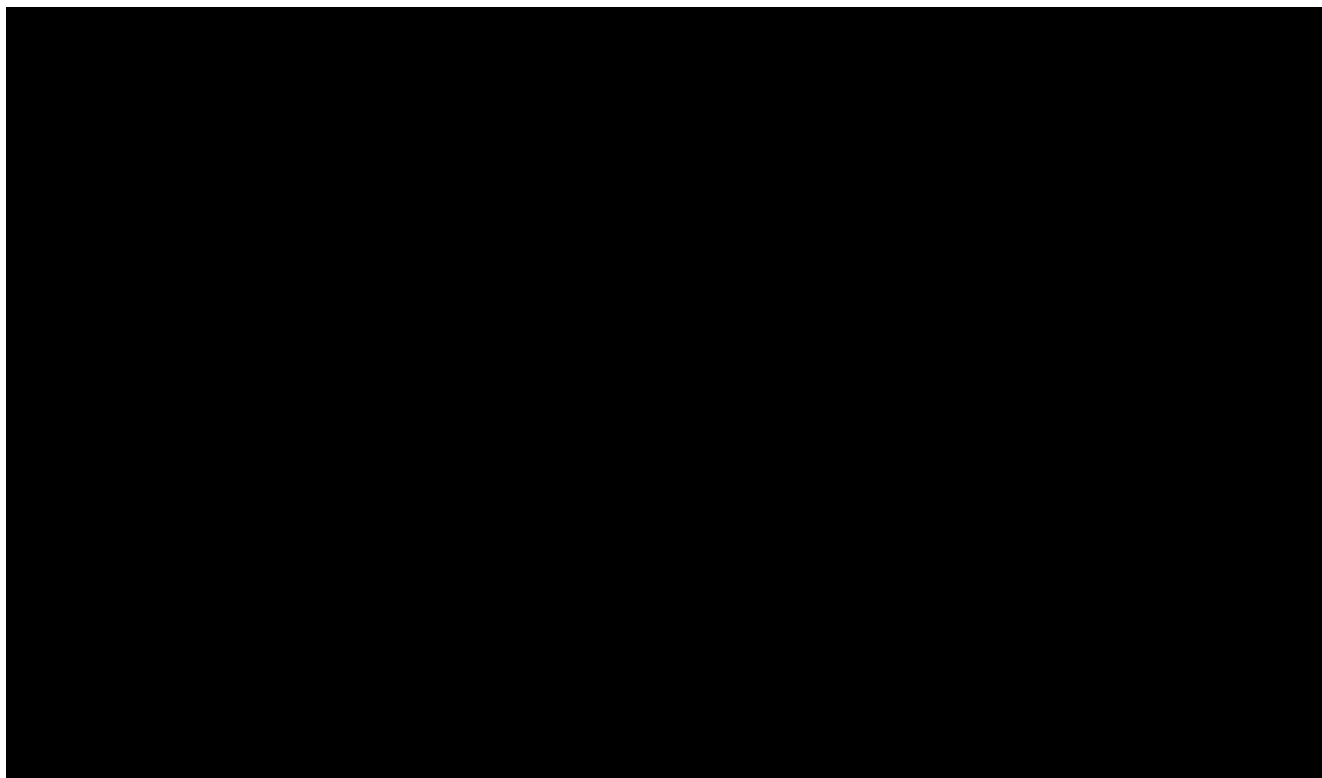
ITT – populacja pacjentów zgodna z intencją leczenia; ESS – efektywna wielkość próby. a) Region rejestracji dla KEYNOTE-407 (Azja Wschodnia kontra reszta świata) i CheckMate-9LA (Azja kontra reszta świata). b) Populacja CheckMate-9LA ITT (histologia mieszana) stosowana w przypadku braku cech wyjściowych (tj. rasy) dla podgrupy innej niż płaskonabłonkowa.

Dopasowanie pacjentów z badania POSEIDON względem pacjentów z badania CheckMate-9LA i KEYNOTE-407 oparte na rasie i paleniu tytoniu nie zmieniło w istotny sposób skład innych wyjściowych cech charakterystycznych w badaniu POSEIDON (w tym odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%). Wystąpiło umiarkowane zmniejszenie efektywnej wielkości próby z badania POSEIDON po dostosowaniu populacji do badania KEYNOTE-407 i CheckMate-9LA, przy ESS wynoszącym odpowiednio 231 (91,7% wielkości próbki przed ważeniem) i 206 (81,7% wielkości próbki przed ważeniem), w porównaniu z wielkością próbki przed ważeniem wynoszącą 252.

Tabela 67. Wyniki z zakresu PFS i OS z badania POSEIDON przed i po dopasowaniu populacji względem badania CheckMate-9LA i KEYNOTE-407 w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym [35].

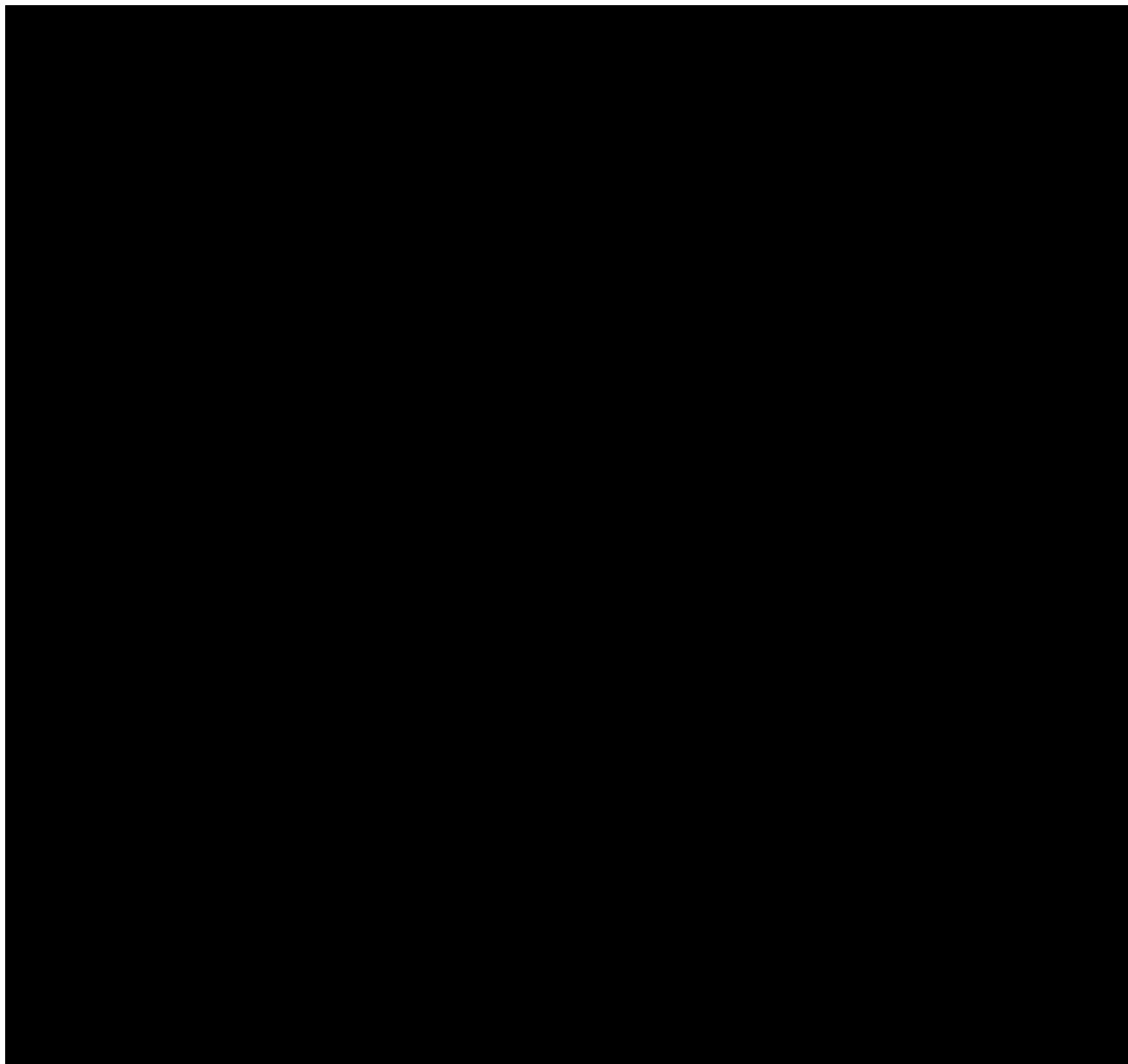
HR [95% CI]	<i>Przed ważeniem</i> Durwalumab +tremelimumab +CTH vs CTH	<i>Po ważeniu względem KEYNOTE-407</i> Durwalumab +tremelimumab +CTH vs CTH	<i>Po ważeniu względem CheckMate-9LA</i> Durwalumab +tremelimumab +CTH vs CTH
OS	0,83 [0,64; 1,08]	0,75 [0,58; 0,98]	0,76 [0,63; 0,91]
PFS	0,77 [0,58; 1,01]	0,73 [0,55; 0,96]	0,75 [0,56; 1,00]

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.



15.7.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE SKUTECZNOŚCI DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY WZGLĘDEM KOMPparatorÓW W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – ZAKTUALIZOWANA ANALIZA W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW

W dokumencie [37] dostarczonym przez Zamawiającego przedstawiono wyniki porównania MAIC, zaktualizowane o najnowsze dane odnoszące się do przeżycia całkowitego dla badania POSEIDON (z 5-letniego okresu obserwacji, zbierane do sierpnia 2023 roku, oraz najnowsze dane z badania CheckMate-9LA (z 4-letniego okresu obserwacji [47]). W przypadku pozostałych badań, tj. KEYNOTE-407 i KEYNOTE-189 zidentyfikowano publikacje pełnotekstowe z danymi dla przeżycia całkowitego z 5-letniego okresu obserwacji [41], [44], niemniej jednak nie zawierały one nowszych danych, niż uwzględnione w abstraktach konferencyjnych, które uwzględniono w analizie pierwotnej [40], [43].



15.7.4. PORÓWNANIE POŚREDNIE SKUTECZNOŚCI DURWALUMABU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z TREMELIMUMABEM I CHEMIOTERAPIĄ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY WZGLĘDEM KOMPparatorÓW W POPULACJI PACJENTÓW Z ROZSIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA – ANALIZA W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW - Johal i wsp. 2022

W niniejszym podrozdziale omówiono wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) opublikowanego w postaci abstraktu konferencyjnego i posteru – Johal i wsp. 2022 [38].

W opracowaniu tym skupiono się na porównaniu skuteczności klinicznej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wnioskowanej interwencji tj. durwalumabu+tremelimumabu+CTH (z badania POSEIDON) względem komparatorów tj. niwolumabu+ipilimumabu+CTH (uwzględniono wyniki z badania CheckMate 9LA) oraz pembrolizumabu+CTH (uwzględniono wyniki z badania KEYNOTE-189),

w populacji ogólnej pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1).

W badaniu POSEIDON w drodze serii testów interakcji z leczeniem zidentyfikowano typ histologiczny, rasę i palenie tytoniu jako współzmiennie modyfikujące efekt leczenia. Przeprowadzono ważenie, aby uwzględnić brak równowagi w tych kluczowych współzmiennych pomiędzy badaniem POSEIDON a badaniami dla komparatorów. Inne cechy wyjściowe, takie jak wiek, ekspresja PD-L1 i stan sprawności w skali ECOG, nie zostały zidentyfikowane jako istotne modyfikatory efektu w badaniu POSEIDON i dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

Tabela 70. Różnice pomiędzy badaniami dla interwencji wnioskowanej i komparatorów pod względem cech uznanych za modyfikatory efektu leczenia (TEM) [38].

TEM	Badanie POSEIDON, N=675	Badanie KEYNOTE-189 N=616	Badanie CheckMate 9LA, N=719
Histologia niepłaskonabłonkowa, n (%)	428 (63%)	616 (100%)	495 (69%)
Pacjenci pochodzenia azjatyckiego, n (%)	227 (34%)	10 (2%)	58 (8%)
Pacjenci nigdy niepalący, n (%)	138 (20%)	73 (12%)	98 (14%)

Po dopasowaniu populacji z badania POSEIDON względem populacji z badań dla komparatorów, efektywna wielkość próby uległa umiarkowanemu obniżeniu.

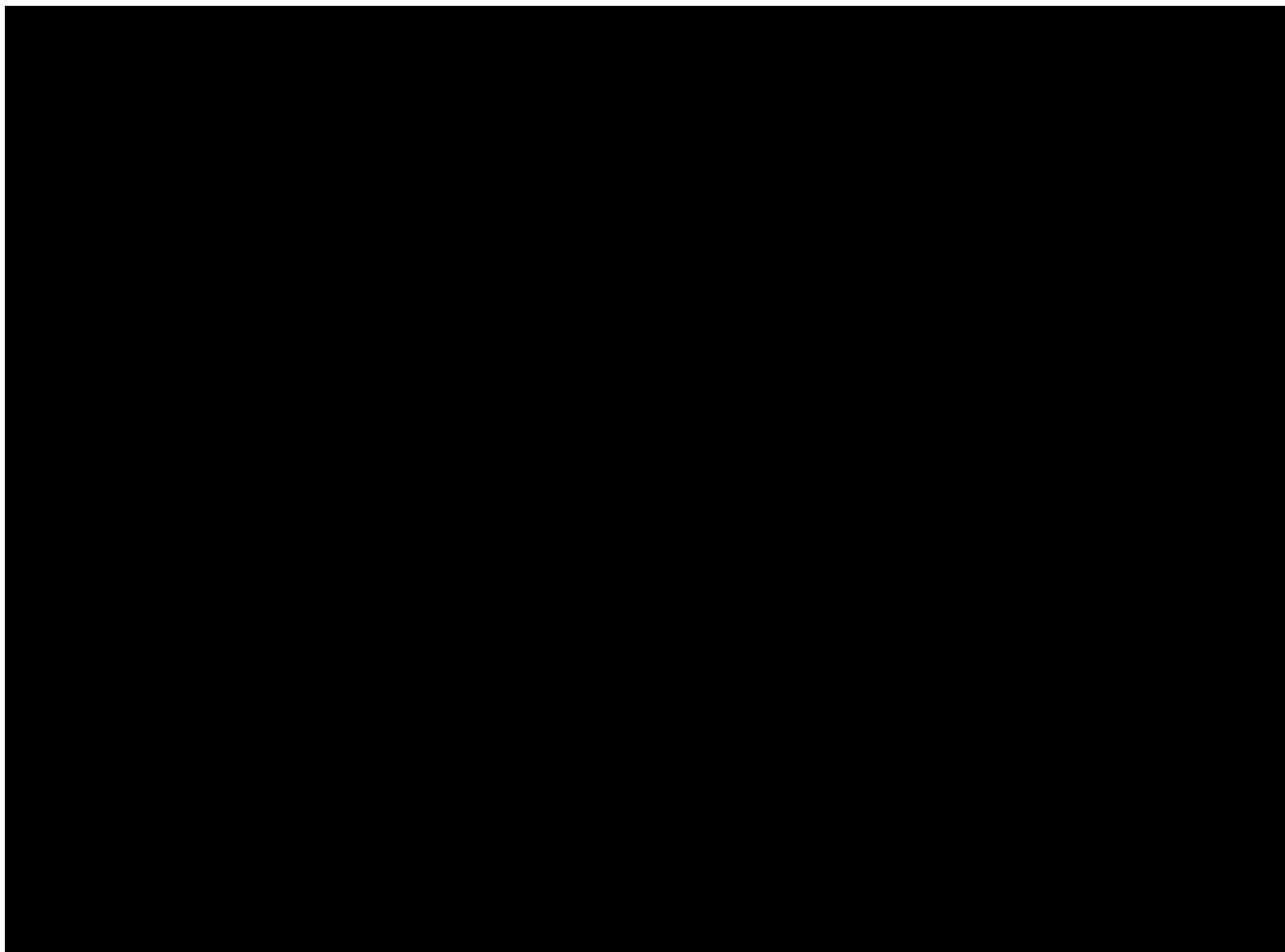
Tabela 71. Efektywna wielkość próby (ESS) po dopasowaniu próby z badania POSEIDON do populacji z badań dla komparatorów [38].

Badanie	Pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym		Populacja ogólna (oba podtypy histologiczne)	
	Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=214	CTH, N=214	Durwalumab+ tremelimumab+CTH, N=338	CTH, N=337
KEYNOTE-189, n (%)	140 (65%)	116 (54%)	-	-
CheckMate 9LA, n (%)	157 (73%)	138 (64%)	256 (76%)	235 (70%)

CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

Po ważeniu wyniku skłonności rozkład współzmiennych modyfikatorów efektu leczenia w badaniu POSEIDON był dobrze zrównoważony w porównaniu z charakterystyką badań dla komparatorów. Ponowne ważenie nie zmieniło zasadniczo dystrybucji innych cech wyjściowych.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, w których uwzględniono badania kliniczne dotyczące zastosowanie durwalumabu +tremelimumabu + chemioterapii w leczeniu I linii pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Tabela 73. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych, dotyczących zastosowania durwalumabu +tremelimumabu + chemioterapii w leczeniu I linii pacjentów z rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski						
<p>Liu i wsp. 2023 [30]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p>Porównawcza analiza efektywności stosowania inhibitorów punktów kontrolnych (ICI) w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym, rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez onkogennych mutacji.</p>	<p><u>W ramach opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano bazy danych PubMed, Embase, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), w tym materiały konferencyjne World Conference on Lung Cancer (WCLC), the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (EMSO), oraz Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Academic Annual Conference do kwietnia 2022 r. (bez ograniczenia do języka publikacji); - wyszukiwane przeprowadzono z zastosowaniem haseł i słów kluczowych odnoszących się do analizowanej populacji, a także ocenianych interwencji. <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ICI (w monoterapii lub terapii skojarzonej z innym ICI), w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub lekiem antyangiogenny, w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; - badania zawierające dane pacjentów, kompletny protokół badania i raportujące co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji 	<p>Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym i meta-analizie uwzględniono 32 badania RCT III fazy, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, w tym, między innymi: badanie POSEIDON (durwalumab+tremelimumab+CTH vs durwalumab+CTH vs CTH), Keynote-189 (pembrolizumab+CTH vs CTH), Keynote-407 (pembrolizumab+CTH vs CTH), CheckMate 9LA (niwolumab+ipilimumab+CTH) przeprowadzone w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>W 31/32 badaniach komparator stanowiła chemioterapia oparta na pochodnych platyny.</p> <p>Ze względu na cel niniejszej Analizy klinicznej w opisie uwzględniono głównie wyniki dotyczące porównania durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem zdefiniowanych komparatorów, czyli niwolumabu+ipilimumabu+CTH oraz pembrolizumabu+CTH.</p> <p>Tabela 74. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [30].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>HR [95% CrI]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	HR [95% CrI]	Wartość p	Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów		
Punkt końcowy	HR [95% CrI]	Wartość p							
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów									

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski		
		<p>choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) jak również częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania III fazy dotyczące oceny skuteczności chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem lub placebo, w pierwszej linii leczenia niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca również włączano, ponieważ stanowiły wspólny komparator w sieci NMA. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych z powodu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, badania uwzględniające pacjentów operacyjnych, którzy byli leczeni ICI przed operacją lub po operacji; - badania, w których nie raportowano punktów końcowych stanowiących przedmiot zainteresowania; - badania z brakującymi danymi odnośnie oceny skuteczności i bezpieczeństwa ICI w I linii leczenia. <p>Przegląd systematyczny oraz meta-analizę sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p><u>Metodyka przeprowadzenia NMA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowano podejście Bayesowskie z próbkowaniem Monte Carlo łańcuchami Markowa (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo, MCMC</i>); - w NMA zastosowano model efektów stałych; - przeprowadzono również analizę powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve, SUCRA</i>). <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z niedrobnokomórkowym, zaawansowanym</p>	<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</p>	<p>0,72 [0,67; 0,79]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</p>	<p>0,70 [0,57; 0,86]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Pembrolizumab+CTH vs CTH</p>	<p>0,52 [0,45; 0,60]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</p>	<p>0,72 [0,58; 0,91]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Przeżycie całkowite (OS) – populacja ogólna pacjentów</p>		
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</p>	<p>0,77 [0,65; 0,92]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</p>	<p>0,69 [0,55; 0,87]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Pembrolizumab+CTH vs CTH</p>	<p>0,81 [0,71; 0,93]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</p>	<p>0,79 [0,63; 1,00]</p>	<p>>0,05</p>
			<p>CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.</p> <p>Wyniki NMA wskazują, iż zastosowanie zarówno durwalumabu+tremelimumabu+CTH jak i niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH wiąże się z istotnym statystycznie ($p<0,05$) wydłużeniem PFS jak i OS w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Wykazano, że stosowanie durwalumabu+tremelimumabu+CTH w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotnie statystycznie ($P<0,05$) krótszym PFS; • porównywalnym ($p>0,05$) OS; <p>w porównaniu z zastosowaniem pembrolizumabu+CTH.</p>		

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski						
		<p>rakiem płuca, wcześniej nieleczeni z powodu choroby zaawansowanej.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab, niwolumab, awelumab, sintilimab, durwalumab, tremelimumab, tislelizumab, toripalimab, sugemalimab, kamrelizumab, itp.</p> <p>W opracowaniu uwzględniono wyniki badania POSEIDON dla wnioskowanej interwencji.</p>	<p>W przeglądzie Liu i wsp. 2023 przeprowadzono również NMA w podgrupach wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1 czy tym histologiczny raka płuca, jednakże nie uwzględniono w nich wyników badania dla durwalumabu+tremelimumabu+CTH (z uwagi na fakt, że w momencie publikacji opracowania takie wyniki nie były dostępne).</p>						
<p>Li i wsp. 2023 [31]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: UMIARKOWANA</p>	<p>Porównawcza analiza efektywności stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p>	<p><u>W ramach opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano bazy danych PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase do 8 sierpnia 2022 roku (nie stosowano ograniczenia do języka publikacji); - wyszukiwane przeprowadzono z zastosowaniem haseł i słów kluczowych odnoszących się do analizowanej populacji, a także ocenianych interwencji; - przeszukano ponadto referencje zidentyfikowanych przeglądów, meta-analiz. <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania RCT; - populacja: pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w stadium III lub IV); - interwencja i komparatory: badanie RCT uwzględniające zastosowanie ICI w monoterapii lub w terapii skojarzonej; - punkty końcowe: PFS, OS, obiektywna odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania RCT opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, posterów lub prezentacji. 	<p>Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym i meta-analizie uwzględniono 40 badań RCT, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, w tym, między innymi: badanie BR34 (durwalumab+tremelimumab+CTH vs durwalumab+CTH vs CTH), Keynote-189 (pembrolizumab+CTH vs CTH), Keynote-407 (pembrolizumab+CTH vs CTH, CheckMate 9LA (niwolumab+ipilimumab+CTH) przeprowadzone w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Należy zaznaczyć, że do opracowania włączano badania, w których ICI stosowano zarówno w I jak i dalszych liniach leczenia.</u></p> <p>Ze względu na cel niniejszej Analizy klinicznej w opisie uwzględniono głównie wyniki dotyczące porównania durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem zdefiniowanych komparatorów, czyli niwolumabu+ipilimumabu+CTH oraz pembrolizumabu+CTH.</p> <p>Tabela 75. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [31].</p> <table border="1" data-bbox="1272 1193 2033 1378"> <thead> <tr> <th data-bbox="1272 1193 1682 1315">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1682 1193 1809 1315">HR lub OR [95% CrI]</th> <th data-bbox="1809 1193 2033 1315">Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1272 1315 2033 1378">Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p	Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów		
Punkt końcowy	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p							
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów									

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																
		<p>Jeżeli jedno badanie było opublikowane w kilku publikacjach, to uwzględniani referencję z największą liczbą danych.</p> <p>Przegląd systematyczny oraz meta-analizę sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>Metodyka przeprowadzenia NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowano podejście Bayesowskie, model efektów losowych; - przeprowadzono również analizę meta-analizę parami w celu porównania z odpowiednimi wynikami uzyskanymi z zastosowaniem metody Bayesa. <p>Analizowana populacja: pacjenci z niedrobnokomórkowym, zaawansowanym rakiem płuca.</p> <p>Oceniane interwencje: Atezolizumab, awelumab, bewacyzumab, kamrelizumab, cemiplimab, daratumumab, durwalumab, docetaksel, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, sintilimab, sugemalimab, tislelizumab, tremelimumab.</p> <p>W opracowaniu uwzględniono wyniki badania BR34 dla wnioskowanej interwencji.</p>	<table border="1"> <tr> <td>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</td> <td>HR=0,70 [0,39; 1,27]</td> <td>>0,05 Miejsce 13 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</td> <td>HR=0,67 [0,46; 0,97]</td> <td><0,05 Miejsce 11 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab+CTH vs CTH</td> <td>HR=0,52 [0,41; 0,66]</td> <td><0,05 Miejsce 6 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</td> <td>HR=0,74 [0,39; 1,40]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</td> <td>HR=0,95 [0,47; 1,91]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Przeżycie całkowite (OS) – populacja ogólna pacjentów</td> </tr> <tr> <td>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</td> <td>HR=0,83 [0,58; 1,16]</td> <td>>0,05 Miejsce 12 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</td> <td>HR=0,66 [0,54; 0,81]</td> <td><0,05 Miejsce 6 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab+CTH vs CTH</td> <td>HR=0,61 [0,51; 0,72]</td> <td><0,05 Miejsce 3 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab+CTH vs</td> <td>HR=0,73</td> <td>>0,05</td> </tr> </table>	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	HR=0,70 [0,39; 1,27]	>0,05 Miejsce 13 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	HR=0,67 [0,46; 0,97]	<0,05 Miejsce 11 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Pembrolizumab+CTH vs CTH	HR=0,52 [0,41; 0,66]	<0,05 Miejsce 6 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,74 [0,39; 1,40]	>0,05	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,95 [0,47; 1,91]	>0,05	Przeżycie całkowite (OS) – populacja ogólna pacjentów			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	HR=0,83 [0,58; 1,16]	>0,05 Miejsce 12 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	HR=0,66 [0,54; 0,81]	<0,05 Miejsce 6 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Pembrolizumab+CTH vs CTH	HR=0,61 [0,51; 0,72]	<0,05 Miejsce 3 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Pembrolizumab+CTH vs	HR=0,73	>0,05		
Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	HR=0,70 [0,39; 1,27]	>0,05 Miejsce 13 w rankingu najskuteczniejszych terapii																																	
Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	HR=0,67 [0,46; 0,97]	<0,05 Miejsce 11 w rankingu najskuteczniejszych terapii																																	
Pembrolizumab+CTH vs CTH	HR=0,52 [0,41; 0,66]	<0,05 Miejsce 6 w rankingu najskuteczniejszych terapii																																	
Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,74 [0,39; 1,40]	>0,05																																	
Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,95 [0,47; 1,91]	>0,05																																	
Przeżycie całkowite (OS) – populacja ogólna pacjentów																																			
Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	HR=0,83 [0,58; 1,16]	>0,05 Miejsce 12 w rankingu najskuteczniejszych terapii																																	
Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	HR=0,66 [0,54; 0,81]	<0,05 Miejsce 6 w rankingu najskuteczniejszych terapii																																	
Pembrolizumab+CTH vs CTH	HR=0,61 [0,51; 0,72]	<0,05 Miejsce 3 w rankingu najskuteczniejszych terapii																																	
Pembrolizumab+CTH vs	HR=0,73	>0,05																																	

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski		
			Durwalumab+tremelimumab+CTH	[0,50; 1,09]	
			Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,80 [0,54; 12,0]	>0,05
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – populacja ogólna pacjentów					
			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	OR=1,54 [0,55; 4,31]	>0,05 Miejsce 14 w rankingu najskuteczniejszych terapii
			Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	OR=1,80 [0,94; 3,45]	>0,05 Miejsce 9 w rankingu najskuteczniejszych terapii
			Pembrolizumab+CTH vs CTH	OR=2,87 [1,89; 4,39]	<0,05 Miejsce 3 w rankingu najskuteczniejszych terapii
			Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=1,86 [0,62; 5,71]	>0,05
			Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=1,17 [0,34; 3,95]	>0,05
Zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia					
			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	OR=0,48 [0,01; 21,63]	>0,05 Miejsce 24 w rankingu najbezpieczniejszych terapii
			Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	OR=0,68 [0,5; 9,97]	>0,05 Miejsce 19 w rankingu

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski		
					najbezpieczniejszych terapii
			Pembrolizumab+CTH vs CTH	OR=0,70 [0,15; 3,40]	>0,05 Miejsce 20 w rankingu najbezpieczniejszych terapii
			Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=0,67 [0,01; 10,15]	>0,05
			Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=0,70 [0,01; 71,24]	>0,05
Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia					
			CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	OR=1,06 [0,16; 7,53]	>0,05 Miejsce 11 w rankingu najbezpieczniejszych terapii
			CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	OR=0,62 [0,17; 2,28]	>0,05 Miejsce 20 w rankingu najbezpieczniejszych terapii
			CTH vs Pembrolizumab+CTH	OR=0,64 [0,19; 2,03]	>0,05 Miejsce 19 w rankingu najbezpieczniejszych terapii
			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	OR=0,60 [0,06; 5,44]	>0,05
			Durwalumab+tremelimumab+CTH Niwolumab+ipilimumab+CTH	OR=0,59 [0,06; 5,81]	>0,05
CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.					
Wyniki NMA wskazują, iż zastosowanie zarówno					

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																		
			<p>durwalumabu+tremelimumabu+CTH wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS; - PFS; - obiektywnej odpowiedzi na leczenie; - zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia; - zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia; <p>w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Tabela 76. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1 [31].</p> <table border="1" data-bbox="1272 715 2031 1388"> <thead> <tr> <th data-bbox="1272 715 1682 834">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1682 715 1809 834">HR lub OR [95% CrI]</th> <th data-bbox="1809 715 2031 834">Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1272 834 2031 879">Przeżycie całkowite (OS) – populacja pacjentów z PD-L1 <1%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1272 879 1682 1019">Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</td> <td data-bbox="1682 879 1809 1019">HR=0,69 [0,36; 1,34]</td> <td data-bbox="1809 879 2031 1019">>0,05 Miejsce 7 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1272 1019 1682 1160">Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</td> <td data-bbox="1682 1019 1809 1160">HR=0,62 [0,41; 0,94]</td> <td data-bbox="1809 1019 2031 1160"><0,05 Miejsce 4 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1272 1160 1682 1300">Pembrolizumab+CTH vs CTH</td> <td data-bbox="1682 1160 1809 1300">HR=0,55; 0,37; 0,79]</td> <td data-bbox="1809 1160 2031 1300"><0,05 Miejsce 1 w rankingu najskuteczniejszych terapii</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1272 1300 1682 1388">Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</td> <td data-bbox="1682 1300 1809 1388">HR=0,80 [0,38; 1,68]</td> <td data-bbox="1809 1300 2031 1388">>0,05</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p	Przeżycie całkowite (OS) – populacja pacjentów z PD-L1 <1%			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	HR=0,69 [0,36; 1,34]	>0,05 Miejsce 7 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	HR=0,62 [0,41; 0,94]	<0,05 Miejsce 4 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Pembrolizumab+CTH vs CTH	HR=0,55; 0,37; 0,79]	<0,05 Miejsce 1 w rankingu najskuteczniejszych terapii	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,80 [0,38; 1,68]	>0,05
Punkt końcowy	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p																			
Przeżycie całkowite (OS) – populacja pacjentów z PD-L1 <1%																					
Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	HR=0,69 [0,36; 1,34]	>0,05 Miejsce 7 w rankingu najskuteczniejszych terapii																			
Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	HR=0,62 [0,41; 0,94]	<0,05 Miejsce 4 w rankingu najskuteczniejszych terapii																			
Pembrolizumab+CTH vs CTH	HR=0,55; 0,37; 0,79]	<0,05 Miejsce 1 w rankingu najskuteczniejszych terapii																			
Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,80 [0,38; 1,68]	>0,05																			

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski							
			Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	HR=0,89 [0,41; 1,95] >0,05						
<p>Sheng i wsp. 2021 [32]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA</p>	<p>Porównawcza analiza efektywności stosowania różnych opcji terapeutycznych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p>	<p><u>W ramach opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano bazy danych PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, clinicaltrials.gov do 31 lipca 2020 roku; - abstrakty z konferencji naukowych pod auspicjami American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology, oraz World Conference on Lung Cancer z lat 2015-2020; - wyszukiwane przeprowadzono z zastosowaniem haseł i słów kluczowych odnoszących się do analizowanej populacji, a także ocenianych interwencji. <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania RCT II/III fazy, opublikowane w języku angielskim; - populacja: pacjenci z wcześniej nieleczonym, histologicznie potwierdzonym zaawansowanym (stadium III/IV lub nawrotowym) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z genami kierującymi (ang. <i>driver gene</i>) typu dzikiego; - interwencja i komparatory: badania porównujące dwie lub więcej opcje stosowane w I linii leczenia; - punkty końcowe: PFS, OS, obiektywna odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania, w których stosowano opcje inne niż chemioterapia, leczenia anty-angiogenne lub 	<p>Wyniki NMA wskazują, iż zastosowanie zarówno durwalumabu+tremelimumabu+CTH wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH w zakresie OS, w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 <1%.</p> <p>Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym i meta-analizie uwzględniono 26 badań RCT, spełniających predefiniowane kryteria włączenia, w tym, między innymi: badanie BR34 (durwalumab+tremelimumab+CTH vs durwalumab+CTH vs CTH), Keynote-189 (pembrolizumab+CTH vs CTH), Keynote-407 (pembrolizumab+CTH vs CTH, CheckMate 9LA (niwolumab+ipilimumab+CTH) przeprowadzone w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Należy zaznaczyć, że do opracowania włączano badania, w których ICI stosowano zarówno w I jak i dalszych liniach leczenia.</u></p> <p>Ze względu na cel niniejszej Analizy klinicznej w opisie uwzględniono głównie wyniki dotyczące porównania durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem zdefiniowanych komparatorów, czyli niwolumabu+ipilimumabu+CTH oraz pembrolizumabu+CTH.</p> <p>Tabela 77. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu+chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [32].</p> <table border="1" data-bbox="1272 1182 2033 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="1272 1182 1682 1302">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1682 1182 1809 1302">HR lub OR [95% CrI]</th> <th data-bbox="1809 1182 2033 1302">Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1272 1302 2033 1366">Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów</td> </tr> </tbody> </table>		Punkt końcowy	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p	Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów		
Punkt końcowy	HR lub OR [95% CrI]	Wartość p								
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów										

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski		
		<p>ICI, takie jako terapie celowane (inhibitory kinazy tyrozynowej i monoprzeciwiactwa), radioterapię, wirusy onkolityczne itp.;</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania skupiające się na specyficznych populacjach np. tylko pacjentach w podeszłym wieku, z niskim stanem sprawności itp.; - badanie oceniające niedostępne opcje terapeutyczne; - badania w populacji z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w których nie stosowano terapii podtrzymującej lub w których podano wyniki jedynie dla terapii podtrzymującej. <p>Przegląd systematyczny oraz meta-analizę sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>Metodyka przeprowadzenia NMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowano podejście Bayesowskie z próbkowaniem Monte Carlo łańcuchami Markowa (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo, MCMC</i>); - stosowano model efektów losowych lub stałych, w zależności od kryterium informacji o odchyleniach; - przeprowadzono również analizę powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve; SUCRA</i>). <p>Analizowana populacja: pacjenci z niedrobnokomórkowym, zaawansowanym rakiem płuca.</p> <p>Oceniane interwencje: różne opcje terapeutyczne, w tym chemioterapia oparta na pochodnych platyny, pembrolizumab, durwalumab, tremelimumab, ipilimumab, niwolumab.</p> <p>W opracowaniu uwzględniono wyniki badania BR34 dla wnioskowanej</p>	<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</p>	<p>HR=0,84 [0,38; 1,86]</p>	<p>>0,05</p>
			<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</p>	<p>HR=0,68 [0,39; 1,18]</p>	<p>>0,05</p>
			<p>Pembrolizumab+CTH vs CTH</p>	<p>HR=0,47 [0,31; 0,69]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH</p>	<p>HR=1,80 [0,74; 4,41]</p>	<p>>0,05</p>
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH</p>	<p>HR=1,23 [0,46; 3,25]</p>	<p>>0,05</p>
			<p>Przeżycie całkowite (OS) – populacja ogólna pacjentów</p>		
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</p>	<p>HR=0,83 [0,60, 1,14]</p>	<p>>0,05</p>
			<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</p>	<p>HR=0,66 [0,55; 0,80]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Pembrolizumab+CTH vs CTH</p>	<p>HR=0,60 [0,52; 0,71]</p>	<p><0,05</p>
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH</p>	<p>HR=1,37 [0,96; 1,95]</p>	<p>>0,05</p>
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH</p>	<p>HR=1,28 [0,87; 1,82]</p>	<p>>0,05</p>
			<p>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – populacja ogólna pacjentów</p>		
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</p>	<p>OR=1,65 [0,45; 6,06]</p>	<p>>0,05</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka interwencji.	Wyniki i wnioski		
			Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	OR=1,88 [0,82; 4,27]	>0,05
			Pembrolizumab+CTH vs CTH	OR=2,93 [1,76; 4,91]	<0,05
			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	OR=0,57 [0,14; 2,28]	>0,05
			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	OR=0,88 [0,19; 4,11]	>0,05
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia					
			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	OR=0,70 [0,33; 1,51]	>0,05
			Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	OR=1,44 [1,07; 1,94]	<0,05
			Pembrolizumab+CTH vs CTH	OR=1,10 [0,82; 1,48]	>0,05
			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	OR=0,64 [0,28; 1,44]	>0,05
			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	OR=0,49 [0,22; 1,11]	>0,05
<p>CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.</p> <p>Wyniki NMA wskazują, iż zastosowanie durwalumabu+tremelimumabu+CTH wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic względem niwolumabu+ipilimumabu+CTH czy pembrolizumabu+CTH w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS; - PFS; - obiektywnej odpowiedzi na leczenie; - zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia; <p>w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym</p>					

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski															
			rakiem płuca, leczonych w ramach I linii terapii.															
<p>Wenfan i wsp. 2023 [33]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>Porównawcza analiza efektywności stosowania immunoterapii w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji kierujących, w tym w różnych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na ekspresję PD-L1.</p>	<p><u>W ramach opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano bazy danych PubMed, Embase, Cochrane do grudnia 2021 r.; - wyszukiwane przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej populacji, a także ocenianych interwencji. <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania randomizowane, dotyczące zastosowania immunoterapii tj. inhibitorów PD-1/PD-L1 w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji EGFR i ALK lub innych uwrażliwiających mutacji; - badania, w których oceniano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: OS, PFS, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie, działania niepożądane związane z leczeniem.; - badania opublikowane w języku angielskim; - w przypadku kilku publikacji do tego samego badania, uwzględniano najnowsze wyniki. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duplikaty, niepowiązane artykuły przeglądowe, edytoriale, opisy przypadków, listy, abstrakty konferencyjne, badania na zwierzętach lub na komórkach, badania z niepełnymi danymi. <p><u>Metodyka przeprowadzenia NMA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zastosowano podejście Bayesowskie; - przeprowadzono również analizę powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i>; SUCRA). 	<p>Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym i meta-analizie uwzględniono 28 badań RCT, spełniających predefiniowane kryteria włączenia, w tym, między innymi: badanie POSEIDON (durwalumab+tremelimumab+CTH vs durwalumab+CTH vs CTH), BR24 (durwalumab+tremelimumab+CTH vs durwalumab+tremelimumab), Keynote-189 (pembrolizumab+CTH vs CTH), Keynote-407 (pembrolizumab+CTH vs CTH), CheckMate 9LA (niwolumab+ipilimumab+CTH) przeprowadzone w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Ze względu na cel niniejszej Analizy klinicznej w opisie uwzględniono głównie wyniki dotyczące porównania durwalumabu+tremelimumabu+CTH względem zdefiniowanych komparatorów, czyli niwolumabu+ipilimumabu+CTH oraz pembrolizumabu+CTH.</p> <p>Tabela 78. Wyniki porównania durwalumabu+tremelimumabu +chemioterapii względem samej chemioterapii oraz komparatorów, w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [33].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>HR [95% CrI]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów</td> </tr> <tr> <td>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</td> <td>0,76 [0,49; 1,17]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</td> <td>0,68 [0,43; 1,07]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab+CTH vs CTH</td> <td>0,55 [0,4; 0,7]</td> <td><0,05</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	HR [95% CrI]	Wartość p	Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów			Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	0,76 [0,49; 1,17]	>0,05	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	0,68 [0,43; 1,07]	>0,05	Pembrolizumab+CTH vs CTH	0,55 [0,4; 0,7]	<0,05
Punkt końcowy	HR [95% CrI]	Wartość p																
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – populacja ogólna pacjentów																		
Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	0,76 [0,49; 1,17]	>0,05																
Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	0,68 [0,43; 1,07]	>0,05																
Pembrolizumab+CTH vs CTH	0,55 [0,4; 0,7]	<0,05																

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski		
		<p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z niedrobnokomórkowym, zaawansowanym rakiem płuca, wcześniej nieleczeni z powodu choroby zaawansowanej.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> atezolizumab, durwalumab, awelumab, cemiplimab, kamrelizumab, niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab, tislelizumab, sintilimab, toripalimab (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej)</p> <p>W opracowaniu uwzględniono wyniki badania BR34 oraz POSEIDON dla wnioskowanej interwencji.</p>	<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</p>	0,9 [0,5; 1,62]	>0,05
			<p>Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</p>	0,7 [0,44; 1,12]	>0,05
			Przeżycie całkowite (OS) – populacja ogólna pacjentów		
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</p>	0,80 [0,63; 1,00]	>0,05
			<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</p>	0,73 [0,57; 0,94]	<0,05
			<p>Pembrolizumab+CTH vs CTH</p>	0,64 [0,53; 0,77]	<0,05
			<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</p>	0,92 [0,65; 1,29]	>0,05
			<p>Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</p>	0,8 [0,6; 1,08]	>0,05
			Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) OR [95% CrI] – populacja ogólna pacjentów		
			<p>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</p>	1,82 [0,65; 5,09]	>0,05
			<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</p>	1,88 [0,99; 3,58]	>0,05
			<p>Pembrolizumab+CTH vs CTH</p>	3,09 [2,04; 4,69]	<0,05
			<p>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</p>	1,03 [0,31; 3,47]	>0,05
			<p>Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</p>	1,7 [0,56; 5,15]	>0,05

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																														
			<p>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia [95% CrI] – populacja ogólna pacjentów</p> <table border="1"> <tr> <td>CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</td> <td>0,78 [0,5; 1,23]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH</td> <td>0,69 [0,41; 1,16]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>CTH vs Pembrolizumab+CTH</td> <td>0,71 [0,5; 1,01]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH</td> <td>0,88 [0,44; 1,75]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH</td> <td>0,91 [0,51; 1,61]</td> <td>>0,05</td> </tr> </table> <p>Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) – subpopulacja z PD-L1 <1%</p> <table border="1"> <tr> <td>Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH</td> <td>0,69 [0,29; 1,63]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH</td> <td>0,62 [0,35; 1,1]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab+CTH vs CTH</td> <td>0,62 [0,43; 0,89]</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</td> <td>0,89 [0,32; 2,5]</td> <td>>0,05</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH</td> <td>0,89 [0,35; 2,25]</td> <td>>0,05</td> </tr> </table>	CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	0,78 [0,5; 1,23]	>0,05	CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	0,69 [0,41; 1,16]	>0,05	CTH vs Pembrolizumab+CTH	0,71 [0,5; 1,01]	>0,05	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	0,88 [0,44; 1,75]	>0,05	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	0,91 [0,51; 1,61]	>0,05	Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	0,69 [0,29; 1,63]	>0,05	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	0,62 [0,35; 1,1]	>0,05	Pembrolizumab+CTH vs CTH	0,62 [0,43; 0,89]	<0,05	Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	0,89 [0,32; 2,5]	>0,05	Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	0,89 [0,35; 2,25]	>0,05
CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	0,78 [0,5; 1,23]	>0,05																															
CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	0,69 [0,41; 1,16]	>0,05																															
CTH vs Pembrolizumab+CTH	0,71 [0,5; 1,01]	>0,05																															
Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Niwolumab+ipilimumab+CTH	0,88 [0,44; 1,75]	>0,05																															
Durwalumab+tremelimumab+CTH vs Pembrolizumab+CTH	0,91 [0,51; 1,61]	>0,05																															
Durwalumab+tremelimumab+CTH vs CTH	0,69 [0,29; 1,63]	>0,05																															
Niwolumab+ipilimumab+CTH vs CTH	0,62 [0,35; 1,1]	>0,05																															
Pembrolizumab+CTH vs CTH	0,62 [0,43; 0,89]	<0,05																															
Niwolumab+ipilimumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	0,89 [0,32; 2,5]	>0,05																															
Pembrolizumab+CTH vs Durwalumab+tremelimumab+CTH	0,89 [0,35; 2,25]	>0,05																															
			<p>CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny.</p> <p>Wyniki NMA wskazują, iż zastosowanie durwalumabu+tremelimumabu+CTH wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie PFS, OS, szansy na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jak również ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia względem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumabu+CTH; 																														

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> niwolumabu+ipilimumabu+CTH; w populacji ogólnej pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. <p>Podobnie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją wnioskowaną a komparatorami w zakresie OS w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.</p> <p>W przeglądzie Wenfan i wsp. 2023 przeprowadzono również NMA w podgrupach wyodrębnionych ze względu na status ekspresji PD-L1 >1%, ≥50% czy typ histologiczny raka płuca, jednakże są to subpopulacje niestanowiące przedmiotu analizy klinicznej, zatem nie przedstawiono ich wyników. Z kolei w subpopulacji z PD-L1 1-49% nie uwzględniono wyników dla wnioskowanej interwencji.</p>

HR - hazard względny; ICI – inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; CTH – chemioterapia oparta na pochodnych platyny; OR - iloraz szans; OS - przeżycie całkowite; RCT - randomizowane badanie kliniczne.

15.9. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 1 badanie nieopublikowane [29], dotyczące durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapia w leczeniu I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Badanie to wydaje się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 79. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapia w leczeniu I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[29]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT06008093 (badanie o akronimie TRITON)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy of Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Pembrolizumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Non-Squamous Histology Who Have Mutations and/or Co-mutations in STK11, KEAP1, or KRAS (TRITON).</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, otwarte, III fazy, w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/ obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - do progresji choroby lub zgonu/do około 48 miesięcy. <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (w tym w subpopulacji pacjentów z PD-L1 <1%); - przeżycia wolne od progresji choroby lub zgonu; - obiektywna odpowiedź na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; 	Rekrutacja w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udokumentowany histologicznie lub cytologicznie niepłaskonabłonkowy NDRP w stopniu IV, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego lub radioterapii; - nowotwór z mutacjami STK11, KEAP1 lub KRAS. Dozwolone są także komutacje; - brak mutacji aktywującej receptora naskórkowego czynnika wzrostu i fuzji ALK; - brak wcześniejszej chemioterapii lub jakiegokolwiek innej terapii systemowej w przypadku NDRP z przerzutami. Do udziału w badaniu kwalifikują się uczestnicy, którzy otrzymali wcześniej leczenie adjuwantowe zawierające platynę, neoadjuwantowe lub radykalną chemioradioterapię z powodu zaawansowanej choroby, pod warunkiem, że progresja nastąpiła > 6 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii; 	280 pacjentów	<p>Durwalumab (IV co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie co 4 tygodnie do czasu progresji lub nieakceptowanej toksyczności) +tremelimumab (IV co 3 tygodnie przez 4 cykle + dodatkowo w czasie terapii podtrzymującej) +chemioterapia oparta na pochodnych platyny vs pembrolizumab (IV co 3 tygodnie a następnie co 3</p>	31.01.2024 - 17.08.2027.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Sponsor badania: AstraZeneca.	- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - profil bezpieczeństwa.		<ul style="list-style-type: none"> - brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją; - stan sprawności WHO/ECOG wynoszący 0 lub 1 w chwili rejestracji i randomizacji; - minimalna oczekiwana długość życia w chwili randomizacji \geq 12 tygodni; - co najmniej 1 zmiana, wcześniej nienapromieniana, która na początku kwalifikuje się jako zmiana docelowa wg kryteriów RECIST 1.1 i którą można dokładnie zmierzyć na początku badania i która jest odpowiednia do dokładnych, powtarzanych pomiarów zgodnie z wytycznymi RECIST 1.1; - prawidłowa funkcja narządów i szpiku kostnego; - ujemny test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; - uczestniczki muszą być 1 rok po menopauzie, wysterylizowane chirurgicznie lub stosować jedną z wysoce skutecznych metod kontroli urodzeń; - uczestnicy płci męskiej i żeńskiej oraz partnerzy muszą stosować akceptowalną metodę antykoncepcji; - masa ciała > 30 kg. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ostre lub niekontrolowane choroby lub allogenicznego przeszczepu narządu w przeszłości; - mieszany drobnokomórkowy rak płuca i histologia NDRP; - poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką interwencji 		tygodnie) + chemioterapia oparta na pochodnych platyny	

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>objętej badaniem lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w trakcie badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym choroba zapalna jelit [np. zapalenie okrężnicy lub choroba Leśniowskiego-Crohna], toczeń rumieniowaty układowy, sarkoidoza, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów [wymagające ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego, np. metotreksat, sterydy] zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie błony naczyniowej oka itp.), autoimmunologiczne zapalenie płuca i autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego; - przeciwwskazania medyczne do chemioterapii dubletowej na bazie platyn; - w przeszłości inny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem: nowotworu złośliwego leczonego z zamiarem wyleczenia, bez znanej aktywnej choroby ≥ 2 lata przed pierwszą dawką badanej interwencji i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu; - odpowiednio wycięty rak skóry niebędący czerniakiem i choroba leczona in situ; - utrzymująca się toksyczność (wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych [CTCAE] stopień ≥ 2) spowodowana wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, łysienie i bielactwo nabyte są wykluczonymi toksycznościami. <p>Na podstawie oceny badacza można uwzględnić uczestników z neuropatią stopnia ≤ 2. Można uwzględnić</p>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>uczestników z nieodwracalną toksycznością, co do której nie można zasadnie oczekiwać, że ulegnie zaostrzeniu w wyniku leczenia za pomocą interwencji badawczej, w opinii Badacza (np. z utratą słuchu);</p> <ul style="list-style-type: none"> - ucisk rdzenia kręgowego, chyba że jest bezobjawowy i stabilny; - objawowa zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca (wielogniskowe przedwczesne skurcze komór, bigeminia, trójdzielność, częstoskurcz komorowy), które wymagają leczenia (stopnia 3 według CTCAE), objawowe lub niekontrolowane migotanie przedsionków pomimo leczenia lub bezobjawowy utrwalony częstoskurcz komorowy. Uczestnicy z migotaniem przedsionków kontrolowanym lekami lub arytmia kontrolowaną przez rozruszniki serca mogą zostać dopuszczeni do udziału w badaniu na podstawie oceny badacza i zalecanej konsultacji kardiologicznej; - jakiegokolwiek równoczesna chemioterapia, produktem badanym, terapią biologiczną lub hormonalną w leczeniu raka. <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w przypadku schorzeń nienowotworowych (np. hormonalnej terapii zastępczej). Żadna radioterapia nie jest dozwolona, chyba że jest to 1) radioterapia radykalna, którą zastosowano co najmniej 6 miesięcy wcześniej, 2) radioterapia paliatywna mózgu z towarzyszącymi kryteriami stabilności lub braku objawów, lub 3) radioterapia paliatywna bolesnych zmian kostnych (</p>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>musi on stanowić mniej niż 30% szpiku kostnego). U pacjentów, u których podczas badania przesiewowego podejrzewa się przerzuty do mózgu, przed przystąpieniem do badania należy wykonać dożylnie (IV) badanie MRI mózgu ze wzmocnionym kontrastem (preferowane) lub dożylną tomografię komputerową/CT-PET mózgu ze wzmocnionym kontrastem. W przypadku wykrycia przerzutów do mózgu pacjentów należy pacjenta leczyć przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> - przerzuty do mózgu nie będą rejestrowane jako zmiany docelowe RECIST na początku badania; - historia raka opon mózgowo-rdzeniowych; - pozytywny wynik testu na aktywne zakażenie gruźlicą; - zaznane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby, dodatnie przeciwciała HCV, HBsAg lub anty-HBc w badaniu przesiewowym. Kwalifikują się uczestnicy z przebyłą lub wyleczoną infekcją HBV; uczestnicy dodatni pod względem przeciwciał HCV kwalifikują się tylko wtedy, gdy wynik testu PCR na obecność RNA HCV jest ujemny. Uczestnicy współzakażeni HBV i HCV lub współzakażeni HBV i HDV, a mianowicie: HBV dodatni; I HCV dodatni LUB HDV dodatni (obecność przeciwciał anty-HDV); - znane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), które nie jest dobrze kontrolowane; - aktualne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanej 			

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				interwencji.			

15.10. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Dodatkową analizę bezpieczeństwa durwalumabu+tremelimumabu+CTH przeprowadzono w oparciu o dane z:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [48];
- streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [49];
- podsumowania planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [50];
- Ulotki informacyjnej dla pacjentów dla Imfinzi® (durwalumab) wydanej przez *Food and Drug Administration* (FDA) [51];
- wyciągi z zaleceń *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii durwalumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Imfinzi® [52]-[54];
- Charakterystyki Produktu Leczniczego Imjudo® (tremelimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [55];
- streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) [56].

Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi® (durwalumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [48]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi® podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu.

Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuca (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%).

Leczenie produktem leczniczym Imfinzi® zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuca (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%).

Leczenie produktem leczniczym Imfinzi® zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuca (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imfinzi® w monoterapii (N=3 006) oraz u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z chemioterapią (N=603). O ile nie podano inaczej, w Tabeli 4 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na związkach platyny w badaniu POSEIDON (N=330) oraz u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu w puli danych dotyczących raka wątrobowokomórkowego (HCC) (N=462). Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tabela 80. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® (durwalumabem).

	Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a , zapalenie płuc ^b	-
Często	Grypa, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a , zapalenie płuc ^b , grypa, zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej ^c
Niezbyt często	Zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej ^c	Kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość ^d , neutropenia ^{d,e} , małopłytkowość ^{d,f} , leukopenia ^{d,g}	-
Często	Gorączka neutropeniczna ^d , pancytopenia ^d	-
Niezbyt często	Małopłytkowość immunologiczna	-
Nieznana	-	Małopłytkowość immunologiczna ^h

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ⁱ	Niedoczynność tarczycy ⁱ
Często	Nadczynność tarczycy ^j , niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy ^k	Nadczynność tarczycy ^j , zapalenie tarczycy ^k , niedoczynność nadnerczy
Niezbyt często	Moczówka prosta, cukrzyca typu 1	Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej
Nieznana	-	Moczówka prosta ^h , cukrzyca typu 1 ^h
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie ^d	-
Zaburzenia układu nerwowego		
Często	Neuropatia obwodowa ^{d,l}	-
Niezbyt często	Zapalenie mózgu ^m	Miastenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Nieznana	Miastenia ⁿ , zespół Guillaina-Barrégo ⁿ , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ⁿ	Zespół Guillaina-Barrégo ^h , zapalenie mózgu ^h
Zaburzenia serca		
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego ^o	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^p , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^p
Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc	Dysfonia, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Nudności ^d , biegunka, zaparcie ^d , wymioty ^d	Biegunka, ból brzucha ^q
Często	Zapalenie jamy ustnej ^{d,r} , zwiększona aktywność amylazy ^m , ból brzucha ^q , zwiększona aktywność lipazy ^m , zapalenie jelita grubego ^s , zapalenie trzustki ^t	Zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zapalenie jelita grubego ^s , zapalenie trzustki ^t
Nieznana	Perforacja jelita ⁿ , perforacja jelita grubego ⁿ	Perforacja jelita ^h , perforacja jelita grubego ^h
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej ^u	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej ^u
Często	Zapalenie wątroby ^v	Zapalenie wątroby ^v
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie ^d , wysypka ^w , świąd	Wysypka ^w , świąd
Często	-	Zapalenie skóry ^x , nocne poty

	Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Niezbyt często	Zapalenie skóry, nocne poty, pemfigoid	Pemfigoid
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów	-
Często	Ból mięśni	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe	Zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Zapalenie nerek ^y
Nieznana	-	Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Uczucie zmęczenia ^d , gorączka	Gorączka, obrzęk obwodowy ^z
Często	Obrzęk obwodowy ^z	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Często	Reakcja związana z wlewem ^{aa}	Reakcja związana z wlewem ^{aa}

a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

b Obejmuje zapalenie płuca wywołane przez pneumocystis jirovecii, zapalenie płuca i bakteryjne zapalenie płuc.

c Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu POSEIDON.

e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii.

f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

h Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w zbiorczej grupie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem Imfinzi® lub produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca.

i Obejmuje zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

j Obejmuje zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

k Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

l Obejmuje neuropatię obwodową, parestezję i obwodową neuropatię czuciową m Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

n Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w badaniu POSEIDON, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imfinzi® lub produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w ramach badań klinicznych, których dane znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON.

o Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.

p Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

q Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

r Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.

s Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego.

t Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

u Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.

v Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

w Obejmuje egzemę, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.

x Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.

y Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym z Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchlizną obwodową.

aa Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze stosowaniem produktu Imfinzi® związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym odzwierciedlają dane z połączonej bazy danych na temat bezpieczeństwa stosowania monoterapii produktem leczniczym Imfinzi® u 3 006 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC i dodatkowe badania prowadzone z udziałem pacjentów z różnymi guzami litymi, we wskazaniach, w których durwalumab nie jest zatwierdzony do stosowania. We wszystkich badaniach klinicznych produkt Imfinzi® podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1 500 mg co 3 lub 4 tygodnie. Szczegółowe informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych produktu leczniczego Imfinzi® stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zostały przedstawione, jeśli odnotowano klinicznie istotne różnice w porównaniu z monoterapią produktem IMFINZI.

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano od 2280 pacjentów, którzy otrzymali produkt Imfinzi® w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub produkt Imfinzi® w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg co 4 tygodnie. Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych produktu Imfinzi® podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z produktem Imfinzi® stosowanym w skojarzeniu z tremelimumabem. Dane dotyczące wymienionych niżej działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zawierają również informacje o stosowaniu produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg w połączonej bazie danych o bezpieczeństwie uzyskanych od 462 pacjentów z HCC (zbiorcza grupa pacjentów z HCC). W tych dwóch badaniach produkt leczniczy Imfinzi® był podawany w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie.

Zapalenie płuca o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii (n=3 006, różne typy nowotworów), zapalenie płuca o podłożu immunologicznym wystąpiło u 92 (3,1%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 25 (0,8%) pacjentów, w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5. u 6. (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 55 dni (zakres: 2-785 dni). Sześćdziesięciu dziewięciu spośród 92 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), 2 pacjentów przyjmowało ponadto infliksymab, a 1 pacjent przyjmował także cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® odstawiono u 38 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 53 pacjentów. Zapalenie płuca o podłożu immunologicznym występowało częściej u pacjentów w badaniu klinicznym

PACIFIC, którzy zakończyli jednoczesną chemioradioterapię w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego (9,9%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (1,8%).

W badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475 w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® i n = 234 w grupie przyjmującej placebo) zapalenie płuca o podłożu immunologicznym wystąpiło u 47 (9,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® i u 14 (6,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 9. (1,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® w porównaniu z 6 (2,6%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5. (śmiertelne) u 4 (0,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® w porównaniu z 3 (1,3%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuca w grupie leczonej produktem leczniczym Imfinzi® wyniosła 46 dni (zakres: 2-342 dni) w porównaniu z 57 dni (zakres: 26-253 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 30 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 2 pacjentów przyjmowało także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo wszyscy pacjenci przyjmowali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 12 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) i 1 pacjent, który przyjmował także cyklofosfamid i takrolimus. Ustąpienie objawów miało miejsce u 29 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi® w porównaniu z 6 pacjentami w grupie przyjmującej placebo.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5-774 dni). Sześciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 68 (2,3%) pacjentów, w tym

o nasileniu w stopniu 3. u 35 (1,2%) pacjentów, w stopniu 4. u 6 (0,2%) pacjenta i w stopniu 5. (śmiertelne) u 4 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 33 dni (zakres: 3-333 dni). Czterdziestu pięciu spośród 68 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów było leczonych mykofenolanem. Produkt leczniczy Imfinzi® odstawiono u 9 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 31 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów, a stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) – u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 58 (1,9%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 9 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 70 dni (zakres: 1-394 dni). Trzydziestu ośmiu spośród 58 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent był ponadto leczony infliksymabem, a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® odstawiono u 9 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 43 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4. - u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono

u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów. Niezbyt często zgłaszano perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących produkt Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów. Perforację jelita zaobserwowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (rzadko) w badaniach poza zestawem danych zbiorczych dotyczących HCC.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 245 (8,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 4 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 85 dni (zakres 1-562 dni). 240 spośród 245 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą i 6 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego Imfinzi® z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26-763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 50 (1,7%) pacjentów; nie było przypadków nasilenia w stopniu 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-196 dni). Czterdziestu sześciu spośród 50 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 11 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 4 z 11 pacjentów otrzymywało leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® z powodu nadczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 39 pacjentów. U dwudziestu pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 12 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 49 dni (zakres: 14 - 106 dni). Spośród 12 pacjentów, 10 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą i 1 pacjent otrzymywał duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. U trzech pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 14 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 3 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 146 dni (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 14 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 4 spośród 14 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego Imfinzi® z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 3 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20 - 428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym o nasileniu stopnia 3. wystąpiła u 1 (< 0,1%) pacjenta. Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni. Pacjent ten powrócił do zdrowia z powikłaniami wymagającymi długotrwałej insulinoaterapii, z powodu wystąpienia cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym terapia produktem leczniczym Imfinzi® została trwale przerwana. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym wystąpiła u 2 (< 0,1%) pacjentów, w obu przypadkach w 3. stopniu nasilenia. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 44 dni i 50 dni. Obaj pacjenci przyjmowali duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 14 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 71 dni (zakres: 4-393 dni). Dziewięciu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg

prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zakończono u 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 8 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39-183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 50 (1,7%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 12 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 4-333 dni). Dwudziestu trzech spośród 50 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zakończono u 3 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 32 pacjentów. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1-778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 9 (1,9%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inne lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19 pacjentów.

Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 49 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 5 (0,2%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4. lub 5. W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 2,4% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,6% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,5% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,7% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 5,6% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej \leq GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 18,8%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 18,1.

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 6,4% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 6,5% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,2% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 6,4% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 11,7% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej \leq GGN do dowolnego stopnia nasilenia $>$ GGN wyniósł 20,3%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 24,1%.

Wśród pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 6,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 9,4% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 13,6% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \leq GGN a $>$ GGN wyniósł 24,8%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \geq DGN a $<$ DGN wyniósł 32,9%. Wśród pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 5,1% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,8% dla zwiększonej aktywności transaminazy

asparaginianowej, 1,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,9% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 11,3% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \leq GGN a $>$ GGN wyniósł 4,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami \geq DGN a $<$ DGN wyniósł 17,2%.

Immunogenność

Ocena immunogenności produktu leczniczego Imfinzi® stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 2 280 pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii, u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlekowych (ADAs). U sześćdziesięciu dziewięciu pacjentów (3,0%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADAs wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (12/2 280) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamionnego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiającą ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z obecnością ADAs należy spodziewać się nieznacznie mniejszej ekspozycji na lek, jednak ekspozycja farmakokinetyczna zostaje zmniejszona o mniej niż 30% w porównaniu z typowym pacjentem i nie jest uważana za klinicznie istotną. W licznych badaniach III fazy wśród pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi u 0% do 10,1% pacjentów wystąpiły ADA wywołane leczeniem. Przeciwciała neutralizujące przeciwko durwalumabowi wykryto u 0% do 1,7% pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi. Obecność ADA nie miała widocznego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (\geq 65 lat) a młodszymi pacjentami. W badaniach PACIFIC, CASPIAN i TOPAZ-1 dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji.

W badaniu POSEIDON z leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku (\geq 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali samą chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi.

Zapalenie płuca o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie płuca o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny.

Zapalenie płuca i popromienne zapalenie płuc

Popromienne zapalenie płuca jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuca i popromiennego zapalenia płuca są bardzo podobne. W badaniu klinicznym PACIFIC z udziałem pacjentów, którzy zakończyli jednoczasową chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego, zapalenie płuca lub popromienne zapalenie płuca wystąpiło u 161 (33,9%) pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Imfinzi® i 58 (24,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym w 3. stopniu nasilenia (3,4% w porównaniu z 3,0%) i 5. Stopniu nasilenia (1,1% w porównaniu z 1,7%).

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuca lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuca należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej,

stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniem opartym na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym Imfinzi® lub produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.

Wysypka o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego Imfinzi® lub produktu Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem Imfinzi® w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami.

Reakcje związane z infuzją

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Imfinzi® lub produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem. W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi.

Środki ostrożności związane z leczoną chorobą (RDŻ)

Zapalenie i zakażenia dróg żółciowych

Zapalenie oraz zakażenia dróg żółciowych nie są rzadką diagnozą u pacjentów z zaawansowanym RDŻ. Zapalenie dróg żółciowych zgłaszano w badaniu TOPAZ-1 w obu grupach terapeutycznych (14,5% [Imfinzi® + chemioterapia] w por. z 8,2% [placebo + chemioterapia]); były one przeważnie związane z obecnością stentów w przewodach żółciowych, a ich etiologia nie miała podłoża immunologicznego. Pacjenci z RDŻ (zwłaszcza pacjenci ze stentami w przewodach żółciowych) powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania zapalenia lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu.

NDRP w stadium rozsiewu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych produktem Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią oparta na pochodnych platyny zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG ≥ 2 ; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); niekontrolowanymi chorobami współistniejącymi; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C

lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego Imfinzi®. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Bezpieczeństwo jednoczesnego profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) podczas leczenia produktem leczniczym Imfinzi® u pacjentów z rozległym DRP jest nieznane.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym przed rozpoczęciem podawania durwalumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów podawanych systemowo (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiadającego mu steroidu) z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność durwalumabu. Jednakże kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym można stosować po rozpoczęciu podawania durwalumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych durwalumabu typu lek-lek. Ponieważ głównym szlakiem eliminacji durwalumabu jest katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych, nie oczekuje się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek. Interakcje farmakokinetyczne typu lek-lek pomiędzy durwalumabem a chemioterapią oceniano w badaniu CASPIAN, które wykazało, że jednoczesne leczenie durwalumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę etopozydu, karboplatyny lub cisplatyny. Ponadto, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że jednoczesne stosowanie chemioterapii nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę durwalumabu.

Międzylekowe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniono w badaniu POSEIDON i wykazano brak klinicznie znamienych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy tremelimumabem, durwalumabem, nab-paklitakselem, gemcytabiną, pemetreksedem, karboplatiną lub cisplatyną podczas jednoczesnego podawania.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia durwalumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki durwalumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania durwalumabu u kobiet w okresie ciąży. W oparciu o mechanizm działania durwalumab ma potencjał wpływania na utrzymanie ciąży, a w mysim modelu allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 skutkuje zwiększoną częstością poronień.

Badania durwalumabu na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ na reprodukcję. Wiadomo, że ludzka IgG1 przenika przez barierę łożyskową, a przenikanie durwalumabu przez łożysko zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Podawanie durwalumabu kobietom w okresie ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód i nie zaleca się stosowania durwalumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy durwalumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących małp cynomolgus stwierdzono niskie stężenie durwalumabu w mleku w 28. dniu po porodzie. U ludzi przeciwciała mogą przeniknąć do mleka, ale potencjał wchłaniania i wywierania szkodliwego wpływu na noworodki jest nieznany. Jednakże nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy kobieta powinna zaprzestać karmienia piersią lub zaprzestać albo nie rozpoczynać leczenia durwalumabem, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia dla pacjentki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu durwalumabu na płodność ludzi lub zwierząt.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Durwalumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*) dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [50]

W Planie Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Imfinzi® nie zidentyfikowano żadnych ważnych ryzyk czy brakujących informacji związanych z bezpieczeństwem jego stosowania. Nie są wymagane żadne szczególne badania stanowiące warunek uzyskania/przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jak również badania postmarketnigowe.

Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdanie Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) [49]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) sporządzone w 2023 roku [49].

W podsumowaniu EPAR zamieszczono kluczowe informacje o profilu bezpieczeństwa durwalumabu, stosowanego w różnych wakazaniach, w tym w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią z zastosowaniem pochodnych platyny, w leczeniu NDRP, gdy rak nie wykazuje mutacji w tzw. genach EGFR i ALK.

Lek Imfinzi® wydawany na receptę. Terapię powinien prowadzić i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu nowotworów. Lek podaje się we wlewie dożylnym (kroplówce). Dawka leku Imfinzi oraz częstość jego podawania zależą od rodzaju leczonego nowotworu. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyści lub przez okres do 1. roku w przypadku lokalnie zaawansowanego NDRP. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich działań niepożądanych leczenie może być wstrzymane lub całkowicie przerwane.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Imfinzi w monoterapii (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: kaszel, zakażenia nosa i gardła, gorączka, biegunka, ból brzucha, wysypka, świąd i niedoczynność tarczycy.

W przypadku stosowania leku Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią najczęstsze działania niepożądane (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: leukopenia (niski poziom białych krwinek, w tym neutrofilów zwalczających zakażenia), niedokrwistość (niski poziom czerwonych krwinek), nudności (mdłości), zmęczenie, trombocytopenia (niski poziom płytek krwi), zaparcia, zmniejszony apetyt, ból brzucha, utrata włosów, wymioty, biegunka, gorączka, wysypka, swędzenie, podwyższony poziom enzymów wątrobowych i kaszel.

W przypadku stosowania leku Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca najczęstsze działania niepożądane (mogące wystąpić częściej niż u 2 na 10 pacjentów) to: niedokrwistość, nudności, neutropenia (niski poziom neutrofilów, rodzaju białych krwinek zwalczających zakażenie), zmęczenie, wysypka, małopłytkowość i biegunka. Najczęstsze poważne działania niepożądane (mogące wystąpić u więcej niż 1 osoby na 5) to neutropenia i niedokrwistość. Inne poważne działania niepożądane (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to zapalenie płuca (zakażenie płuc), trombocytopenia, leukopenia, zmęczenie, neutropenia z gorączką, zapalenie jelita grubego oraz podwyższony poziom enzymów wątroby i lipazy (enzym pomagający trawić tłuszczy, głównie wytwarzany w trzustce).

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Imfinzi w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to obrzęk obwodowy (opuchlizna, zwłaszcza kostek i stóp) i zwiększone stężenie lipazy.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Imfinzi® uznano za możliwe do opanowania, a jego profil bezpieczeństwa jest dopuszczalny i zgodny z profilem bezpieczeństwa podobnych leków. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Imfinzi® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

Ulotka informacyjna dla pacjentów dla Imfinzi® (durwalumab) wydana przez Food and Drug Administration (FDA) [51]

W ulotce informacyjnej zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA (wydanej w listopadzie 2022 roku), wydanej dla produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab), stosowanego w różnych schorzeniach, w tym w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu rozlanego NDRP, w ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia:

- działań niepożądanych o podłożu immunologicznym:
 - działania niepożądane o podłożu immunologicznym, które mogą być ciężkie lub śmiertelne, mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkance, w tym: zapalenie płuca o podłożu immunologicznym, zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, endokrynopatie o podłożu immunologicznym, dermatologiczne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, zapalenie nerek i dysfunkcja nerek o podłożu immunologicznym, odrzucenie przeszczepu narządu mięszzowego i zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym;
 - należy monitorować pacjentów pod kątem wczesnej identyfikacji i zarządzania tego typu działaniami. Oceniać poziom enzymów wątrobowych, kreatyniny i czynność tarczycy na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia;
 - należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać stosowanie leku w zależności od ciężkości i rodzaju reakcji;
- reakcji związanych z infuzją: należy przerwać, spowolnić szybkość infuzji lub należy trwale przerwać stosowanie leku Imfinzi® w zależności od nasilenia reakcji;
- powikłań allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT): śmiertelne i inne poważne powikłania mogą wystąpić u pacjentów poddawanych allogenicznemu HSCT przed lub po leczeniu przeciwciałem blokującym PD-1/PD-L1;
- toksyczności dla zarodka i płodu: lek może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować kobiety o potencjale rozrodczym, potencjalnym ryzyku dla płodu i stosowaniu skutecznej antykoncepcji.

Działania niepożądane podczas stosowania:

- Imfinzi® w monoterapii - najczęstsze działania niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z nieresekcyjnym NDRP w stopniu zaawansowania III) to kaszel, zmęczenie, zapalenie płuc/popromienne zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, duszność i wysypka;
- Imfinzi® w skojarzeniu z chemioterapią na bazie platyny - najczęstsze działania niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC) w zaawansowanym stadium) to nudności, zmęczenie/osłabienie, łysienie;

- Imfinzi® w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną - najczęstsze działania niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z rakiem dróg żółciowych) to zmęczenie, nudności, zaparcia, zmniejszenie apetytu, ból brzucha, wysypka i gorączka;
- Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem - najczęstsze działania niepożądane (występujące u $\geq 20\%$) pacjentów z nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym to wysypka, biegunka, zmęczenie, świąd, ból mięśniowo-szkieletowy i ból brzucha;
- Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią na bazie platyny - najczęstsze działania niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z rozsianym NDRP) obejmowały nudności, zmęczenie, ból mięśniowo-szkieletowy, zmniejszenie apetytu, wysypkę i biegunkę.

Przeciwwskazania do stosowania durwalumabu: brak.

Stosowanie w specyficznych populacjach: niezalecana stosowanie w czasie karmienia piersią.

Wyciągi z zaleceń *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii durwalumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Imfinzi® [52]-[54]

Na stronach EMA/URPLW MiPB zamieszczono wyciągi z zaleceń PRAC dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii durwalumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Imfinzi® [52]-[54]. Podsumowanie danych z ww. dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. Wyciągi z zaleceń PRAC dotyczących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii durwalumabem, wymagające dodania nowych treści w informacji o produkcie Imfinzi®.

Data wydania dokumentu	Treść zaleceń	Czy informacje zostały uwzględnione w najnowszym ChPL Imfinzi®?
21 listopada 2022 [52]	<p>Zalecenie dotyczy dodania informacji o ryzyku wystąpienia poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym.</p> <p>W przypadku wystąpienia tego typu zdarzeń należy przerwać leczenia durwalumabem i go nie wznowiać. Zaleca się leczenie kortykosteroidami: początkowo 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę.</p> <p>W sekcji „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, pod akapitem dotyczącym innych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym należy wymienić poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego.</p> <p>W tabeli dotyczącej działań niepożądanych podczas stosowania durwalumabu w monoterapii należy dodać informację o ryzyku wystąpienia poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego, o nieznanym częstości występowania.</p> <p>Należy również zaktualizować pod tym kątem treść ulotki dla pacjenta.</p>	TAK
7 lutego 2022 roku [53]	<p>Zalecenie dotyczy dodania informacji o ryzyku wystąpienia bólu stawów.</p> <p>W sekcji dotyczącej częstości występowania działań niepożądanych należy dodać informację o ryzyku wystąpienia bólu stawów:</p>	TAK

Data wydania dokumentu	Treść zaleceń	Czy informacje zostały uwzględnione w najnowszym ChPL Imfinzi®?
	<p>- w przypadku stosowania durwalumabu w monoterapii występującego bardzo często (10,3% o dowolnym stopniu nasilenia, 0,3% o stopniu nasilenia 3-4); - w przypadku stosowania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią występującego często (2,6% o dowolnym stopniu nasilenia, 0,4% o stopniu nasilenia 3-4).</p> <p>Należy również zaktualizować pod tym kątem treść ulotki dla pacjenta.</p>	
6 kwietnia 202 roku [54]	<p>Zalecenie dotyczy dodania informacji o ryzyku wystąpienia zapalenia płuca (pneumonitis) o podłożu immunologicznym.</p> <p>W sekcji „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, pod akapitem dotyczącym zapalenia płuca (pneumonitis) o podłożu immunologicznym należy dodać zdanie „Podejrzewane zapalenie płuca należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami”.</p>	TAK

Charakterystyka Produktu Leczniczego Imjudo® (tremelimumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [55]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla Imjudo® w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią

Bezpieczeństwo stosowania tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oceniono na podstawie danych uzyskanych od 330 pacjentów z uogólnionym NDRP.

Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), zmniejszone łaknienie (28,2%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%), biegunka (21,5%), leukopenia (19,4%), zaparcia (19,1%), wymioty (18,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (17,6%), gorączka (16,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (15,5%), zapalenie płuca (14,8%), niedoczynność tarczycy (13,3%), ból stawów (12,4%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (12,1%) i świąd (10,9%).

Najczęstszymi (> 3%) ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia \geq 3. według NCI CTCAE) były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuca (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%) i zwiększenie aktywności amylazy (3,6%).

Najczęstszymi (> 2%) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuca (11,5%), niedokrwistość (5,5%), małopłytkowość (3%), zapalenie jelita grubego (2,4%), biegunka (2,4%), gorączka (2,4%) i gorączka neutropeniczna (2,1%).

Stosowanie tremelimumabu zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 4,5% pacjentów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuca (1,2%) oraz zapalenie jelita grubego (0,9%). Stosowanie tremelimumabu zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 40,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (13,6%), małopłytkowość (5,8%), leukopenia (4,5%), biegunka

(3,0%), zapalenie płuca (2,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,4%), uczucie zmęczenia (2,4%), zwiększenie aktywności lipazy (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%), zapalenie wątroby (2,1%) i wysypka (2,1%).

O ile nie zaznaczono inaczej, poniższej tabeli wymieniono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie 462 pacjentów z HCC oraz produktem Imjudo® w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON, w którym 330 pacjentów otrzymało tremelimumab. W badaniu POSEIDON mediana ekspozycji pacjentów na tremelimumab wyniosła 20 tygodni.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstotliwości wymieniono według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 82. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem [55].

	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)		Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenia górnych dróg oddechowych^a	Bardzo często	15,5	0,6	Często	8,4	0
Zapalenie płuc^b	Bardzo często	14,8	7,3	Często	4,3	1,3
Grypa	Często	3,3	0	Często	2,2	0
Kandydoza jamy ustnej	Często	2,4	0,3	Niezbyt często	0,6	0
Zakażenia zębopochodne oraz tkanki miękkiej jamy ustnej^c	Niezbyt często	0,6	0,3	Często	1,3	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Niedokrwistość^d	Bardzo często	49,7	20,6	-	-	-
Neutropenia^{d,e}	Bardzo często	41,2	23,9	-	-	-
Małopłytkowość^{d,f}	Bardzo często	24,5	8,2	-	-	-
Leukopenia^{d,g}	Bardzo często	19,4	5,5	-	-	-
Gorączka neutropeniczna^d	Często	3,0	2,1	-	-	-

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)		Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	
Pancytopenia^d	Często	1,8	0,6	-	-	-
Małopłytkowość immunologiczna	Niezbyt często	0,3	0	Niezbyt często ^h	0,3	0
Zaburzenia endokrynologiczne						
Niedoczynność tarczycyⁱ	Bardzo często	13,3	0	Bardzo często	13,0	0
Nadczynność tarczycy^j	Często	6,7	0	Często	9,5	0,2
Niedoczynność nadnerczy	Często	2,1	0,6	Często	1,3	0,2
Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej	Często	1,5	0,3	Niezbyt często	0,9	0
Zapalenie tarczycy^k	Często	1,2	0	Często	1,7	0
Moczówka prosta	Niezbyt często	0,3	0,3	Rzadko ^l	<0,1	0
Cukrzyca typu 1	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często ^l	0,3	<0,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszone łaknienie^d	Bardzo często	28,2	1,5	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego						
Neuropatia obwodowa^{d,m}	Często	6,4	0	-	-	-
Zapalenie mózguⁿ	Niezbyt często	0,6	0,6	Rzadko ^l	<0,1	0
Miastenia	Rzadko ^o	<0,1	<0,1	Niezbyt często	0,4	0
Zespół Guillaina-Barrègo	Rzadko ^p	<0,1	0	Rzadko ^p	<0,1	0
Zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych	Rzadko ^o	0,1	0	Niezbyt często	0,2	0,2
Zaburzenia serca						
Zapalenie mięśnia sercowego^q	Niezbyt często	0,3	0	Niezbyt często	0,4	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Kaszel/kaszel z odkrztuszaniem	Bardzo często	12,1	0	Bardzo często	10,8	0,2
Zapalenie płuc^r	Często	4,2	1,2	Często	2,4	0,2
Dysfonia	Często	2,4	0	Niezbyt często	0,9	0
Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często	0,6	0	Niezbyt często	0,2	0
Zaburzenia żołądka i jelit						
Nudności^d	Bardzo często	41,5	1,8	-	-	-
Biegunka	Bardzo często	21,5	1,5	Bardzo często	25,3	3,9
Zaparcia^d	Bardzo często	19,1	0	-	-	-
Wymioty^d	Bardzo często	18,2	1,2	-	-	-

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)		Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	
Zapalenie jamy ustnej^{d,s}	Często	9,7	0	-	-	-
Zwiększona aktywność amylazy	Często ^o	8,5	3,6	Często	8,9	4,3
Ból w jamie brzusznej	Często	7,3	0	Bardzo często	19,7	2,2
Zwiększona aktywność lipazy	Często ^o	6,4	3,9	Często	10,0	7,1
Zapalenie jelita grubego^u	Często	5,5	2,1	Często	3,5	2,6
Zapalenie trzustki^v	Często	2,1	0,3	Często	1,3	0,6
Perforacja jelita	Rzadko ^p	<0,1	<0,1	Rzadko ^p	<0,1	<0,1
Perforacja jelita grubego	Niezbyt często ^p	0,1	<0,1	Niezbyt często ^p	0,1	<0,1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej / Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej^w	Bardzo często	17,6	2,1	Bardzo często	18,0	8,9
Zapalenie wątroby^x	Często	3,9	0,9	Często	5,0	1,7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Łysienie^d	Bardzo często	10,0	0	-	-	-
Wysypka^y	Bardzo często	25,8	1,5	Bardzo często	32,5	3,0
Świąd	Bardzo często	10,9	0	Bardzo często	25,5	0
Zapalenie skóry^z	Niezbyt często	0,6	0	Często	1,3	0
Nocne poty	Niezbyt często	0,6	0	Często	1,3	0
Pemfigoid	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,2	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Ból stawów	Bardzo często	12,4	0,3	-	-	-
Ból mięśni	Często	4,2	0	Często	3,5	0,2
Zapalenie mięśni	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,6	0,2
Zapalenie wielomięśniowe	Niezbyt często	0,3	0,3	Niezbyt często	0,2	0,2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	6,4	0,3	Często	4,5	0,4
Dyzuria	Często	1,5	0	Często	1,5	0
Zapalenie nerek^{aa}	Niezbyt często	0,6	0	Niezbyt często	0,6	0,4
Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Niezbyt często	0,3	0	Rzadko ^l	<0,01	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						

	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny			Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem		
	Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)		Dowolny stopień nasilenia (%)	Stopień 3.-4. (%)	
Uczucie zmęczenia^d	Bardzo często	36,1	5,2	-	-	-
Gorączka	Bardzo często	16,1	0	Bardzo często	13,9	0,2
Obrzęk obwodowy^{bb}	Często	8,5	0	Bardzo często	10,4	0,4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
Reakcja związana z wlewem^{cc}	Często	3,9	0,3	Często	1,3	0

a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

b Obejmuje zapalenie płuca wywołane przez pneumocystis jirovecii, zapalenie płuca i bakteryjne zapalenie płuc.

c Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miążgi zęba, ropień zęba i zakażenie zęba.

d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu Poseidon.

e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrocytów obojętnochłonnych.

f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

h Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie badania POSEIDON.

i Obejmuje zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

j Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

k Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

l Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.

m Obejmuje neuropatię obwodową, parestezje oraz czuciową neuropatię obwodową.

n Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

o Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.

p Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON i poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.

q Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.

r Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

s Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.

t Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

u Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego oraz zapalenie jelita cienkiego i grubego.

v Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

w Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.

x Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

y Obejmuje wyprysk, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.

z Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.

aa Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.

bb Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.

cc Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie tremelimumabu wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po wdrożeniu odpowiedniego leczenia lub wstrzymania podawania tremelimumabu. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano u 2 280 pacjentów uczestniczących w dziewięciu badaniach z różnymi rodzajami guzów, którzy otrzymywali tremelimumab w dawce 75 mg co 4 tygodnie

lub 1 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 4 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Te zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie uwzględniają danych z badania POSEIDON (oraz pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny). Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z tremelimumabem stosowanym w skojarzeniu z durwalumabem.

Poniższe dane odzwierciedlają również informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych występujących podczas leczenia tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462).

Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5-774 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów i stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana

czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4.- u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę).

Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inny lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów. W badaniach nieobejmujących pacjentów z HCC obserwowano perforację jelita u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem (rzadko).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26-763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg

prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów.

Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotiouracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci

wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20-428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta. W badaniach nieobejmujących pacjentów z HCC obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem (niezbyt często).

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało

kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39 - 183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów. W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

Wysypka o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1 - 778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 9 (1,9%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inne lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19 pacjentów.

Reakcje związane z wlewem

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem (n=2280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON (n=330), odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych od wartości początkowych do stopnia 3. lub 4. Był następujący: u 6,2% stwierdzono zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, u 5,2% zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, u 4,0% zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, u 9,4% zwiększoną aktywność amylazy oraz u 13,6% zwiększoną aktywność lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między \leq GGN a $>$ GGN wyniósł 24,8%, a zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między \geq DGN a $<$ DGN wyniósł 32,9%.

Immunogenność

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. Ocena immunogenności tremelimumabu opiera się na danych zbiorczych uzyskanych od 2 075 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg lub 1 mg/kg mc., u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA). U 252 pacjentów (12,1%) wykazano obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 10,0% (208/2075) pacjentów. Obecność ADA nie wpływała na farmakokinetykę tremelimumabu i nie zaobserwowano wyraźnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania.

W badaniu HIMALAYA spośród 182 pacjentów leczonych tremelimumabem w pojedynczej dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem, u których możliwa była ocena obecności ADA przeciwko tremelimumabowi, 20 (11,0%) uzyskało dodatni wynik badania na obecność ADA występujących podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 4,4% (8/182) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

W badaniu POSEIDON spośród 278 pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg co 3 tygodnie oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny, u których możliwa była ocena obecności ADA, u 38 (13,7%) pacjentów wykryto ADA występujące podczas leczenia. Przeciwciała neutralizujące przeciwko tremelimumabowi wykryto u 11,2% (31/278) pacjentów. Obecność ADA nie miała wyraźnego wpływu na farmakokinetykę ani bezpieczeństwo stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów z HCC w wieku 75 lat i starszych są ograniczone. W badaniu POSEIDON z udziałem pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w

podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali wyłącznie chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu tremelimumabu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłocznie rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym

Zapalenie pęcherzyków płucnych lub śródmiąższowa choroba płuca o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia pęcherzyków płucnych. Podejrzanie zapalenia pęcherzyków płucnych należy potwierdzić w badaniu radiologicznym wykluczając etiologię związaną z innymi zakażeniami i chorobami oraz postępować zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie

oceny klinicznej. W przypadku zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy postępować zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Zgłoszono perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz postępować zgodnie z zaleceniami.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym
Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią, a niedoczynność tarczycy może rozwinąć się po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo w trakcie leczenia oraz według wskazań na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologiczny należy postępować zgodnie z zaleceniami.

Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym

Niewydolność nadnerczy o podłożu immunologicznym występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności nadnerczy. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności nadnerczy należy postępować zgodnie z zaleceniami.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym, której pierwszym objawem klinicznym może być kwasica ketonowa, która może zakończyć się zgonem, jeśli nie zostanie wcześniej wykryta, występowała u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy typu 1. W przypadku wystąpienia objawowej cukrzycy typu 1 należy postępować zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym

Zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów w kierunku klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej. W przypadku wystąpienia objawowego zapalenia przysadki mózgowej lub niedoczynności przysadki mózgowej należy postępować zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo w trakcie leczenia oraz należy postępować zgodnie z zaleceniami

Wysypka o podłożu immunologicznym

Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid), definiowane jako konieczność podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym oraz brak wyraźnej innej etiologii, występowały u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 i CTLA-4 zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki i zapalenia skóry oraz postępować zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może zakończyć się zgonem, występowało u pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i postępować zgodnie z zaleceniami.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią występowało zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz postępować zgodnie z zaleceniami.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem lub w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią: miastenia, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, małopłytkowość immunologiczna, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i zapalenie trzustki. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń i postępować zgodnie z zaleceniami.

Reakcje związane z wlewem

Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z wlewem. U pacjentów otrzymujących tremelimumab w skojarzeniu z durwalumabem zgłaszano ciężkie reakcje związane z wlewem. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem należy postępować zgodnie z zaleceniami.

Środki ostrożności związane z leczoną chorobą

NDRP w stadium ogólnionym

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC

Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: zaburzenia czynności wątroby stopnia B lub C w skali Child-Pugh, zakrzepica żyły wrotnej, przeszczep wątroby, niekontrolowane nadciśnienie, przerzuty do mózgu występujące w wywiadzie lub obecnie, ucisk na rdzeń kręgowy, współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C, aktywne lub występujące w wywiadzie udokumentowane krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie 12 miesięcy, wodobrzusze wymagające interwencji niefarmakologicznej występujące w ciągu 6 miesięcy, encefalopatia wątrobowa występująca w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna lub zapalna. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab pacjentom z tych populacji oraz starannie rozważyć potencjalne korzyści/ryzyko indywidualnie dla każdego pacjenta.

NDRP w stadium ogólnionym

Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych z następujących powodów: aktywna lub występująca w wywiadzie udokumentowana choroba autoimmunologiczna; aktywne i (lub) nieleczone

przerzuty do mózgu; niedobór odporności w wywiadzie; podanie leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia tremelimumabem lub durwalumabem, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (< 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika); niekontrolowana choroba współistniejąca; aktywna gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub zakażenie wirusem HIV lub pacjenci, którzy otrzymali żywe atenuowane szczepionki w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia tremelimumabem lub durwalumabem. W związku z brakiem danych należy zachować ostrożność podając tremelimumab w tych populacjach pacjentów oraz starannie rozważyć indywidualnie dla każdego pacjenta potencjalne korzyści w stosunku do ryzyka.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub immunosupresantów przed rozpoczęciem podawania tremelimumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika), z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność tremelimumabu. Jednak można stosować kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub inne immunosupresanty po rozpoczęciu podawania tremelimumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych (PK) dotyczących interakcji międzylekowych z tremelimumabem. Nie należy oczekiwać wystąpienia metabolicznych interakcji międzylekowych, ponieważ pierwszorzędowym szlakiem eliminacji tremelimumabu jest katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i dystrybucja uzależniona od miejsc wiążących lek.

Farmakokinetyczne interakcje leków z tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniono w badaniu POSEIDON i wykazano brak znamienych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między tremelimumabem, durwalumabem, nab-paklitakselem, gemcytabiną, pemetreksedem, karboplatiną lub cisplatiną podczas jednoczesnego podawania.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia tremelimumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tremelimumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tremelimumabu u kobiet w okresie ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania tremelimumabu oraz przenikanie ludzkiej IgG2 przez barierę łożyska, tremelimumab może on wpływać na utrzymanie ciąży i powodować uszkodzenia płodu, gdy lek jest

podawany kobietom w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Nie zaleca się stosowania produktu Imjudo® w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Karmienie piersią Brak danych dotyczących obecności tremelimumabu w mleku kobiecym, wchłaniania i wpływu na niemowlęta karmione piersią oraz wpływu na wytwarzanie mleka. Wiadomo, że ludzkie IgG2 przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem Imjudo® i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu tremelimumabu na płodność ludzi lub zwierząt. Jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano naciekanie komórek jednojądrzastych w gruczole krokowym i macicy. Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności jest nieznane.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tremelimumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdanie Oceniającego (EPAR) dla produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) [56]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Imjudo® (tremelimumab) sporządzone w lipcu 2023 roku [56].

W podsumowaniu EPAR zamieszczono kluczowe informacje o profilu bezpieczeństwa tremelimumabu stosowanego w różnych wskazaniach, w tym leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni. Lek podaje się w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny i stosuje się go, gdy nowotwór nie wykazał mutacji w tzw. genach EGFR i ALK.

Lek wydawany na receptę. Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w leczeniu raka. Lek Imjudo® podaje się we wlewie dożylnym (kroplówce) trwającym około godziny. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Imjudo® w skojarzeniu z durwalumabem (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: wysypka, świąd, biegunka, ból brzucha, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, gorączka, niedoczynność tarczycy, kaszel i obrzęki obwodowe (opuchlizna, zwłaszcza kostek i stóp).

Najczęstsze poważne działania niepożądane (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to zapalenie jelita grubego, biegunka i zapalenie płuc.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Imjudo® w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: niedokrwistość (niski poziom czerwonych krwinek), nudności (mdłości), neutropenia (niski poziom neutrofilów, rodzaju białych krwinek zwalczających zakażenie), uczucie zmęczenia, zmniejszone łaknienie, wysypka, małopłytkowość (niski poziom płytek krwi), biegunka, leukopenia (niski poziom białych krwinek), zaparcia, wymioty, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, gorączka, zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa i gardła), zapalenie płuc, niedoczynność tarczycy, ból stawów, kaszel i świąd.

Najczęstsze poważne działania niepożądane (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to: zapalenie płuc, niedokrwistość, małopłytkowość, zapalenie jelita grubego, biegunka, gorączka i gorączka neutropeniczna.

Stosowanie leku Imjudo® często wiąże się z działaniami niepożądanymi związanymi z oddziaływaniem układu odpornościowego na narządy organizmu, takimi jak zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

W leczeniu NDRP dodanie leku Imjudo® i durwalumabu do chemioterapii, w szczególności w odniesieniu do działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym, może mieć poważne konsekwencje i wymagać zachowania ostrożności podczas leczenia osób słabowitych lub w podeszłym wieku.

Podmiot odpowiedzialny musi przekazać personelowi medycznemu przepisującemu lek materiały edukacyjne na temat potencjalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym. Pacjenci otrzymają także od lekarza kartę ostrzegawczą z podsumowaniem podstawowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Imjudo® w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta zawarto również zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów. Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane o stosowaniu leku Imjudo® są stale monitorowane. Podejrzewane działania niepożądane leku Imjudo® są starannie oceniane i podejmowane są wszelkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

15.11. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie POSEIDON [1]-[22].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja w stosunku 1:1:1, blokowa, ze stratyfikacją (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji), z zastosowaniem IVRS/ IWRS
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowano IVRS/ IWRS, co pozwala na ukrycie kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: w przypadku punktów końcowych związanych z przeżyciem czy odpowiedzią na leczenie, ocena była prowadzona centralnie, przez niezależne, zaślepione osoby, natomiast w przypadku profilu bezpieczeństwa i wyników raportowanych przez pacjentów – w sposób niezamaskowany
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane wraz z ich przyczynami
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wyniki odnoszące się do poszczególnych punktów końcowych zostały opisane, w większości przypadków, wraz z określeniem statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	W trakcie badania dokonano zmian protokołu.

Tabela 84. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie CCTG BR34 [23]-[28].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja centralna, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji), ze względu na typ histologiczny (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), stadium choroby (IVA vs IVB) i status palenia tytoniu (nigdy niepalący vs aktualnie palący).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane wraz z ich przyczynami
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wyniki odnoszące się do poszczególnych punktów końcowych zostały opisane, w większości przypadków, wraz z określeniem statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	W trakcie badania dokonano zmian protokołu.

15.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 85. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Liu i wsp. 2023 [30]	Li i wsp. 2023 [31]	Sheng i wsp. 2021 [32]	Wenfan i wsp. 2023 [33]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE		TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE		TAK	TAK	TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE		NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE		Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE		TAK	NIE (brak danych)	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE		TAK	NIE (brak danych)	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE		Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE		Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT		TAK	TAK	TAK	TAK
	TAK Częściowo TAK		Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Liu i wsp. 2023 [30]	Li i wsp. 2023 [31]	Sheng i wsp. 2021 [32]	Wenfan i wsp. 2023 [33]
	NIE Uwzględniono jedynie badania RCT					
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE		NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy		TAK	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy		Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy		NIE	TAK	NIE	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE		TAK	TAK	NIE	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE		TAK	TAK	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy		NIE	TAK	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie	TAK NIE		TAK	TAK	TAK	TAK

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi		Liu i wsp. 2023 [30]	Li i wsp. 2023 [31]	Sheng i wsp. 2021 [32]	Wenfan i wsp. 2023 [33]
autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?						
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA		NISKA	UMIARKOWANA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

15.13. OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 86. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza										
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone zgonem.										
EORTC-QLQ-30 (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire), wersja 3.	Podstawowy kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka do oceny jakości życia składający się z 30 pozycji (pytań), które można połączyć: - w pięć skal funkcjonalnych (poznawczą, emocjonalną, fizyczną, pełnionych ról i społeczną); - trzy skale objawów (zmęczenie, ból i nudności/wymioty); - sześć jednopunktowych mierników objawów obejmujących utratę apetytu, zaparcia, biegunkę, duszność, bezsenność i postrzegane trudności finansowe; oraz globalną skalę stanu zdrowia/QoL. W większości pytań: pytania (1–28) do oceny stosuje się 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7). Możliwy do uzyskania wynik mieści się w zakresie 0–126 punktów. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej wyniki kwestionariusza QLQ-C30 obliczono zgodnie z Podręcznikiem punktacji EORTC, przy czym surowe wyniki standaryzowano poprzez transformację liniową w zakresie od 0 do 100. Wyższy wynik oznaczał lepszy poziom funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia/QoL lub większe nasilenie objawów. Za znaczącą zmianę zdefiniowano prospektywnie jako bezwzględną zmianę (wzrost lub spadek) wyniku w stosunku do wartości wyjściowych o ≥ 10 punktów. Źródło: [2] oraz D. Osoba, G. Rodrigues, J. Myles, B. Zee, J. Pater, Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores, J. Clin. Oncol. 16 (1998) 139–144, https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.1.139 .										
QLQ-LC13 (ang. Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13-item)	Kwestionariusz QLQ-LC13 zawiera 13 pytań oceniających objawy raka płuca (kaszel, krwiotękanie, duszność i ból miejscowy, opisane tutaj), a także działania niepożądane związane z konwencjonalną chemioradioterapią (łyśnienie, neuropatia, ból jamy ustnej i dysfagia) oraz ból spowodowany terapią. Zakres punktowy kwestionariusza to 0–100 punktów (4-stopniowa skala Likerta). W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej wyniki kwestionariusza QLQ-LC13 obliczono zgodnie z Podręcznikiem punktacji EORTC, przy czym surowe wyniki standaryzowano poprzez transformację liniową w zakresie od 0 do 100. Wyższy wynik oznaczał lepszy poziom funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia/QoL lub większe nasilenie objawów. Za znaczącą zmianę zdefiniowano prospektywnie jako bezwzględną zmianę (wzrost lub spadek) wyniku w stosunku do wartości wyjściowych o ≥ 10 punktów. Źródło: [2] oraz D. Osoba, G. Rodrigues, J. Myles, B. Zee, J. Pater, Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores, J. Clin. Oncol. 16 (1998) 139–144, https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.1.139 .										
Klasyfikacja TNM w niedrobnokomórkowym raku płuca (edycja 8, z 2017 roku)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Guz pierwotny (T)</td> </tr> <tr> <td>Tx</td> <td>guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo</td> </tr> <tr> <td>T0</td> <td>nie ma cech guza pierwotnego</td> </tr> <tr> <td>Tis</td> <td>rak przedinwazyjny (in situ)</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka	Guz pierwotny (T)		Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo	T0	nie ma cech guza pierwotnego	Tis	rak przedinwazyjny (in situ)
Stopień	Charakterystyka										
Guz pierwotny (T)											
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo										
T0	nie ma cech guza pierwotnego										
Tis	rak przedinwazyjny (in situ)										

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza			
	T1	guz o największym wymiarze ≤3 cm otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego		
	T1(mi)	rak gruczołowy minimalnie inwazyjny		
	T1a	guz o największym wymiarze ≤1 cm		
	T1b	guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm		
	T1c	guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm		
	T2	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o ≥1 z następujących cech: – naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy – naciekający opłucną trzewną – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco		
	T2a	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤4 cm		
	T2b	guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm		
	T3	guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca		
	T4	guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca		
	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (N)			
	Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych		
	N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych		
	N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie		
	N2	przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną		
	N3	przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych		
	Przerzuty odległe (M)			
	Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych		
	M0	nie stwierdza się przerzutów odległych		
	M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia		
	M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową)		
	M1c	mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach		
	Źródło: https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-1 .			
	Stopnia klinicznego zaawansowania raka płuca (ang. staging)	Stopień	Charakterystyka	
		T	N	M
Rak utajony		x	0	0
0		is	0	0
IA1		1(mi)	0	0
		1a	0	0
IA2		1b	0	0
IA3		1c	0	0
IB		2a	0	0

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza			
	IIA	2b	0	0
	IIB	1a, 1b, 1c	1	0
		2a	1	0
		2b	1	0
		3	0	0
	IIIA	1a, 1b, 1c	2	0
		2a, 2b	2	0
		3	1	0
		4	0, 1	0
	IIIB	1a, 1b, 1c	3	0
		2a, 2b	3	0
		3	2	0
		4	2	0
	IIIC	3	3	0
		4	3	0
	IVA	dowolny	dowolny	11, 1b
IVB	dowolny	dowolny	1c	

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/table/B16.3.14-2>.

Skala sprawności wg WHO/ECOG	Stopień	Charakterystyka
	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.
	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.
	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.
	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.
	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.
	5	Źgon.

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World health Organization*), ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Źródło: <http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/> (czerwiec 2021).

15.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 87. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 88. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [168].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 89. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[178].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzono badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku</p>	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędów systematycznych, 	<p>TAK NIE</p>

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 90. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza problemu decyzyjnego.
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDAKOWANE]
Tytuł Analizy klinicznej:	Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDAKOWANE]

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [169]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do

	zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
--	--

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: marzec/kwiecień). Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 1.03.2024).
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2 oraz w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 15.1.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, rozdz. 6, rozdz.9 i rozdz. 15.8.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 10 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 6; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatora).
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3 oraz rozdz. 15.4.

4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1 oraz 15.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5 i 15.6; rozdz. 15.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5 i 15.6 rozdz. 15.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5 i 15.6; rozdz. 15.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5 i 15.6; rozdz. 15.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5. I 15.6, rozdz. 15.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5 i 15.6; rozdz. 15.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5. I 15.6; rozdz. 15.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5, 7, 15.5, 15.6 oraz Streszczenie.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u> , pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8 i rozdz. 15.10.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 15.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 15.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 15.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskrytory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 15.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Zidentyfikowano tylko dane odnoszące się do efektywności eksperymentalnej.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1 (rozdz. 15.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.13 i rozdz. 15.14.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja), rozdz. 5, 6 i 7.

<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.11 (dla badań dla komparatorów dane z referencji od Zamawiającego rozdz. 15.7.1)
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy, nie zidentyfikowano takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 6 i 8, rozdz. 15.7 i 15.8.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy, zidentyfikowano jedynie dane dotyczące efektywności eksperymentalnej.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy, zidentyfikowano jedynie dane dotyczące efektywności eksperymentalnej.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada związałą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 15.4 i 6 (dotyczy badań dla komparatorów).
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5 i 7.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 15.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy (nie przeprowadzono własnych meta-analiz).
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Nie dotyczy (nie przeprowadzono własnych meta-analiz).
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.

<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie przeprowadzono własnej meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych)
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), 	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły

<ul style="list-style-type: none"> • metodę Bayesa, • <i>meta-analizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network meta-analysis),</i> • <i>metaregresję.</i> 	znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</i> • <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i> • <i>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</i> 	Nie dotyczy.
<p><i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i></p>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<p><i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i></p>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań). Ograniczenia porównań pośrednich opisano dodatkowo w rozdziale 10 i 11.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i></p>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.6 i 15.8.
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i></p>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.6 i 15.8.
<p><i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i></p>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.6 i 15.8.
<p><i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i></p>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.6 i 15.8 (populacja ogólna pacjentów, z NDRP, niewyselekcjonowana pod kątem ekspresji PD-L1)
<p><i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmiennie od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i></p>	Tak, rozdz. 2.5 i 15.1.
<p><i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i></p>	Tak, rozdz. 8 i 15.8.
<p><i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i></p>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<p><i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i></p>	Tak, dotyczy również populacji ogólnej pacjentów, z NDRP, niewyselekcjonowanej pod kątem ekspresji PD-L1
<p><i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i></p>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<p><i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i></p>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 9 oraz rozdz. 15.5, 15.6, 15.7, 15.8.

<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki meta-analizy zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdział 6, 9 oraz rozdz. 15.7 i 15.8 (nie przeprowadzono własnego porównania pośredniego, ale oparto się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych – szczegóły znajdują się w referencjach do tych opracowań).
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5, 15.4, o ile takie informacje podano w badaniach.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zawazyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędów systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.

Durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z tremelimumabem (Imjudo®) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 <50%. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.