



CERTARA

INAR

Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP) Analiza efektywności klinicznej

Wykonawca:

Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
<https://inar.pl/>

Analiza wykonana na zlecenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Kraków, maj/czerwiec 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	ul. Postępu 14 02-676 Warszawa tel. +48 22 2457300 www.astrazeneca.pl
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Maj/czerwiec 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperci kliniczni

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii mającymi doświadczenie w leczeniu nowotworów układu oddechowego w Polsce [15]. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe, dane osobowe) dołączono do kalkulatora analizy wpływu na budżet (plik *BIA_Imfinzi_DRP_FV.xlsm*).

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści	3
Indeks skrótów	6
Streszczenie	10
1. Metodyka analizy	19
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	19
1.2. Pytanie kliniczne	21
1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu	21
1.4. Metody identyfikacji badań	23
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	23
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	24
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	25
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	26
1.6. Ocena jakości danych	26
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	26
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	28
1.7. Analiza ilościowa	28
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	28
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	28
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	29
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”	29
2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne	30
3. Analiza efektywności klinicznej DUR vs PLC	33
3.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	33
3.2. Ocena heterogeniczności badań	38
3.3. Skuteczność kliniczna	40
3.3.1. Przeżycie całkowite (OS)	41
3.3.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	42
3.3.3. Odpowiedź na leczenie	44
3.3.4. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	46
3.3.5. Przeżycie wolne od progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2)	47

3.3.6.	Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM).....	48
3.3.7.	Ocena jakości życia	50
3.3.7.1.	Średnia zmiana jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13	51
3.3.7.2.	Poprawa jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13	54
3.3.7.3.	Czas do pogorszenia jakości życia (TTD)	56
3.3.8.	Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej.....	58
3.4.	Bezpieczeństwo	60
3.4.1.	Przerwanie leczenia ogółem	61
3.4.2.	Zdarzenia niepożądane (AEs).....	62
3.4.3.	Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (pTRAEs).....	63
3.4.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	66
3.4.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem	67
3.4.6.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	67
3.4.7.	AEs prowadzące do przerwania leczenia lub zakończeń w dawkowaniu	68
3.4.8.	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	70
3.4.9.	Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem	73
3.4.10.	Poszczególne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia	74
3.4.11.	Zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc	75
3.4.12.	Ekspozycja na badane leczenie	76
4.	Ocena efektywności praktycznej	78
4.1.	Cel	78
4.2.	Zakres oceny efektywności praktycznej	78
5.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	79
5.1.	Cel	79
5.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	79
5.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL.....	79
5.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPL, MHRA, WHO-UMC.....	86
6.	Ograniczenia	92
7.	Dyskusja	93
7.1.	Wyszukiwanie	93
7.2.	Wybór komparatorów	94
7.3.	Wiarygodność zewnętrzna	94

7.4.	Wiarygodność wewnętrzna	97
7.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	98
8.	Wnioski końcowe.....	99
9.	Piśmiennictwo.....	102
9.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja	102
9.2.	Analiza główna	103
9.3.	Przeglądy systematyczne.....	104
9.4.	Efektywność praktyczna	104
9.5.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	104
9.6.	Publikacje wyłączone z przeglądu	105
10.	Spis tabel, rysunków i wykresów.....	109
11.	Załączniki	112
11.1.	Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych.....	112
11.1.1.	Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji.....	112
11.1.2.	Diagram wyszukiwania wg PRISMA	113
11.2.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	114
11.2.1.	Charakterystyka badania ADRIATIC dla ocenianej interwencji	114
11.3.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	127
11.3.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	127
11.3.1.1.	Opis skali RoB2.....	127
11.3.1.2.	Wyniki RoB2 dla badania ADRIATIC	131
11.3.2.	Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	134
11.3.2.1.	Opis skali AMSTAR 2	134
11.3.2.2.	Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych	138
11.4.	Dodatkowe dane dla badania ADRIATIC.....	140
11.4.1.1.	Przeżycie całkowite.....	140
11.4.1.2.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	140
11.4.1.3.	Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13.....	141
11.4.1.4.	Bezpieczeństwo.....	146
11.5.	Ocena spełnienia wymogów formalnych	152

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>adverse event/events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AlAT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
BID	Dwa razy dziennie
bd	Brak danych
BICR	Niezależny zaślepiiony centralny zespół oceniający (ang. <i>blinded independent central review</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia (ang. <i>chemotherapy</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete response</i>)
CRT	Chemioradioterapia (ang. <i>chemoradiotherapy</i>)
cCRT	Jednoczesna chemioradioterapia (ang. <i>concurrent chemoradiotherapy</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DCO	Data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
DUR	Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi; oceniana interwencja)
DUR+TRE	Durwalumab podawany w skojarzeniu z tremelimumabem
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eCRF	Elektroniczny formularz raportujący dane pacjenta (ang. <i>electronic Case Report Form</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>

EORTC	Europejska organizacja na rzecz badań i leczenia raka (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0</i>)
EORTC QLQ-LC13Q	Kwestionariusz oceny jakości życia dla modułu dot. raka płuc (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire—13-item lung cancer module</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji (ang. <i>follow-up</i>)
GRD	<i>Global Reimbursement Dossier</i>
GGN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
H2H	Porównanie bezpośrednie (ang. <i>head to head</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>Intravenosa</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IVRS/IWRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. <i>interactive voice/web response system</i>)
KM	<i>Kaplana-Meiera</i>
kg	Kilogram
m²	Metr kwadratowy
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (<i>not applicable</i>)
NR	Nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI-CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NOS	Skala oceny jakości badań <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NR	Nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
nRCT	Badania nierandomizowane
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	Prawdopodobieństwo
PCI	Profilaktyczne naświetlanie mózgowia (ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej 1 (ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PFS2	Przeżycie wolne od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROs	Punkty końcowe oceniane/raportowane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy – randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. <i>Risk-of-Bias tool for randomized trials</i>)
RT	Radioterapia
RWD/RWE	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data/Evidence</i>)
SD	Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TNM	Klasyfikacja TNM opiera się na ocenie trzech najistotniejszych cech w rozwoju choroby nowotworowej: T - wielkości guza pierwotnego (ang. <i>tumor</i>), N - obecności (lub braku) przerzutów w węzłach chłonnych (ang. <i>nodes</i>), M - obecności (lub braku) przerzutów odległych (<i>metastases</i>).
TTDM	Czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. <i>time to death or distant metastases</i>)
QD	Raz dziennie
Q4W	Co 4 tygodnie (ang. <i>once every 4 weeks</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

TTD	Czas do pogorszenia jakości (ang. <i>time to deterioration</i>)
pTRAEs	Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (ang. <i>possibly-related to study treatment adverse events</i>)
tyg.	Tygodnie
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Niniejsza analiza została przeprowadzona w celu oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Imfinzi (substancja czynna: durwalumab, DUR) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii (CRT) opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane warunki dotyczą refundacji durwalumabu jako leczenia konsolidującego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji [16]. Zleceniodawca wnioskuje o dodanie wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Imfinzi do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.6 [4].

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z ograniczoną postacią DRP (stopień I-III), u których nie doszło do progresji choroby po radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny (ze stopniem sprawności 0-1 wg WHO/ECOG) zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla durwalumabu [16]. Wybrana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku Imfinzi [5] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [16].

Jest to grupa pacjentów cechująca się złym rokowaniem, która obecnie w Polsce nie ma dostępu do żadnej refundowanej opcji leczenia [4]. Drobnokomórkowy rak płuca jest bardzo agresywnym nowotworem cechującym się złym rokowaniem, uzależnionym od stopnia zaawansowania choroby, najczęściej rozpoznawanym w stadium uogólnienia. U pacjentów z postacią ograniczoną **odsetek 3-letnich przeżyć wynosi zaledwie 15-25%**, a u chorych z postacią rozsianą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości [23, 24].

Brak dostępnych opcji leczenia powoduje, że pacjenci pozostają w stanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej. Polscy eksperci kliniczni podkreślają, że problemem i wyzwaniem w leczeniu raka płuc pozostaje rzeczywisty dostęp do nowoczesnych terapii oraz przestrzeganie standardów klinicznych [17, 18]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (NCCN 2025 [19], NCI 2025 [20], ASCO 2024 [21]) durwalumab jest jedyną opcją leczenia możliwą do zastosowania po chemioradioterapii u chorych z ograniczoną postacią DRP. **Terapia konsolidująca durwalumabem wnioskowanej grupy chorych stanowi zatem ważną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne społeczeństwa oraz wypełnienie istniejącej luki związanej z brakiem dostępu do skutecznego aktywnego leczenia ww. grupy chorych.**

Wobec powyższego, komparatorem dla ocenianej interwencji jest placebo rozumiane jako aktywny nadzór/aktywna obserwacja (strategia „watch and wait” tj. postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu [2, 3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzone opinią eksperta [15]).

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Analizę efektywności klinicznej poprzedzono oceną problemu decyzyjnego (przedstawioną w osobnym dokumencie [6]), obejmującą opis problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu

leczniczego Imfinzi, przegląd wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w innych krajach. Przeprowadzono również konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie onkologii mającym doświadczenie w leczeniu nowotworów układu oddechowego w Polsce [15]. Na tej podstawie wybrano komparator oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego, opierając się na wytycznych Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [7] oraz AOTMiT [1]. Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel*.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (RoB2). Wyniki przeanalizowano i zaprezentowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM, ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane (*Cochrane Database of Systematic Reviews*; *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie w medycznych bazach danych (przez Ovid) przeprowadzono dn. 27.03.2025 r., natomiast w rejestrach badań nieopublikowanych dn. 14.05.2025 r.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 1 przegląd systematyczny: *Nabipur 2025* [36]. Wnioski płynące z ww. przeglądu w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie oraz potwierdzają wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa durwalumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po CRT. Leczenie konsolidujące durwalumabem ma zatem szansę stać się nowym standardem leczenia wnioskowanej populacji pacjentów, a wykazane postępy terapeutyczne mogą wpłynąć na znaczące oraz długoterminowe korzyści dla tej grupy pacjentów.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 poprawnie zaprojektowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne – **ADRIATIC** (NCT03703297), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii konsolidującej durwalumabem (DUR) z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie wystąpiła progresja choroby po jednoczesnej chemioradioterapii (cCRT) z zastosowaniem pochodnych platyny.

Badanie ADRIATIC stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Populacja docelowa w niniejszym przeglądzie jest zgodna z populacją pacjentów uczestniczących w badaniu ADRIATIC. Głównym źródłem informacji o efektywności klinicznej DUR vs PLC w docelowej populacji pacjentów jest pełnotekstowa publikacja *Cheng 2024* [25], w której przedstawiono wyniki z datą odcięcia danych (ang. *data cut-off*; DCO) na dzień: 15 stycznia 2024 r.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu stosowanego jako terapia konsolidująca w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło

do progresji choroby po chemioradioterapii. Brak badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej wynika z niedawnej rejestracji leku Imfinzi we wnioskowanym wskazaniu (FDA: 04.12.2024, EMA: 17.03.2025).

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Podsumowanie wyników systematycznego przeglądu literatury zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego

Rodzaje badań	Wyniki przeglądu literatury
Przeglądy systematyczne	▪ Nabipur 2025
Badania pierwotne dla ocenianej interwencji (h2H)	▪ ADRIATIC

Pod względem metodologicznym badanie ADRIATIC reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (tj. poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA zgodnie z wytycznymi AOTMiT), a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Imfinzi w Stanach Zjednoczonych oraz na terytorium Unii Europejskiej. Oparto na nim analizę skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii (DUR vs PLC) w omawianym wskazaniu.

Wyniki analizy głównej

Porównanie bezpośrednie durwalumabu stosowanego w monoterapii (DUR) vs placebo (PLC) w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby cCRT

W wyniku przeprowadzonej analizy porównawczej dla durwalumabu w dawce 1500 mg co 4 tyg. podawanego dożylnie jako terapia konsolidująca względem placebo (PLC) **uzyskano klinicznie oraz statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych** (OS, PFS). Ocena skuteczności i bezpieczeństwa DUR vs PLC na podstawie badania ADRIATIC, podczas mediany okresu obserwacji dla OS wynoszącej 37,2 miesiąca wskazuje, iż:

Przeżycie całkowite (OS)

- Zastosowanie DUR jest skuteczniejszą w porównaniu z PLC opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z ograniczonym DRP, co przekłada się bezpośrednio na **wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 22,5 miesiąca** (DUR: 55,9 mies. vs PLC: 33,4 mies.).
- Zastosowanie durwalumabu **istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 27%** względem pacjentów stosujących PLC; HR=0,73 (95% CI:0,57; 0,93), p=0,01.
- Leczenie DUR wykazało statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę w zakresie OS. Wyraźna separacja krzywych przeżycia obserwowana jest już po ~8 mies. od randomizacji i została utrzymana w dalszej obserwacji.
- Odsetki pacjentów z 2-letnim przeżyciem oraz 3-letnim przeżyciem były istotnie większe w grupie DUR względem PLC i wynosiły odpowiednio **68,0% vs 58,5%** dla 2-letniego OS oraz **56,5% vs 47,6%** dla 3-letniego OS.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- Agresywny charakter DRP można zaobserwować we włączonym badaniu ADRIATIC, gdzie u zdecydowanej większości pacjentów z grupy placebo (prawie 2/3 pacjentów) doszło do progresji lub zgonu przed upływem 24 miesięcy, pomimo osiągnięcia CR, PR lub SD po zastosowanej chemioradioterapii.
- Terapia konsolidująca DUR jest związana ze **statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 24%** w porównaniu z placebo (HR=0,76; 95% CI: 0,61; 0,95; p=0,02), przy wydłużeniu mediany **PFS o 7,4 miesiące** (16,6 mies. vs 9,2 mies). Wyraźna separacja krzywych PFS obserwowana jest już po ~6 mies. od randomizacji, utrzymana w dalszej obserwacji.
- Odsetki pacjentów z 18-miesięcznym oraz 24-miesięcznym przeżyciem bez progresji choroby były istotnie większe w DUR vs PLC (18-mies. PFS: **48,8% vs 36,1%** oraz 24-mies. PFS: **46,2% vs 34,2%**).

Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1.

- W grupie DUR odnotowano zbliżoną częstość względem PLC występowania: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (30% vs 32%), odpowiedzi całkowitej (2,9% vs 2,4%) oraz odpowiedzi częściowej (27% vs 29%).
- U większego odsetka pacjentów otrzymujących DUR w porównaniu z PLC odnotowano stabilizację choroby trwającą ≥ 7 tyg. (**53% vs 45%**). Z kolei, u mniejszego odsetka z grupy DUR vs PLC doszło do progresji choroby (**13,7% vs 19,5%**). Obserwowany kierunek obu wyników jest korzystny dla pacjentów leczonych durwalumabem; przy czym wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej (OR=1,42; 95% CI: 0,93; 2,17 dla SD ≥ 7 tyg. oraz OR=0,66; 95% CI: 0,37; 1,16 dla PD).
- Dla porównania DUR vs PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia wszystkich analizowanych kategorii odpowiedzi na leczenie: ORR, CR, PR, a także PD i SD ≥ 7 tyg. Należy zaznaczyć, że porównywalne efekty terapeutyczne stosowania DUR względem PLC w postaci wystąpienia poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie obserwowano w populacji pacjentów z chorobą mierzalną dla analizy okresowej (*interim analysis*).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

- Zastosowanie immunoterapii skutkuje dłuższą, względem pacjentów leczonych PLC, medianą czasu trwania odpowiedzi na leczenie (33 mies. vs 27,7 mies.). W populacji pacjentów, którzy uzyskali ORR mediana DOR była o ponad 5 miesięcy dłuższa w grupie DUR względem PLC. Warto podkreślić, że mediana potwierdzonego DOR była natomiast dłuższa aż o **10 miesięcy** w grupie ocenianej interwencji (38,8 mies.) w porównaniu do placebo (27,8 mies.).
- Odsetki pacjentów, którzy pozostawali w stanie odpowiedzi na leczenie po 12 miesiącach były większe w grupie ocenianej interwencji (74%) w porównaniu z PLC (60%). Efekt ten utrzymywał się w czasie – po 18 mies. w dalszym ciągu obserwowano większe odsetki pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie w grupie DUR (71%) w porównaniu do PLC (55%).

Przeżycie wolne od progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2)

- Mediana PFS2 nie została osiągnięta w grupie durwalumabu w porównaniu do grupy placebo, w której wyniosła 37,6 mies. Durwalumab statystycznie istotnie wydłużył PFS2 w porównaniu z PLC – zmniejszył ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu podczas kolejnej linii leczenia o **34%** [HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88)].

Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)

- Na podstawie oceny badacza wykazano, że stosowanie DUR wiąże się z dłuższym o prawie 20 mies. czasem do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych w porównaniu z grupą placebo (**37,3 mies. vs 17,6 mies.**). Z kolei, w przypadku oceny BICR mediana TTDM nie została jeszcze osiągnięta w grupie ocenianej interwencji.
- [REDACTED] wg badaczy), pomiędzy analizowanymi grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie HR dla TTDM. Należy jednak zauważyć, że kierunek efektu jest korzystny dla pacjentów leczonych durwalumabem ($HR < 1$); z uwagi na brak dojrzałości danych TTDM nie osiągnął progu istotności statystycznej.

Średnia zmiana jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13

- Zastosowanie terapii durwalumabem we wnioskowanej populacji pacjentów pozwala na utrzymanie wyjściowego statusu jakości życia wg EORTC QLQ-C30 zarówno dla ogólnej oceny GHS/QoL, jak również w obszarze funkcjonowania fizycznego oraz społecznego. Obliczone pomiędzy grupami (DUR vs PLC) różnice średnich [REDACTED]

- Porównywane opcje terapeutyczne pozwalały pacjentom na utrzymanie zbliżonego poziomu jakości życia podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych, raportowanych na początku badania. W żadnej z grup chorych (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia.
- Zastosowana terapia konsolidująca DUR nie miała zatem negatywnego wpływu na funkcjonowanie pacjentów oraz na pogorszenie QoL w zakresie objawów choroby.

Poprawa jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13

- Leczenie durwalumabem związane było z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów (**67,3%**), u których odnotowano **klinicznie istotną poprawę w zakresie nasilenia bólu w klatce piersiowej** według QLQ-LC13 w porównaniu z placebo (**47,8%**). Uzyskana szansa wystąpienia ww. poprawy wśród pacjentów leczonych DUR jest ponad 2 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej [$OR = 2,28$ (95% CI: 1,08; 4,95)]. Otrzymana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Czas do pogorszenia jakości życia (TTD)

- Pomiędzy porównywanymi grupami (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia TTD dla pozostałych podskali wg QLQ-C30 oraz QLQ-LC13.

Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej

- Wśród pacjentów leczonych DUR obserwowano **istotnie niższe**, względem pacjentów leczonych PLC odsetki pacjentów, u których **zastosowano kolejną terapię przeciwnowotworową: ogółem** (36,0% vs 47,7%; $p=0,006$), **chemioterapię cytotoksyczną** (33,3% vs 45,5%; $p=0,004$) oraz **immunoterapię** (8,7% vs 14,7%; $p=0,035$). Uzyskane różnice w wielkości efektu są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.
- Ponadto, chemioterapia cytotoksyczna (31% vs 43%) oraz immunoterapia (6,4% vs 11,7%) była również najczęściej stosowaną **pierwszą kolejną terapią przeciwnowotworową** (tj. pierwszą terapią zastosowaną po badanym leczeniu). W tym przypadku również odnotowano istotność statystyczną pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść DUR ($p=0,005$ dla ChT; $p=0,039$ dla immunoterapii).

Ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla porównania durwalumabu (DUR) względem placebo (PLC) wskazuje **na brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi interwencjami w częstości występowania:

- **przerwania leczenia ogółem** [OR=0,71 (95% CI: 0,49; 1,04)] oraz z powodu AEs [OR=1,59 (95% CI: 0,96; 2,64)];
- **ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem** [OR=1,33 (95% CI: 0,90; 1,96)] oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- **zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ogółem** [OR=1,02 (95% CI: 0,68; 1,51)] oraz AEs 3-4 stopnia uznanych jako potencjalnie związane z leczeniem [OR=1,02 (95% CI: 0,68; 1,51)];
- **AEs prowadzących do zgonu ogółem** [OR=1,43 (95% CI: 0,45; 4,56)] oraz AEs potencjalnie związanych z leczeniem prowadzących do zgonu [OR=5,06 (95% CI: 0,24; 105,22)];
- **AEs prowadzące do przerwania leczenia** [OR=1,66 (95% CI: 1,00; 2,77)] oraz AEs prowadzące do zakłóceń w dawkowaniu [OR=1,32 (95% CI: 0,92; 1,91)], a także wszystkich poszczególnych AEs prowadzących do przerwania leczenia;
- wszystkich **poszczególnych zdarzeń niepożądanych** analizowanych w badaniu (w tym również zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia) z wyjątkiem **niedoczynności tarczycy** [OR=4,87 (95% CI: 2,39; 9,93)], **świądu** [OR=1,93 (95% CI: 1,07; 3,48)] oraz **nadczynności tarczycy** [OR=7,50 (95% CI: 2,58; 21,74)], których szansa występowania w ramieniu chorych leczonych durwalumabu była istotnie wyższa niż w ramieniu placebo;
- częstości **zapalenia płuc lub popromienne zapalenie płuc** ogółem [OR=1,43 (95% CI: 0,99; 2,05)] oraz 3-4 stopnia [OR=1,16 (0,41; 3,25)].

Warto podkreślić, że zastosowanie ocenianej interwencji związane było z **statystycznie istotnie niższą** względem grupy kontrolnej częstością występowania **przerywania leczenia z powodu progresji choroby**

(46% vs 58%). Obliczony iloraz szans (OR=0,61; 95% CI: 0,44; 0,87) jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów otrzymujących immunoterapię (p=0,005).

Należy wskazać, że leczenie konsolidujące związane było z **istotnie wyższą** względem grupy PLC częstością występowania następujących punktów końcowych:

- **zdarzeń niepożądanych ogółem** [OR=2,18 (95% CI: 1,15; 4,14)];
- **zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z badanym leczeniem** (pTRAEs) **ogółem** [OR=2,1 (95% CI: 1,52; 3,07)] oraz poszczególnych pTRAEs (dowolnego stopnia nasilenia): **niedoczynności tarczycy** [OR=4,97 (95% CI: 2,36; 10,50)], **nadczynność tarczycy** [OR=6,28 (95% CI: 2,14; 18,42)] i **choroby płuc o podłożu immunologicznym** [OR=17,63 (95% CI: 1,02; 304,70)];
- **ciężkich zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem ogółem** [OR=2,03 (95% CI: 1,10; 3,75)];
- **pTRAEs prowadzących do przerwania leczenia ogółem** [OR=2,16 (95% CI: 1,13; 4,11)];
- **zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem** [OR=4,16 (95% CI: 2,59; 6,69)] oraz **3-4 stopnia** [OR=3,68 (95% CI: 1,20; 11,34)] oraz poszczególnych AEs o podłożu immunologicznym takich jak: niedoczynność tarczycy [OR=4,53 (95% CI: 2,14; 9,61)] oraz zapalenie płuc [OR=4,31 (95% CI: 1,94; 9,57)];
- **zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc prowadzącego do przerwania leczenia DUR lub PLC** [OR=3,09 (95% CI: 1,36; 7,04)];

Dla wskazanych powyżej zdarzeń niepożądanych odnotowane różnice pomiędzy porównywanymi grupami (DUR vs PLC) są istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Przy interpretacji powyższych wyników, należy mieć na uwadze fakt, że grupą kontrolną stanowi placebo, w którym pacjenci nie otrzymywali żadnego leczenia aktywnego.

Podsumowując, immunoterapia durwalumabem we wnioskowanej populacji pacjentów jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do zgonu. Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono: popromienne zapalenie płuc (**5% vs 2,6%**) oraz zapalenie płuc (**4,6% vs 3,8%**). Oba wymienione zdarzenia należały również do najczęstszych AEs, które prowadziły do przerwania leczenia, przy czym ich odsetki w obu grupach były bardzo niskie (<4% w grupie DUR oraz <2% w PLC).

Obserwowane zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa DUR. Do najczęściej występujących poszczególnych AEs zaliczono: popromienne zapalenie płuc (22,9% vs 23,4%), zmniejszony apetyt (16,8% vs 12,8%) oraz niedoczynność tarczycy. Odnotowane w badaniu ADRIATIC zdarzenia niepożądane były najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz ustępowały po zastosowaniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia.

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie konsolidujące durwalumabem (produkt leczniczy Imfinzi) w populacji pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL najczęściej odnotowanymi działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,1%), biegunka (15,1%), wysypka 16 (15,0%), ból stawów (12,4%), gorączka (12,5%), ból brzucha (11,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (11,8%), świąd (11,1%) oraz niedoczynność tarczycy (11,6%). Z kolei wśród najczęstszych działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia wymieniono: zapalenie płuc (3,4%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/ zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,5%).
- **W wyniku przeszukania strony EMA nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania durwalumabu** (innych niż ujętych w aktualnej ChPL). Dodatkowo, przeszukano bazę EudraVigilance prowadzoną przez EMA pod kątem wystąpienia zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących DUR. Zidentyfikowano łącznie 12 438 zgłoszeń (aktualność danych: 27.04.2025) dotyczących durwalumabu, pochodzących głównie z krajów, nienależących do europejskiego obszaru gospodarczego (81,5%) oraz zareportowanych przez osoby wykonujące zawody medyczne (87,8%). Należy jednak podkreślić, iż wskazana liczba zgłoszeń dotyczy populacji stosujących DUR we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia [44].
- Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS. Zidentyfikowano łącznie 15 127 zgłoszeń (aktualność danych na stronie: 31.03.2025) u osób stosujących durwalumab. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [48].
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Imfinzi w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* (aktualne na dzień 27.04.2025). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (18%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14%).
- Na stronie URPL nie zidentyfikowano żadnych aktualnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania durwalumabu (ostatni dostęp: 29.04.2025). Odnaleziono 2 komunikaty dla DUR w odniesieniu do poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym [45] oraz artralгии [46], ale dotyczyły one zmian w ChPL, które zostały już wykonane [47]; z terminem wprowadzenia zmian: 21.01.2023 dla zapalenia rdzenia kręgowego oraz 07.04.2022 r. dla artralгии.
- Na stronie MHRA nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi.

Wnioski końcowe

Durwalumab jest pierwszą immunoterapią możliwą do zastosowania w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej można wskazać, że leczenie konsolidujące DUR jest skuteczniejszą w porównaniu z PLC opcją terapeutyczną wskazanej populacji pacjentów i umożliwia klinicznie oraz statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby wraz z statystycznie istotną redukcją ryzyka wystąpienia zgonu oraz progresji choroby lub zgonu. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż durwalumab jest lekiem dobrze tolerowanym, a obserwowane zdarzenia niepożądane określono jako poddające się kontroli oraz leczeniu

(ang. *manageable*). Działania niepożądane leku Imfinzi są zgodne z oczekiwaniami w odniesieniu do tego rodzaju leku. Nie odnotowano żadnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przedstawione dane wskazują, że leczenie durwalumabem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu jest zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla leku Imfinzi oraz nie skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi. **Zidentyfikowane korzyści płynące z przedmiotowej immunoterapii obejmujące istotną redukcję śmiertelności pacjentów, przy utrzymaniu wyjściowego poziomu jakości życia przewyższają ryzyko związane z występowaniem obserwowanych zdarzeń niepożądanych.**

Ze względu na wykazaną skuteczność, leczenie konsolidujące durwalumabem ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii. Poprzez wprowadzenie finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej (NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024). Terapia konsolidująca durwalumabem wnioskowanej grupy chorych stanowi zatem ważną **odповідь na niezaspokojone potrzeby zdrowotne społeczeństwa oraz wypełnienie istniejącej luki związanej z brakiem dostępu do skutecznego aktywnego leczenia ww. grupy chorych.**

Należy podkreślić, że celem leczenia ograniczonej postaci DRP jest uzyskanie trwałej remisji, a potencjalnie – wyleczenia choroby. W przypadku progresji do stadium rozległego, leczenie ma już wyłącznie charakter paliatywny. Zastosowanie terapii konsolidującej na wczesnym etapie (w postaci ograniczonej) może zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby oraz progresji do stadium rozległego. Tym samym możliwe będą oszczędności systemowe wynikające z ograniczenia konieczności stosowania kosztownych terapii w kolejnych liniach leczenia w przypadku progresji choroby.

Mając na uwadze powyższe, objęcie refundacją durwalumabu zaspokoi występującą obecnie w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz zapewni pacjentom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, która przyczyni się do poprawy stanu klinicznego wnioskowanej populacji pacjentów. Dodatkowo, dostępność durwalumabu w ramach programu lekowego pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania.

1. Metodyka analizy

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1], wytycznymi *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [7] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków – Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymaganiami AOTMiT niniejsza analiza obejmuje:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu danych klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [7],
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono według metodyki przeglądu systematycznego stosowanej w raportach HTA w następujących etapach:

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

(P – *population*) grupy pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny,

(I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (procedury lub produktu leczniczego z określonym sposobem dawkowania i innymi cechami definiującymi technologię medyczną będącą przedmiotem decyzji),

(C – *comparators*) interwencji porównawczych, czyli komparatorów (technologii, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, tzw. „aktualna praktyka”),

(O – *outcomes*) efektów zdrowotnych będących przedmiotem oceny (klinicznie istotnych wyników, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia),

(S – *study design*) rodzajów badań, które pozwalają uzyskać wiarygodne dane na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji (najlepszą ocenę skuteczności zapewniają dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją; w ocenie bezpieczeństwa istotny jest także długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie [6];

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, które obejmuje:

- sformułowanie kryteriów włączenia i wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS,
 - konstrukcję strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego,
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu,
 - systematyczną selekcję badań naukowych na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu,
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*);
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych,
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [8];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Imfinzi (substancja czynna: durwalumab) stosowanego w monoterapii (DUR) w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane warunki dotyczą refundacji durwalumabu jako leczenia konsolidującego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji [16]. Zleceniodawca wnioskuje o dodanie wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Imfinzi do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.6 [4].

Analizowana populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Imfinzi [5] oraz kryteriami do proponowanego programu lekowego dołączonego do referencji w formie pliku PDF [16]. Szczegóły przedstawiono w APD [6].

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań opracowano na podstawie schematu PICOS.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, spełniający kryteria do proponowanego programu lekowego [16].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Imfinzi (substancja czynna: durwalumab) podawany w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z ChPL [5] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego [16]. Zalecana dawka durwalumabu podawanego w monoterapii to 1500 mg co 4 tyg. w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Placebo rozumiane jako aktywny nadzór / aktywna obserwacja (strategia „watch and wait”, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none">Przeżycie całkowite (OS);Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby, progresja choroby);Przeżycie wolne od progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2);	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM); ▪ Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej; ▪ Efekty zdrowotne oceniane przez pacjenta dotyczące jakości życia i objawów choroby (np. EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych); ▪ Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs): AEs ogółem, AEs potencjalnie związane z leczeniem, ciężkie AEs; ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia nasilenia oraz AEs stopnia 3-4); ▪ Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; ▪ Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Ekspozycja na badane leczenie. 	
Typy badań	<p>Analiza główna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizowane badania kontrolowane (RCT). <p>Przegląd badań wtórnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji. <p>Dodatkowa analiza efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeżeli dostępne). 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Statusy publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdyby prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań[^] 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

[^]W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Dane dotyczące efektywności klinicznej durwalumabu stosowanego w monoterapii (terapia konsolidująca), które nie spełniały kryteriów włączenia do **analizy głównej**, zostały przedstawione w rozdziałach dodatkowych z uwzględnieniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych:** opublikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanej interwencji;
- **Efektywność praktyczna** durwalumabu w monoterapii – dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne);
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
 - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Imfinzi;
 - informacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne na stronach URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez Ovid;
 - Cochrane Library przez Ovid (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
 - EMBASE przez Ovid;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (rozdział 11.1.1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (durwalumabu) zostało przeprowadzone dnia 27.03.2025 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez dwoje analityków (■■■■■). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano

ograniczenia dotyczące języka publikacji – włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [8].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia niepublikowanych badań dotyczących ocenianej interwencji (Imfinzi, durwalumab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie wykonano zgodnie z formatem bazy danych, wpisując w oknie dialogowym słowa kluczowe: (durvalumab OR Imfinzi) AND (Limited Stage Small-Cell Lung Cancer).

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 48 rekordów (21 badań w bazie Clinicaltrials.gov oraz 27 badań w bazie Clinicaltrialsregister.eu), w tym 17 zakończonych (2 w bazie Clinicaltrials.gov oraz 15 w bazie Clinicaltrialsregister.eu).

Zidentyfikowano 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy głównej: ADRIATIC (NCT03703297). Poniżej przedstawiono zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analiz dodatkowych.

Tabela 3. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (data wyszukiwania: 14.05.2025 r.)

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
NCT03703297 (ADRIATIC) <i>EudraCT Number: 2018-000867-10</i>	RCT, III fazy, <i>double-blind</i> Trwające (zakończony proces rekrutacji)	Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po jednoczesnej chemioradioterapii; terapia konsolidująca (N=730)	DUR vs PLC DUR+TRE vs PLC	Badanie ADRIATIC (badanie opublikowane) Włączone do analizy głównej raportu
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03703297 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000867-10/PL			
NCT06773910 (TIGOS-LS)	RCT, II fazy, <i>open-label</i> Trwające (na etapie rekrutacji)	Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po jednoczesnej chemioradioterapii; terapia konsolidująca (N=250)	BMS-986489* vs DUR	Badanie TIGOS-LS (nieopublikowane) Wyłączone z raportu (nieadekwatny komparator, brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06773910			
NCT06869239	Obserwacyjne, prospektywne Trwające (na etapie rekrutacji)	Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią DRP po jednoczesnej chemioradioterapii (N=65)	Immunoterapia (inhibitor PD-L1)	Badanie nieopublikowane Wyłączone z raportu (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06869239			

* Atygotatug + niwolumab w jednej tabletkie (ang. *fixed-dose combination*); DRP – drobnokomórkowy rak płuca

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji oraz metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach naukowych poszukiwano wyników przedstawionych w formie:

- Danych jakościowych:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione, itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- Danych ilościowych:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, lub parametry OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości średnie z miarami rozrzutu, wyjściowe i w okresie obserwacji, średnia zmiana oraz dane dotyczące różnic między grupami, wielkości efektu i istotności statystycznej różnic.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostały przeprowadzone niezależnie przez dwoje analityków przy użyciu ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [7]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest:

- określenie, w jakim stopniu można ufać wynikom poszczególnych badań i metaanaliz.
- ograniczenie wpływu badań obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzanie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwoje analityków przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (rozdział 11.3). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [7, 12] oraz w publikacji *Sterne 2019* [9].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1:** Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/ zaplanowanych interwencji (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4:** Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5:** Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całkowitą ocenę w skali RoB2 [7, 9, 12].

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [10].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów lub streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (rozdział 11.3.1.1, 11.3.2.1).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna odnosi się do stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono na podstawie następujących elementów:

- reprezentatywność badanej próby dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- zgodność interwencji badanej z interwencją stosowaną w praktyce (np. możliwość zapewnienia w polskim systemie zdrowotnym elementów opieki medycznej podobnych do tych w badaniu klinicznym);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu zaobserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA, wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonano przy użyciu specjalnie przygotowanych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Excel*. Formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności zostały wprowadzone zgodnie z zalecanymi metodami [7, 13, 14].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) przy czym, jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [7], z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [7].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (ang. *mean difference*; *difference in means*, MD) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. hazard ratio, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane z poziomu pacjenta, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość *p*).

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, aby odnaleźć badania z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności przypisuje się przeglądom systematycznym (z metaanalizą lub bez niej), które są zgodne z problemem klinicznym pod względem punktów końcowych, populacji i komparatora, pod warunkiem ich aktualności oraz zgodności z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* przez Ovid (baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- *MEDLINE* przez Ovid,
- *EMBASE* przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w wymienionych bazach medycznych przeprowadzono w dniu 27.03.2025 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły zamieszczone w bazach do daty wyszukiwania („*present*”).

Poniżej przedstawiono opublikowane badania wtórne spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny:

- **Nabipur 2025:** Nabipur, L., Mouawad, M. and Venketaraman, V. *Therapeutic Applications of Programmed Death Ligand 1 Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. Biomedicines.* 2025. 13(2):07.

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanego przeglądu systematycznego. Przegląd systematyczny *Nabipur 2025* charakteryzował się krytycznie niską jakością metodologiczną w skali AMSTAR (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku: rozdział 11.3.2.2).

Tabela 4. Charakterystyka oraz wyniki zidentyfikowanego przeglądu systematycznego – *Nabipur 2025*

Przegląd systematyczny <i>Nabipur 2025</i> [36]		
Rodzaj badania	Podtyp badania: IB Źródła finansowania: NIH-NHLBI (ang. <i>National Institutes of Health–National Heart, Lung, Blood Institute</i>) “(2R15HL143545-02)”	
Metodyka	Cel przeglądu: Terapeutyczne zastosowanie (w tym ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa) inhibitorów PD-L1 w leczeniu DRP	Przeszukiwane bazy: PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov Słowa kluczowe: “PD-L1 inhibition”, “checkpoint inhibitors”, and “small cell lung cancer”
	Synteza wyników: Jakościowa Przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych	Okres zbierania danych: Od 2014 do 2024 r.

Przegląd systematyczny Nabipur 2025 [36]						
Kryteria selekcji	Populacja: Pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca		Punkty końcowe: Mechanizm działania, skuteczność (OS, PFS) oraz bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)			
	Interwencje: Inhibitory PD-L1 takie jak: atezolizumab, durwalumab, pembrolizumab, niwolumab		Typy badań: Najnowsze badania kliniczne I-III fazy z lat 2014-2024*			
	Kryteria wykluczenia: brak szczegółowej metodyki badania, artykuły redakcyjne (np. listy, komentarze), brak wyników dla ocenianych w przeglądzie terapii celowanych przy zastosowaniu inhibitorów PD-L1					
Wyniki	Włączone badania: do przeglądu włączono 7 RCT: IMpower133 (NCT02763579), CASPIAN (NCT03043872), ADRIATIC (NCT03703297), KEYNOTE-604 (NCT03066778), CA209-032 (NCT01928394), CheckMate 331 (NCT02481830) oraz Check-Mate 451 (NCT02538666) dla następujących terapii: atezolizumab (IMpower133), durwalumab (CASPIAN, ADRIATIC), pembrolizumab (KEYNOTE-604), niwolumab (CA209-032, CheckMate 331, CheckMate 451).					
	Jedno badanie (ADRIATIC) spośród ww. badań spełnia predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowi podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa durwalumabu jako leczenia konsolidującego w populacji pacjentów z ograniczoną postacią DRP. Pozostałe badania włączone do przeglądu Nabipur 2025 nie stanowią przedmiotu oceny niniejszego raportu HTA.					
	Skuteczność kliniczna: Na podstawie randomizowanego badania ADRIATIC wykazano wyższość monoterapii durwalumabem nad placebo w populacji pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie wystąpiła progresja po chemioradioterapii, zarówno w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS: 55,9 vs 33,4 mies., HR=0,73), jak również przeżycia wolnego od progresji choroby.					
	Trial	Efficacy Highlights	Survival Rates	Adverse Effects	PD-L1 Inhibitor	Comparator
	IMpower-133 (IMpower 133)	Atezolizumab improved OS to 12.3 months vs. 10.3 months in control; PFS HR: 0.77.	Median OS: 12.3 months (atezolizumab) vs. 10.3 months (control).	Immune-related AEs (rash, hypothyroidism, and hepatitis).	Atezolizumab	Placebo + CP/ET
	CASPIAN	Durvalumab improved OS to 12.9 months vs. 10.5 months in control; PFS HR: 0.80.	Median OS: 12.9 months (durvalumab) vs. 10.5 months (control).	Similar immune-related AEs; manageable with corticosteroids.	Durvalumab	Platinum + ET
	ADRIATIC	Durvalumab significantly improved OS and PFS in limited-stage SCLC (LS-SCLC) post-chemoradiotherapy.	Median OS: 55.9 months (durvalumab) vs. 33.4 months (placebo); HR: 0.73.	Similar AE rates between groups; pneumonitis and immune-related events slightly more common with durvalumab.	Durvalumab	Placebo after CRT
	KEYNOTE-604 (KEYNOTE 604)	Pembrolizumab improved PFS but OS not statistically significant.	Median PFS: 4.5 months (pembrolizumab) vs. 4.3 months (placebo).	AEs consistent with pembrolizumab's safety profile.	Pembrolizumab	Placebo + EP
	CA 209-032	Nivolumab showed promise in certain SCLC subsets as second-line therapy.	OS not statistically significant; focus on subsets.	Treatment-related AEs higher in combination with ipilimumab.	Nivolumab	Nivolumab + ipilimumab
	CheckMate 331	Nivolumab monotherapy did not improve OS over chemotherapy.	Median OS: 7.5 months (nivolumab) vs. 8.4 months (control).	Nivolumab monotherapy associated with manageable AEs.	Nivolumab	Topotecan/ Amrubicin
	CheckMate 451 *	Nivolumab + ipilimumab did not improve OS; slight PFS benefit.	Median OS: HR 0.92 (nivolumab + ipilimumab) vs. placebo.	Higher rates of grade 3/4 AEs with nivolumab + ipilimumab.	Nivolumab + ipilimumab	Placebo (maintenance)
Bezpieczeństwo: częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi; jedynie zapalenie płuc oraz zdarzenia związane z układem immunologicznym obserwowano częściej w grupie durwalumabu.						

Przegląd systematyczny *Nabipur 2025* [36]

Wnioski	<p>Leczenie durwalumabem wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie dwóch głównych punktów końcowych: OS i PFS. Prezentowane w przeglądzie <i>Nabipur 2025</i> wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla terapii konsolidującej durwalumabem pochodzące z badania ADRIATIC są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie.</p> <p>Kolejne badania powinny również obejmować terapie skojarzone oraz innowacyjne strategie w przypadku wystąpienia oporności, dążąc do uzyskania jak największej skuteczności. Kontynuacja prowadzonych badań jest kluczowa, w celu pełnego włączenia inhibitorów PD-L1 do leczenia DRP, zapewniając, że wykazane postępy terapeutyczne przełożą się na znaczące, długoterminowe korzyści dla pacjentów.</p>
----------------	---

*W razie konieczności możliwe jest włączenia dodatkowych starszych badań, celem odniesienia się do analizowanego problemu decyzyjnego

3. Analiza efektywności klinicznej DUR vs PLC

3.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 opublikowane badanie kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną terapii konsolidującej durwalumabem (DUR) z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie wystąpiła progresja choroby po jednoczesnej chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny – ADRIATIC.

Pod względem metodologicznym badanie ADRIATIC reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (wieloośrodkowa, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją typu *double-blind* – podtyp IIA wg wytycznych AOTMiT). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej (w pierwszej kolejności) wykazanie przewagi durwalumabu nad interwencją kontrolną (PLC) – hipoteza *superiority*, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Imfinzi w Stanach Zjednoczonych oraz na terytorium Unii Europejskiej.

Wyniki rejestracyjnego badania ADRIATIC przedstawione zostały w publikacji głównej *Cheng* z 2024 roku [25] wraz z dostępnym suplementem oraz protokołem badania. Ponadto przy ocenie efektywności klinicznej DUR vs PLC korzystano z materiałów dodatkowych takich jak: publikacja *Senan 2020* (metodyka badania) [26], opublikowany raport EMA z 2025 r. (EMA 2025 [32]), materiałów konferencyjnych [27, 28, 29, 30, 31], a także danych przedstawionych w rejestrach badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov* [34], *clinicaltrialsregister.eu* [35]) oraz [REDACTED]

Badanie ADRIATIC spełnia predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w Rozdziale 11.2.

Szczegółowe dane dotyczące źródeł oraz zakresu zidentyfikowanych danych do badania ADRIATIC zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zakres oraz źródła danych do badania ADRIATIC

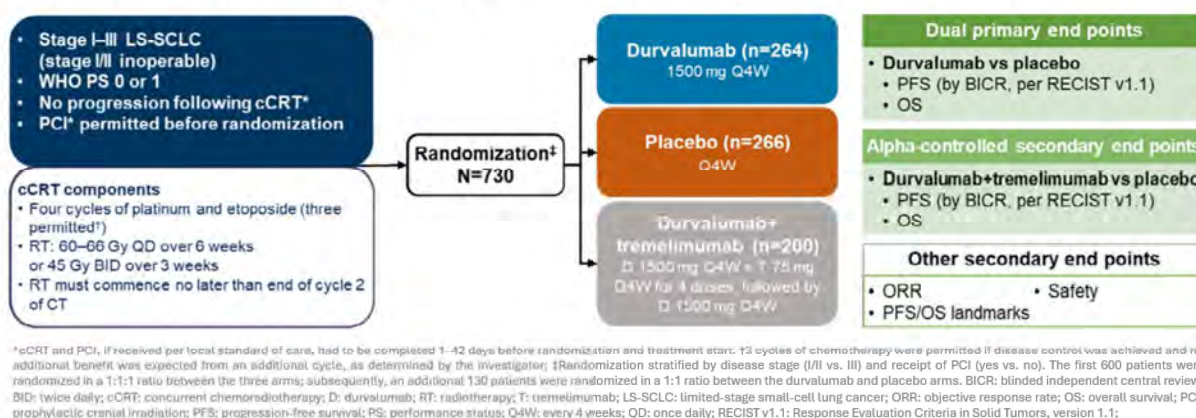
Badanie	Okres obserwacji (<i>follow-up</i> ; FU) (data odcięcia danych, DCO)	Dostępność danych
ADRIATIC	Analiza okresowa (<i>interim analysis</i>) dla DCO: 15.01.2024 r. <ul style="list-style-type: none">Mediana FU dla OS*: 37,2 mies. dla DUR vs 37,2 mies. dla PLCMediana FU dla PFS*: 27,4 mies. dla DUR vs 37,7 mies. dla PLC	Skuteczność (PFS, OS, ORR): Tak Ocena jakości życia: Tak Profil bezpieczeństwa: Tak
	Źródła danych do badania ADRIATIC:	
	<ul style="list-style-type: none">Publikacje pełnotekstowe: <i>Cheng 2024</i> [25], <i>Senan 2020</i> [26]Materiały konferencyjne: <i>Grant 2025</i> [27], <i>Novello 2024</i> [28, 29], <i>Senan 2025</i> [30], <i>Senan 2024</i> [31]Dokument rejestracyjny: EMA 2025 [32][REDACTED]Dane w rejestrze badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i>: NCT03703297 [34]	

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); *Mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentów cenzurowanych

W ramach prac nad niniejszą analizą w pierwszej kolejności poszukiwano danych zawartych w publikacjach pełnotekstowych, a w przypadku braku danych wykorzystano dane ze źródeł dodatkowych. Źródła danych uwzględnione w analizie zostały odpowiednio oznaczone.

Na poniższym diagramie przedstawiono schemat włączonego badania ADRIATIC zaczerpnięty z suplementu do publikacji pełnotekstowej *Cheng 2024* [25].

Figure S1. ADRIATIC Study Design and Dual Primary, Alpha-Controlled Secondary, and Other Secondary End Points.



Charakterystyka populacji

Odnaleziona próba kliniczna stanowiła wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III kontrolowane placebo prowadzone w schemacie grup równoległych.

Populację włączoną do badania ADRIATIC stanowili dorośli pacjenci (≥18 lat) z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po jednocześnie stosowanej chemioradioterapii, spełniający następujące (główne) kryteria włączenia:

- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona postać ograniczona DRP (stadium I-III według AJCC edycji 8. lub klasyfikacji IASLC *Staging Manual in Thoracic Oncology* z 2016), przy czym pacjenci z chorobą w stadium I lub II musieli (w ocenie badacza) nie kwalifikować się do leczenia operacyjnego;
- Stan sprawności ogólnej według WHO/ECOG wynoszący 0 lub 1;
- Pacjenci, którzy otrzymali jednoczesną chemioradioterapię (cCRT) zdefiniowaną jako:
 - Ukończone 4 cykle chemioterapii zawierającej platynę i dożylny etopozyd podawane jednocześnie z radioterapią (RT) zgodnie z lokalnymi standardami leczenia, zakończone w ciągu 1-42 dni przed randomizacją i pierwszą dawką badanego leczenia (dopuszczono podanie 3 cykli chemioterapii, jeśli osiągnięto kontrolę choroby i badacz nie przewidywał dodatkowych korzyści z kolejnego cyklu);
 - RT w dawce 60-66 Gy podawanej raz na dobę (QD) przez 6 tygodni lub w dawce 45 Gy podawanej dwa razy na dobę (BID) przez 3 tygodnie. RT musi rozpocząć się nie później niż pod koniec 2. cyklu chemioterapii.
- Pacjenci z odpowiedzią całkowitą, częściową lub chorobą stabilną, u których nie doszło do progresji choroby po cCRT opartej na platynie;

- W zależności od decyzji badacza pacjenci mogli otrzymywać profilaktyczne napromienianie mózgowia (PCI), przeprowadzane po zakończeniu cCRT oraz zakończone 1-42 dni przed randomizacją i pierwszą dawką badanego leczenia;
- Odpowiednie funkcjonowanie narządów i szpiku;
- Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.;
- Masa ciała >30 kg;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Z badania ADRIATIC wykluczono natomiast pacjentów z: czynną lub wcześniej udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną występującą w okresie 5 lat od rozpoczęcia badania, czynnym pierwotnym niedoborem odporności w wywiadzie, zapaleniem płuc stopnia ≥ 2 w wywiadzie lub czynną gruźlicą lub zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C w wywiadzie lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów czynną chorobą śródmiąższową płuc. Pacjenci z mieszanym typem histologicznym DRP i NDRP także zostali wykluczeni z badania.

Pełny zestaw kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania przedstawiono w załączniku (Rozdz. 11.2.1). Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego ADRIATIC zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy.

Na podstawie informacji przedstawionych w publikacji *Cheng 2024* można wnioskować o podobieństwie badanych grup (DUR vs PLC) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata, a 39,2% chorych to pacjenci ≥ 65 r.ż. Łącznie w badaniu 69,1% pacjentów stanowili mężczyźni, a 68,5% chorych było palaczami w przeszłości. Ponad połowa pacjentów (51,3%) była w stanie sprawności 1 wg WHO/ECOG. Odsetek pacjentów określonych jako przynależnych etnicznie do rasy białej wynosił 50,4%. U zdecydowanej większości pacjentów (87,4%) choroba została zdiagnozowana w III stadium wg klasyfikacji TNM. Jedynie 3,6% pacjentów zdiagnozowano w stadium I, a 9,1% w stadium II wg TNM. W badaniu nie uczestniczyli natomiast pacjenci z IV stadium choroby (rozległa postać DRP).

Zgodnie z ww. kryteriami włączenia wszyscy pacjenci przed randomizacją otrzymali ChT opartą na pochodnych platyny:

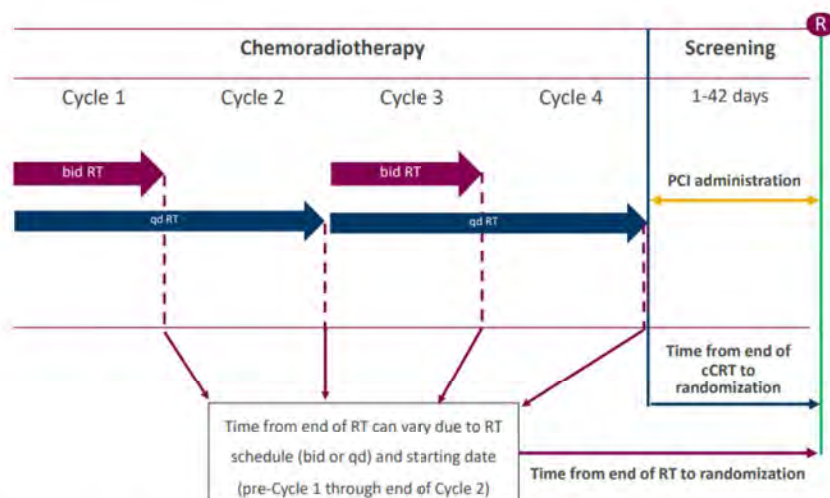
- 66,2% pacjentów otrzymało schemat cisplatyna + etopozyd;
- 33,8% pacjentów przyjęło schemat karboplatyna + etopozyd.

Radioterapię (RT) podawaną raz dziennie (QD) zastosowano u 72,1% pacjentów (z czego 92,4% otrzymało dawkę ≥ 60 do ≤ 66 Gy QD), natomiast radioterapię podawaną dwa razy dziennie (BID) zastosowano u 27,9% chorych (z czego 96,6% otrzymywało dawkę 45 Gy BID).

Profilaktyczne napromienianie mózgowia (PCI) zastosowano u 53,8% pacjentów. Większość pacjentów uzyskało częściową odpowiedź (73,8%) na jednoczesną chemioradioterapię (cCRT); odpowiedź całkowitą odnotowano w przypadku 12,3% chorych, a stabilizację choroby u 14,0%.

Na poniższym diagramie przedstawiono ilustrację różnych punktów czasowych związanych ze standardowym leczeniem przed włączeniem do badania ADRIATIC [32].

Rysunek 1. Diagram w zakresie zastosowanego standardowego leczenia (CRT, PCI) przed włączeniem do badania ADRIATIC [32]



Szczegółowa charakterystyka wyjściowa pacjentów w zakresie wcześniejszego zastosowania cCRT oraz PCI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w zakresie zastosowania cCRT oraz PCI [25]

Parametr		Durwalumab [N=264]	Placebo {N=266}
Chemioterapia (podczas 1. cyklu), n (%)	Cisplatyna + etopozyd	173 (65,5)	178 (66,9)
	Karboplatyna + etopozyd	91 (34,5)	88 (33,1)
Liczba cykli chemioterapii, n (%)	3	29 (11,0)	31 (11,7)
	4	234 (88,6)	234 (88,0)
	Inna	1 (0,4)	1 (0,4)
Schemat frakcjonowania radioterapii, n (%)	Raz dziennie	195 (73,9)	187 (70,3)
	Dwa razy dziennie	69 (26,1)	79 (29,7)
Całkowita dawka radioterapii, n (%)	≥60 do ≤66 Gy	175 (66,3)	178 (66,9)
	45 Gy	67 (25,4)	76 (28,6)
	Inna	22 (8,3)	12 (4,5)
Najlepsza odpowiedź po zastosowaniu cCRT, n (%)	Odpowiedź całkowita	31 (11,7)	34 (12,8)
	Odpowiedź częściowa	191 (72,3)	200 (75,2)
	Choroba stabilna	42 (15,9)	32 (12,0)
Czas od zakończenia cCRT do randomizacji, n (%)	< 14 dni	32 (12,1)	32 (12,0)
	≥ 14 do <28 dni	79 (29,9)	80 (30,1)
	≥ 28 dni	153 (58,0)	154 (57,9)
PCI przed randomizacją, n (%) ^s	Tak	142 (53,8)	143 (53,8)
	Nie	122 (46,2)	123 (46,2)

PCI – profilaktyczne naświetlanie mózgowia (ang. *prophylactic cranial irradiation*); cCRT – jednoczesna chemioradioterapia (ang. *concurrent chemoradiotherapy*)

Podsumowując, charakterystyka demograficzna oraz stopień zaawansowania choroby był dobrze zbilansowany pomiędzy porównywanymi grupami DUR i PLC. Warto zauważyć, że włączone badanie miało charakter globalny – prowadzone było w 179 ośrodkach klinicznych rozmieszczonych w 19 krajach na całym świecie (Ameryka Północna oraz Południowa, Europa, Azja), w tym również w Polsce (5 ośrodków). Populacja włączona do badania ADRIATIC została określona jako reprezentatywna dla ogólnej populacji pacjentów z ograniczoną postacią DRP w Europie [32]. Szczegółową charakterystykę zamieszczono w załączniku (Rozdz. 11.2.1).

Charakterystyka interwencji

Celem trwającego badania ADRIATIC jest ocena efektywności klinicznej terapii konsolidującej durwalumabem podawanym w monoterapii (DUR) lub w leczeniu skojarzonym z tremelimumabem (DUR+TRE) w porównaniu do placebo. Aktualnie dostępne są wyniki jedynie dla rozpatrywanego w niniejszym raporcie porównania DUR vs PLC. Schemat DUR+TRE nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, a tym samym odstąpiono od przedstawienia danych w tym zakresie.

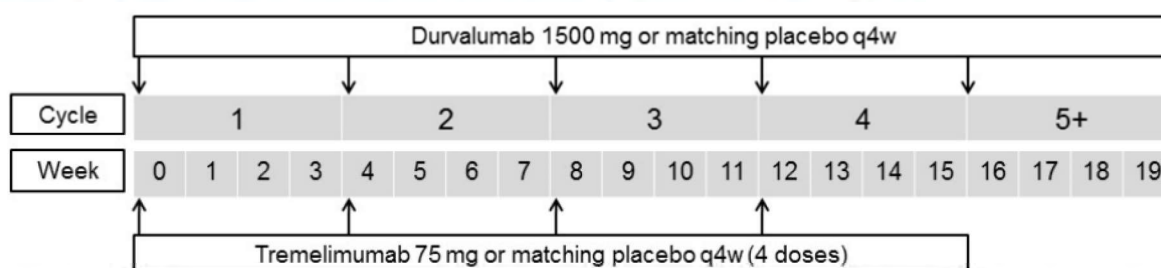
Losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono komputerowo z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. *interactive voice/web response system*, IVRS/IWRS) oraz stratyfikacją względem stadium zaawansowania choroby (I/II vs III) oraz otrzymania PCI (tak vs nie). Łącznie do badania włączono 730 chorych (264 do grupy DUR vs 266 do grupy PLC oraz 200 do grupy DUR+TRE). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do następujących grup (ramion badania):

- **Durwalumab w monoterapii (DUR):** durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg co 4 tygodnie → **oceniana interwencja** (N=264);
- **Placebo (PLC):** Placebo podawane dożylnie co 4 tygodnie (w schemacie analogicznym jak dla ramienia aktywnego, celem zachowania maskowania) → **grupa kontrolna** (N=266);
- **Durwalumab + tremelimumab (DUR+TRE):** durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg + tremelimumab podawany dożylnie w dawce 75 mg co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie (**grupa nie stanowiąca przedmiotu niniejszej analizy**).

W przypadku, gdy masa ciała pacjenta spadnie do ≤ 30 kg, pacjent powinien otrzymywać dawkowanie dostosowane do masy ciała, odpowiadające 20 mg/kg DUR lub PLC co 4 tygodnie oraz 1 mg/kg TRE lub PLC co 4 tygodnie, w zależności od przypisanego leczenia, do czasu, aż masa ciała wzrośnie do >30 kg.

Na poniższym diagramie przedstawiono schemat dawkowania interwencji zastosowanych w badaniu ADRIATIC [32].

Rysunek 2. Schemat dawkowania interwencji zastosowanych w badaniu ADRIATIC [32]



Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Oceny guza przeprowadzano co 8 tygodni w pierwszych 72 tygodniach,

następnie co 12 tygodni do upływu 96 tygodni, a następnie co 24 tygodnie. Szczegółowe informacje zestawiono w załączniku (Rozdz. 11.2.1).

Oceniane punkty końcowe

Pierwszorzędnymi punktami końcowymi włączonego badania ADRIATIC były: całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) przeprowadzone na podstawie oceny zaślepionego niezależnego centralnego zespołu (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Wśród oceny drugorzędnych punktów końcowych uwzględniono także: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), jakość życia (EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13) oraz bezpieczeństwo terapii. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdz. 11.2.1).

3.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji, co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu jako terapii konsolidującej (DUR) we wnioskowanej populacji odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją (ADRIATIC) zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego ADRIATIC włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.2).

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące metodyki włączonego badania ADRIATIC.

Imfinzi (durvalumab) w leczeniu konsolidującym osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – analiza efektywności klinicznej

Tabela 7. Podsumowanie metodyki badania ADRIATIC

Badanie	RCT	Zaślepienie	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Mediana okresu obserwacji (follow-up) w miesiącach	Analiza ITT	Ocena wg RoB-2	Liczba ośrodków	Sponsor badania
ADRIATIC (NCT03703297)	TAK	TAK (double-blind)	Równoległe prospektywne faza III	N _{DUR} =264 N _{PLC} = 266	37,2 mies. *	<ul style="list-style-type: none">Skuteczność: TAK[^]Bezpieczeństwo: NIE^{^^}	Niskie ryzyko błędu	179 ośrodków (19 krajów)	AstraZeneca

RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną; DCO – data odcięcia danych (ang. data cut-off); *Mediana okresu obserwacji (follow-up) dla OS wśród pacjentów ocenianych;

[^]Zachowana dla pierwszorzędowych punktów końcowych: PFS, OS. Niezachowana w przypadku odpowiedzi na leczenie oraz oceny jakości życia (wskaźnik poprawy QoL oraz TTD). ^{^^}Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona na populację wszystkich pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych grup terapeutycznych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

3.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej DUR vs PLC została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- **Przeżycie całkowite (OS) – pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy;**
- 2-letnie oraz 3-letnie przeżycie całkowite;
- 1,5-letnie oraz 2-letnie przeżycie wolne od progresji choroby;
- Odpowiedź na leczenie: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR), stabilizacja choroby ≥ 7 tyg. (SD) oraz progresja choroby (PD);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response* DOR);
- Ocena jakości życia oraz wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO):
 - ❖ Średnia zmiana jakości życia po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej w oparciu o kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13;
 - ❖ Poprawa jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 tj. odsetki pacjentów, u których podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt odnotowano klinicznie istotną poprawę względem wartości początkowej;
 - ❖ Czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia (ang. *time to deterioration*, TTD) według EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia.
- Przeżycie wolne od progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2);
- Czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to death or distant metastases*, TTDM);
- Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.2.1).

W badaniu ADRIATIC testowano hipotezę wyższości (*superiority*) dla porównania DUR vs PLC w zakresie OS i PFS (pierwszorzędowe punkty końcowe). Wyniki dotyczące PFS oceniane były przez BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Podobnie w przypadku odpowiedzi na leczenie wyniki ocenione zostały przez niezależny zaślepiiony zespół oceniający (BIRC) z użyciem kryteriów RECIST 1.1. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji” (Rozdział 11.2.1).

W ocenie analizowanych parametrów skuteczności: OS, PFS, PFS2, TTDM, zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej została zachowana analiza ITT – wyniki przedstawiono dla populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (264 pts. w DUR vs 266 pts. w PLC). Analiza ITT nie została zachowana w ocenie jakości życia, a także w przypadku poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD) oraz czasu jej trwania (DOR).

Aktualnie dostępne są wyniki dla analizy okresowej (*interim analysis*) z medianą okresu obserwacji dla OS (wśród pacjentów cenzurowanych) wynoszącą 37,2 mies. (*data cut-off*: 15.01.2024). Głównym źródłem wyników dla rozpatrywanego porównania DUR vs PLC jest publikacja pełnotekstowa Cheng 2024 [25].

3.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

W publikacji Cheng 2024 [25] prezentującej wyniki badania ADRIATIC przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) dla analizy okresowej (*interim analysis*) z datą odcięcia danych (ang. *data cut off*, DCO): 15 stycznia 2024 r.

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę. Mediana czasu trwania *follow-up* dla OS wśród pacjentów ocenianych wyniosła 37,2 miesiąca (zakres: 0,1 do 60,2 mies.) dla grupy durwalumabu oraz 37,2 miesiące (zakres: 0,7 do 60,9 mies.) dla grupy placebo.

Analizę okresową przeżycia całkowitego zaplanowano na moment wystąpienia ok. 242 zgonów łącznie w grupach DUR i PLC (dojrzałość danych 46,2%). Do daty odcięcia niniejszej analizy okresowej (15.01.2024) raportowano 261 zgonów łącznie w obu analizowanych grupach (**dojrzałość danych 49,2%**).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego w postaci mediany przeżycia całkowitego (OS), prawdopodobieństwa wystąpienia OS oraz 2- i 3-letniego przeżycia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przeżycie całkowite (OS): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla DCO: 15.01.2024 r. [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	Mediana OS w mies. (95% CI)*	HR (95%CI)*, p*
Przeżycie całkowite (OS)	DUR	264	115 (43,6)	55,9 (37,3; NR)	0,73 (0,57; 0,93); p=0,01
	PLC	266	146 (54,9)	33,4 (25,5; 39,9)	
Punkt końcowy	% (95% CI)^				
	Durwalumab		Placebo		
24-miesięczny OS ¹	68,0 (61,9; 73,3)*		58,5 (52,3; 64,3)*		
36-miesięczny OS ²	56,5 (50,0; 62,5)*		47,6 (41,3; 53,7)*		

NR: nie osiągnięto (ang. *not reached*); *Wartości raportowane przez autorów badania; ^ Oszacowane przez autorów badania przy użyciu techniki Kaplana-Meiera; ¹ odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. od randomizacji; ² odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. od randomizacji

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w grupie chorych leczonych durwalumabem zmarło istotnie mniej pacjentów (43,6%), niż w grupie placebo (54,9%).

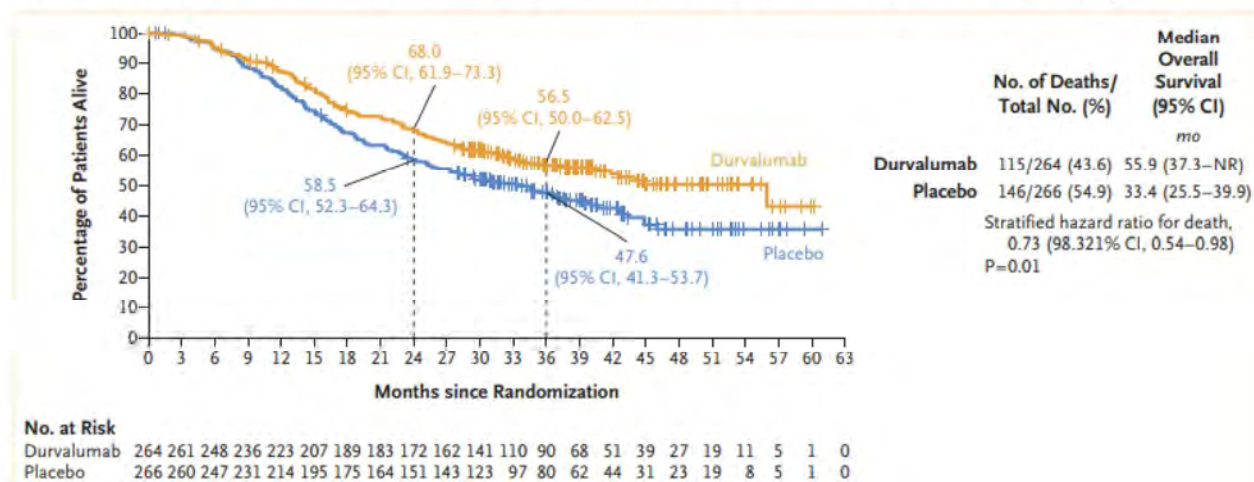
Mediana przeżycia całkowitego w analizowanym horyzoncie czasowym wyniosła 55,9 miesiące (95% CI: 37,3; NR) w grupie pacjentów stosujących durwalumab oraz 33,4 miesiące (95% CI: 25,5; 39,9) w grupie chorych przyjmujących placebo. A zatem, zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami analizy okresowej, terapia durwalumabem **statystycznie istotnie wydłuża przeżycie całkowite o 22,5 miesiąca** w porównaniu z placebo.

Obliczony przez autorów badania ADRIATIC hazard względny wystąpienia zgonu wynosi 0,73 (95% CI: 0,57; 0,93) co oznacza, że **wśród pacjentów leczonych durwalumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 27% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PLC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ocenianą interwencją (p=0,01).**

Zarówno, odsetki pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. od randomizacji (przeżycie dwuletnie), jak i odsetki pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. (przeżycie 3-letnie) były znacząco wyższe w ramieniu DUR vs PLC i wynosiły odpowiednio 68,0% vs 58,5% dla 2-letniego przeżycia oraz 56,5% vs 47,6% dla 3-letniego przeżycia.

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla daty odcięcia danych 15.01.2024 r. [25]



Podsumowując, **leczenie durwalumabem wykazało statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę OS**. Wyraźna separacja krzywych przeżycia obserwowana jest już po ~8 mies. od randomizacji, utrzymana w dalszej obserwacji (szczegóły na powyższym wykresie).

W ramach badania ADRIATIC przeprowadzono również analizę przeżycia całkowitego (OS) w predefiniowanych podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych. **Zaobserwowane korzyści w zakresie OS były spójne we wszystkich kluczowych, wcześniej określonych podgrupach pacjentów** obejmujących m.in. wiek, płeć, rasę, stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, wcześniejszą radioterapię oraz zastosowanie profilaktycznego napromienianie mózgowia. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (patrz rozdział 11.4.1.1). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania.

3.3.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Autorzy badania ADRIATIC jako główny punkt końcowy analizowali również przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w docelowej populacji pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie wystąpiła progresja po radykalnej chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Mediana czasu trwania okresu obserwacji (*follow-up*) dla PFS wśród pacjentów cenzurowanych wyniosła 27,4 miesiąca (zakres: 0,0 do 55,4 mies.) dla grupy durwalumabu oraz 27,7 miesięcy (zakres: 0,0 do 55,8 mies.) dla grupy placebo (data odcięcia danych: 15 stycznia 2024 r.).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w przypadku braku progresji). PFS zostało poddane ocenie przez niezależny centralny zespół oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Analizę okresową przeżycie bez progresji choroby zaplanowano na moment wystąpienia ok. 308 zdarzeń łącznie w grupach DUR i PLC (dojrzałość danych 58,8%). Do daty odcięcia niniejszej analizy okresowej

(15.01.2024) zaraportowano 308 zdarzeń (progresji lub zgonu) łącznie w obu grupach (**dojrzałość danych 58,1%**). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla DCO: 15.01.2024 r.

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	Mediana PFS w mies. (95% CI)*	HR (95%CI)*, p*
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	DUR	264	139 (52,7)	16,6 (10,2; 28,2)	0,76 (0,61; 0,95); p = 0,02
	PLC	266	169 (63,5)	9,2 (7,4; 12,9)	
Punkt końcowy	% (95% CI)^				
	Durwalumab		Placebo		
18-miesięczny PFS ¹	48,8 (42,2; 55,0)*		36,1 (29,9; 42,2)*		
24-miesięczny PFS ²	46,2 (39,6; 52,5)*		34,2 (28,2; 40,3)*		

*Wartości raportowane przez autorów badania; ^ Oszacowane przez autorów badania przy użyciu techniki Kaplana-Meiera; ¹ odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 18 mies. od randomizacji; ² odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 24 mies. od randomizacji;

Agresywny charakter DRP (zgodnie z opisem w APD) można zaobserwować we włączonym badaniu ADRIATIC, gdzie u zdecydowanej większości pacjentów z grupy placebo (prawie 2/3 pacjentów) doszło do progresji lub zgonu przed upływem 24 miesięcy, pomimo osiągnięcia CR, PR lub stabilnej choroby po zastosowanej chemioradioterapii.

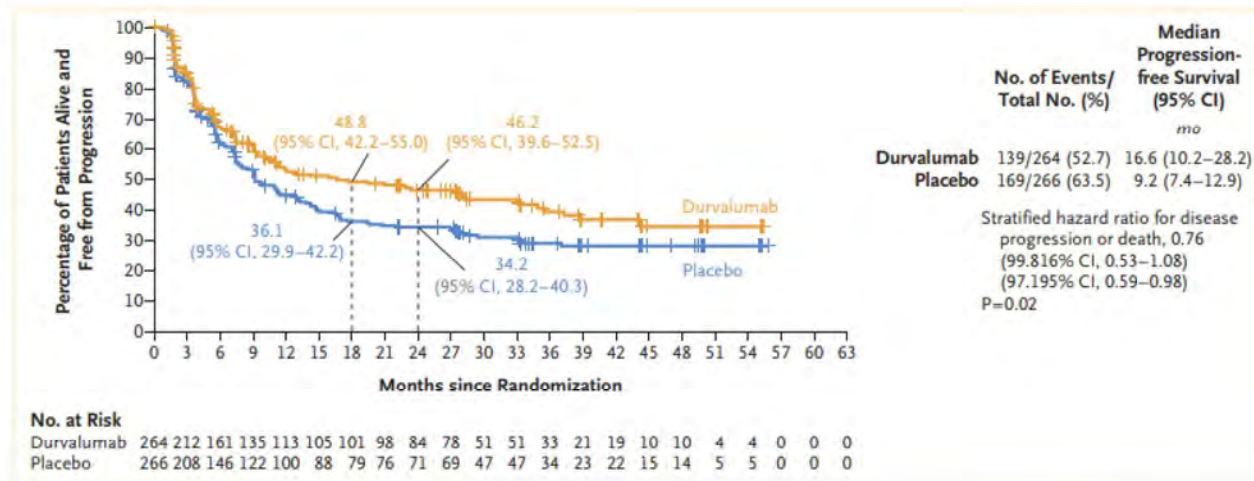
W ocenie BIRC mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 16,6 miesięcy (95% CI: 10,2; 28,2) w grupie durwalumab vs 9,2, miesięcy (95% CI: 7,4; 12,9) w grupie placebo. Po zastosowaniu terapii konsolidującej DUR zaobserwowano zatem **wydłużenie mediany PFS o 7,4 miesięcy** w porównaniu z placebo.

Obliczony przez autorów badania ADRIATIC hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95), co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych DUR ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 24% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PLC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych durwalumabem (p=0,02).** Zastosowanie DUR w porównaniu z PLC pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu DRP o 24%.

Korzyści w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby w ramieniu durwalumabu vs ramię placebo obserwowano również we wcześniej określonych podgrupach pacjentów, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych (patrz rozdział 11.4.1.2). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania.

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla daty odcięcia danych 15.01.2024 r. [25]



Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetki pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby zarówno 18 mies. od randomizacji (1,5-roczny PFS), jak również w dłuższym horyzoncie tj. 24 mies. (2-letni PFS) były istotnie większe w ramieniu ocenianej interwencji (DUR) w porównaniu do grupy kontrolnej (PLC) i wynosiły odpowiednio 48,8% vs 36,1% dla 1,5-rocznego PFS oraz 46,2% vs 34,2% dla 2-letniego PFS.

Wyraźna separacja krzywych PFS obserwowana jest już po ~6 mies. od randomizacji, utrzymana w dalszej obserwacji (szczegóły na powyższym wykresie).

Podsumowując, **leczenie durwalumabem wykazało statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę PFS w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie wystąpiła progresja po radykalnej chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.** Zastosowanie DUR jako terapii konsolidującej jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną względem PLC w zakresie wydłużenia mediany przeżycia bez progresji choroby oraz istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu.

3.3.3. Odpowiedź na leczenie

Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności porównującej DUR vs PLC była odpowiedź na leczenie. Autorzy badania ADRIATIC analizowali następujące kategorie odpowiedzi na leczenie: obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR), częściowa odpowiedź (ang. *partial response*; PR), stabilizacja choroby ≥ 7 tyg. (ang. *stable disease*, SD), progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD).

ORR zdefiniowano jako odsetki pacjentów, u których na co najmniej jednej wizycie wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR/PR).

Oceny guza za pomocą tomografii komputerowej (preferowane metoda oceny) lub rezonansu magnetycznego dokonywano co 8 tygodni przez pierwsze 72 tygodnie od randomizacji, a następnie co 12 tygodni do 96 tygodnia, po czym co 24 tygodnie do progresji zdefiniowanej w RECIST 1.1, z jednym dodatkowym skanem kontrolnym. Ocenę odpowiedzi na leczenie dokonywał niezależny centralny zespół oceniający w warunkach zaślepienia (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, przy użyciu oceny guza podczas randomizacji (po jednoczesnej chemioradioterapii) jako linii bazowej do określenia późniejszej obiektywnej odpowiedzi.

Analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w populacji pacjentów, u których na początku badania stwierdzono chorobę mierzalną (175 pts. w DUR oraz 169 pts w PLC). U 89 pacjentów w grupie durwalumabu vs u 97 w grupie placebo nie stwierdzono mierzalnej choroby na początku badania po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na cCRT i nie można było ocenić dalszej odpowiedzi w trakcie badania. Pacjenci, u których nie stwierdzono mierzalnej postaci choroby w okresie wyjściowym (tj. po cCRT) zostali wykluczeni z analizy. Pacjenci, którzy przerwali leczenie bez progresji, otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową, a następnie odpowiedzieli na leczenie, nie są uwzględnieni jako osoby odpowiadające na leczenie. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.2.1).

Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie wśród podgrupy chorych z chorobą mierzalną przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny BICR wg kryteriów RECIST 1.1: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N [^]	n (%) [95% CI] ^{^^}	OR (95% CI) [*] , p [*]	NNT/NNH (95% CI) [*]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	DUR	175	53 (30,3) [23,6–37,7]	0,93 (0,59; 1,46), p=0,738	-
	PLC	169	54 (32,0) [25,0–39,6]		
Odpowiedź całkowita (CR)	DUR	175	5 (2,9)	1,21 (0,32; 4,60); p= 0,776	-
	PLC	169	4 (2,4)		
Częściowa odpowiedź (PR)	DUR	175	48 (27,4)	0,90 (0,56; 1,44); p= 0,658	-
	PLC	169	50 (29,6)		
Stabilizacja choroby ≥7 tyg.	DUR	175	94 (53,7)	1,42 (0,93; 2,17); p= 0,105	-
	PLC	169	76 (45,0)		
Progresja choroby	DUR	175	24 (13,7)	0,66 (0,37; 1,16); p= 0,149	-
	PLC	169	33 (19,5)		
Nie określono/brak możliwości oceny [¥]	DUR	175	4 (2,3)	0,64 (0,18; 2,29); p=0,489	-
	PLC	169	6 (3,6)		

[^]Wyniki przedstawiono na populację pacjentów z chorobą mierzalną; ^{^^}Przedstawione dane obejmują odpowiedzi potwierdzone oraz niepotwierdzone. Procenty mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń; ^{*} Obliczone na podstawie dostępnych danych; [¥]W grupie durwalumabu u trzech pacjentów nie wykonano kompletnych ocen po rozpoczęciu leczenia, a u jednego nie stwierdzono objawów choroby na początku badania (tj. wystąpiła u niego całkowita odpowiedź w momencie włączenia do badania po otrzymaniu jednoczesnej chemioradioterapii). W grupie placebo u pięciu pacjentów nie wykonano kompletnych badań po rozpoczęciu leczenia, a u jednego choroba utrzymywała się na stabilnym poziomie przez okres krótszy niż 7 tygodni.

Wśród pacjentów leczonych DUR w porównaniu z grupą kontrolną PLC odnotowano zbliżoną częstość występowania:

- Obiektywnej odpowiedzi na leczenie (30% vs 32%; OR=0,93; 95% CI: 0,59; 1,46);
- Całkowitej odpowiedzi na leczenie (2,9% vs 2,4%; OR=1,21; 95% CI: 0,32; 4,60);
- Częściowej odpowiedzi na leczenie (27% vs 29%; OR=0,90; 95% CI: 0,56; 1,44).

Warto zauważyć jednak, że w grupie durwalumabu u większego odsetka pacjentów odnotowano stabilizację choroby trwającą ≥7 tyg. niż w grupie placebo (53% vs 45%). Z kolei, u mniejszego odsetka pacjentów otrzymujących durwalumab niż w grupie otrzymującej placebo doszło do progresji choroby (13,7% vs 19,5%). Obserwowany kierunek wyników jest korzystny dla pacjentów leczonych durwalumabem; przy czym wyniki nie

osiągnęły progu istotności statystycznej (OR=1,42; 95% CI: 0,93; 2,17 dla stabilizacji choroby oraz OR=0,66; 95% CI: 0,37; 1,16 dla progresji choroby).

Podsumowując, obliczone ilorazy szans dla wszystkich analizowanych kategorii odpowiedzi nie wykazują znamienności statystycznej. Wyniki analizy okresowej (DCO: 15.01.2024 r.) wskazują zatem, że pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznym (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia analizowanych odpowiedzi na leczenie: ORR, CR, PR, a także PD i SD ≥ 7 tyg.

Należy zaznaczyć, że porównywalne efekty terapeutyczne stosowania DUR względem placebo w postaci wystąpienia poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie obserwowano w populacji pacjentów z chorobą mierzalną dla analizy okresowej (interim analysis).

3.3.4. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu ADRIATIC oceniano czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*) podczas mediany obserwacji wynoszącej 37,2 miesiąca (interim analysis).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (zgodnie z oceną BICR wg kryteriów RECIST 1.1) zdefiniowano jako czas od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu (w przypadku braku progresji choroby).

Ocena punktu końcowego przeprowadzona została przez BICR zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego (DOR) przeprowadzono w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR lub PR).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla DCO: 15.01.2024 r.

Punkt końcowy	Interwencja	N^	Mediana obserwacji w mies.		Mediana (95% CI) w msc.^
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)†	DUR	53	37,2 mies.		33,0 (22,4; NR)
	PLC	54			27,7 (9,6; NR)
Punkt końcowy	Interwencja	N^	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Progresja choroby lub zgon‡	DUR	53	22 (42)	0,96 (0,44; 2,06); p= 0,910	-
	PLC	54	23 (43)		
Odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie (95% CI)^					
Punkt czasowy	Durwalumab [N=53]			Placebo [N=54]	
12 miesięcy	74 (59; 84)			60 (44; 73)	
18 miesięcy	71 (57; 82)			55 (39; 68)	

[†]W ocenie punktu końcowego zastosowano kryteria RECIST wersja 1.1. Ocena została przeprowadzona przez BICR (ang. *blinded independent central review*). Przedstawione dane obejmują odpowiedzi potwierdzone oraz niepotwierdzone; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; [^]Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie; ^{^^}Medianę czasu trwania odpowiedzi i odsetek pacjentów z trwającą odpowiedzią obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera; NR: nie osiągnięto (ang. *not reached*); [‡] Pacjenci z odpowiedzią (CR, PR), u których wystąpiła choroba lub zmarli.

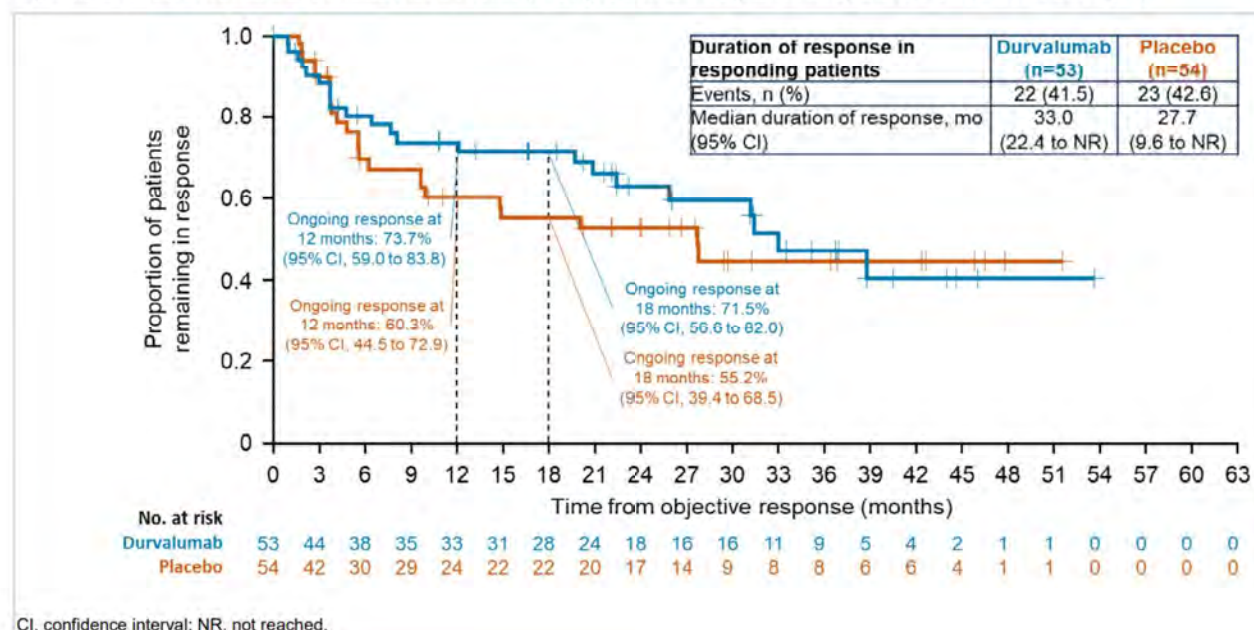
W populacji pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 33 miesiące (95% CI: 22,4; NR) w grupie DUR vs 27,7 mies. (95% CI: 9,6; NR) w grupie placebo. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o ponad 5 miesięcy dłuższa wśród pacjentów leczonych durwalumabem niż otrzymujących placebo. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów otrzymujących leczenie ocenianą interwencją.

Ponadto, w raporcie EMA 2025 [32] wskazano, że mediana potwierdzonego DOR była dłuższa o 10 miesięcy w grupie ocenianej interwencji (38,8 mies.) w porównaniu do placebo (27,8 mies.).

Odsetek pacjentów, którzy pozostawali w stanie odpowiedzi na leczenie po 12 miesiącach był większy w grupie DUR (74%) w porównaniu do PLC (60%). Efekt ten utrzymywał się w czasie i po 18 mies. w dalszym ciągu obserwowano większe odsetki pacjentów z trwającą odpowiedzią na leczenie w grupie ocenianej interwencji (71%), niż w grupie kontrolnej (55%).

Dane dotyczące omawianego punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla DCO: 15.01.2024 r. [25]



Należy zauważyć, że pomimo zbliżonego odsetka odnotowanych zdarzeń tj. progresji lub zgonów w ramionach DUR (n=22; 41,5%) i PLC (n=23; 42,6%), ponad 70% pacjentów otrzymujących leczenie konsolidujące durwalumabem pozostawało w stanie odpowiedzi na leczenie w 18 mies.

3.3.5. Przeżycie wolne od progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2)

Autorzy badania ADRIATIC analizowali przeżycie wolne od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia (PFS2). Wyniki wskazanego punktu końcowego zostały przedstawione w dokumencie EMA 2025 [32], a także w materiałach [REDACTED]

PFS2 oceniono przy użyciu BICR zgodnie z RECIST 1.1 oraz zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszego zdarzenia progresji po pierwszej kolejnej terapii lub zgonie. Data drugiej progresji została odnotowana przez badacza w eCRF podczas każdej oceny i zdefiniowana zgodnie z lokalną standardową

praktyką kliniczną i może obejmować dowolne z następujących: obiektywne obrazowanie radiologiczne, objawowy postęp lub zgon.

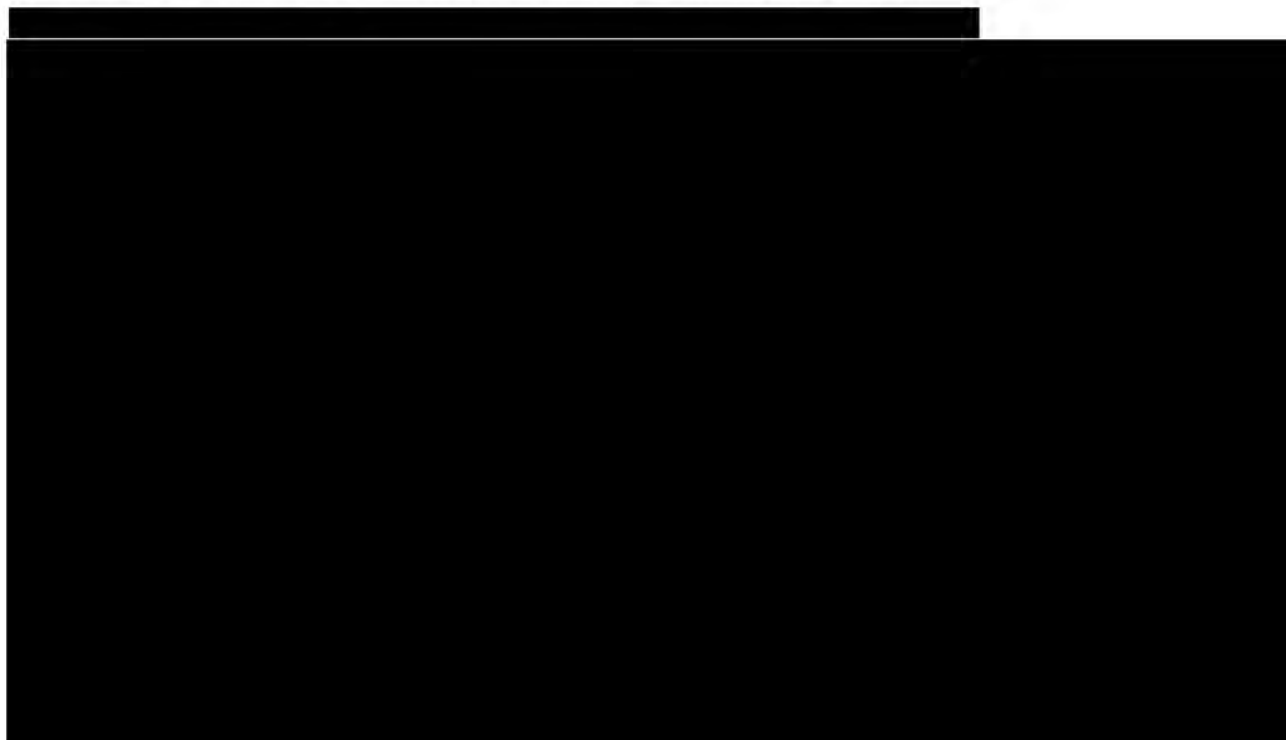
Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. PFS2: DUR vs PLC (ADRIATIC) [32, ■]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana PFS2 w mies. (95% CI)^	HR (95%CI)^
PFS2	DUR	264	NR (NR; NR)	0,66 (0,50; 0,88)*
	PLC	266	37,6 (25,3; NR)	

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); ^ Obliczono przez autorów badania przy użyciu techniki Kaplana-Meiera. CI dla mediany czasu do zdarzenia jest wyprowadzony na podstawie metody Brookmeyera–Crowleya z transformacją log-log; ^^HR <1 wskazywało, że zastosowanie durwalumabu wiąże się z dłuższym PFS2 niż placebo. HR i CI obliczone przez autorów badania przy użyciu stratyfikowanego modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa.

Obliczony przez autorów badania ADRIATIC hazard względny wystąpienia PFS2 wynosi 0,66 (95% CI: 0,50; 0,88), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych DUR ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu podczas kolejnej linii leczenia jest o 34% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PLC). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję. Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono również na poniższym wykresie.



3.3.6. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)

Autorzy badania ADRIATIC analizowali również jako drugorzędowy punkt końcowy czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to death or distant metastases*, TTDM). Wyniki omawianego punktu

końcowego zostały przedstawione w dokumencie EMA 2025 [32], a także

TTDM zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu (w przypadku braku przerzutów odległych). Przerzuty odległe zdefiniowano jako każdą nową zmianę, która znajduje się poza polem promieniowania zgodnie z RECIST 1.1 lub zostały potwierdzone biopsją. Pacjenci, u których nie rozwinęły się przerzuty odległe lub którzy zmarli w momencie analizy, zostali ocenzeni.

Na późnym etapie trwania badania zaobserwowano, że w przypadku nowych zmian zidentyfikowanych retrospektywnie przez BICR, data i opis lokalizacji nowej zmiany nie zawsze były dokładnie rejestrowane lub w niektórych przypadkach były pominięte. Potencjalnie mogło to wpłynąć na ocenę TTDM przez BICR. Wobec powyższego, w tabeli poniżej uwzględniono zarówno ocenę TTDM dokonaną przez zaślepiiony niezależny centralny zespół oceniający (BIRC), jak i ocenę TTDM dokonaną przez badacza (ang. *Investigator Assessed*).

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM): DUR vs PLC (ADRIATIC) [32,]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana TTDM w mies. (95% CI)^	HR (95%CI)^^
TTDM wg oceny badaczy [32,]	DUR	264	37,3 (23,0; NR)	0,79 (0,61; 1,03)*
	PLC	266	17,6 (12,9; NR)	

NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*); ^ Obliczono przy użyciu techniki Kaplana-Meiera. CI dla mediany czasu do zdarzenia jest wyprowadzony na podstawie metody Brookmeyer-Crowleya z transformacją log-log;

^^HR <1 wskazywało, że zastosowanie durwalumabu wiąże się z dłuższym PFS2 niż placebo. HR i CI obliczono przy użyciu stratyfikowanego modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa.

Wg oceny badacza wykazano, że stosowanie DUR wiąże się z dłuższym o prawie 20 miesięcy czasem do wystąpienia zgonu lub odległych przerzutów w porównaniu z PLC (37,3 mies. vs 17,6 mies.).

oraz 0,79 (95% CI: 0,61; 1,03) wg badaczy. Analiza dla omawianego punktu końcowego wg badaczy nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu lub przerzutów odległych. Należy jednak zauważyć, że kierunek wyniku jest korzystny dla pacjentów leczonych durwalumabem (HR<1); z uwagi na brak dojrzałości danych TTDM nie osiągnął progu istotności statystycznej.

3.3.7. Ocena jakości życia

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO). Stanowią punkt końcowy z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

W ocenie efektów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta uwzględniono następujące kwestionariusze/ skale oceniające jakość życia pacjentów:

- Kwestionariusz **EORTC QLQ-C30** wersja 3, czyli *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30*.

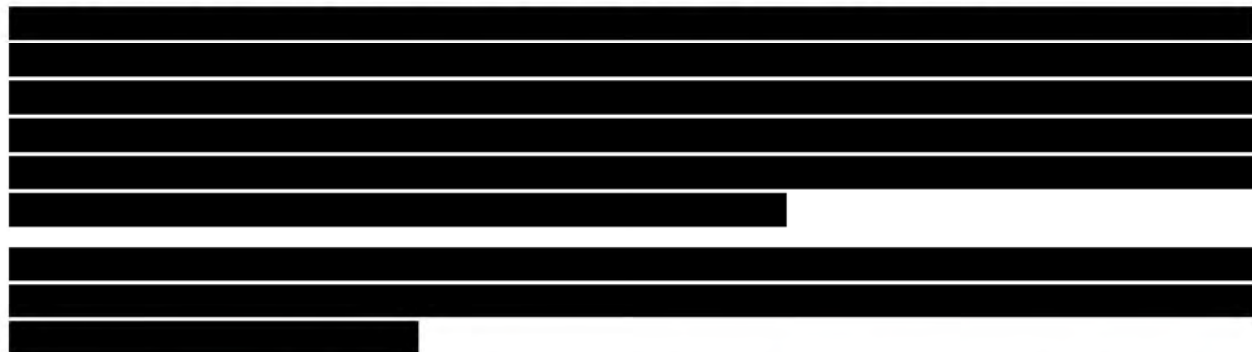
We badaniu ADRIATIC przedstawiono wyniki oceny jakości życia wg EORTC QLQ-C30 dla następujących obszarów odnoszących się do: skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (ang. *Global Health Status and Quality of Life scale*, GHS/QoL), 5 skali funkcjonalnych (funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról, funkcjonowania emocjonalnego, funkcji kognitywnych/poznawczych i społecznych) oraz skali dot. objawów chorobowych zgłaszanych przez pacjenta takich jak: zmęczenie, ból, nudności /wymioty, duszności, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia i biegunka.

W przypadku **skali funkcjonalnych wyższe wyniki wskazują na lepsze fizyczne funkcjonowanie pacjenta**, podczas gdy w przypadku skali/elementów oceniających **objawy choroby** (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki), **wyższe wyniki wskazują na nasilenie objawów choroby**. Zakres skali wynosi od 0 do 100 pkt.

- Kwestionariusz **EORTC QLQ-LC13**, czyli *EORTC quality of life questionnaire, lung cancer module*, stanowiący moduł uzupełniający skali EORTC mierzący objawy związane z rakiem płuc i skutki uboczne konwencjonalnej chemioterapii i radioterapii.

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 zawiera pytania oceniające takie objawy jak np. kaszel, krwiotłucie, duszność, ból (objawy), ból w jamie ustnej, dysfagię, neuropatię obwodową, tysienie (objawy związane z leczeniem). W przypadku skali/pozycji objawów **wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone objawy**.

Ocenę jakości życia (drugorzędowy punkt końcowy) przeprowadzono przy użyciu elektronicznych kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13. Wyniki w postaci skorygowanych średniej zmiany względem wartości wyjściowych (parametry ciągłe) przedstawiono dla wstępnie określonych kluczowych podskali ww. kwestionariuszy przy użyciu analizy modeli mieszanych dla pomiarów powtarzanych (ang. *mixed models for repeated measures*, MMRM). Czas do pogorszenia (ang. *time to deterioration*, TTD) oraz wskaźniki poprawy (ang. *improvement rates*) analizowano przy użyciu odpowiednio stratyfikowanych modeli proporcjonalnych zagrożeń Coxa i regresji logistycznej. Za minimalną istotną różnicę (ang. *minimal important difference*, MID) uznano wartość wynoszącą ≥ 10 pkt. (średnia zmiana względem wartości wyjściowych).



3.3.7.1. Średnia zmiana jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13

Wyniki dla poszczególnych grup terapeutycznych autorzy badania ADRIATIC przedstawili w postaci średniej skorygowanej zmiany w liczbie punktów względem wartości wyjściowych w zakresie analizowanych obszarów jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13.

W przypadku obu grup terapeutycznych średnie wyjściowe wyniki wg EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL wynosiły ≥ 70 , natomiast dla skali funkcjonalnej > 80 , co wskazuje, że pacjenci w okresie wyjściowym wykazywali się dobrym zdrowiem funkcjonalnym. W zakresie wyjściowych wyników dla analizowanych podskali objawów tj. EORTC QLQ-C30 (zmęczenie i utrata apetytu) oraz EORTC QLQ-LC13 (duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej) odnotowano również porównywalne wartości (zbliżone) pomiędzy DUR a PLC. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 – różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej: DUR vs PLC (ADRIATIC) [32, 32]^

Podskala oceny jakości życia	Okres obserwacji	Skorygowana średnia zmiana† (95% CI) [32]*		
		DUR [N=264]	PLC [N=266]	
Skale funkcjonalne wg EORTC QLQ-C30^				
GHS/QoL (QLQ-C30)	≤24 miesięcy	-3,6 (-5,893, -1,297)	-2,5 (-4,781, -0,179)	
Funkcjonowanie fizyczne (QLQ-C30)		-1,5 (-3,450, 0,376)	-1,3 (-3,200, 0,660)	
Pełnienie ról społecznych (QLQ-C30)		-2,1 (-4,596, 0,391)	-3,4 (-5,945, -0,948)	
Skale objawów wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13^^				
Zmęczenie (QLQ-C30)	≤24 miesięcy	-1,4 (-3,955, 1,164)	-0,5 (-3,064, 2,078)	
Utrata apetytu (QLQ-C30)		-6,1 (-8,345, -3,869)	-8,8 (-11,092, -6,603)	
Duszność (QLQ-LC13)		2,4 (0,278, 4,492)	2,1 (0,003, 4,230)	
Kaszel (QLQ-LC13)		1,2 (-1,288, 3,645)	0,9 (-1,600, 3,353)	
Ból w klatce piersiowej (QLQ-LC13)		1,4 (-0,474, 3,198)	2,6 (0,743, 4,419)	

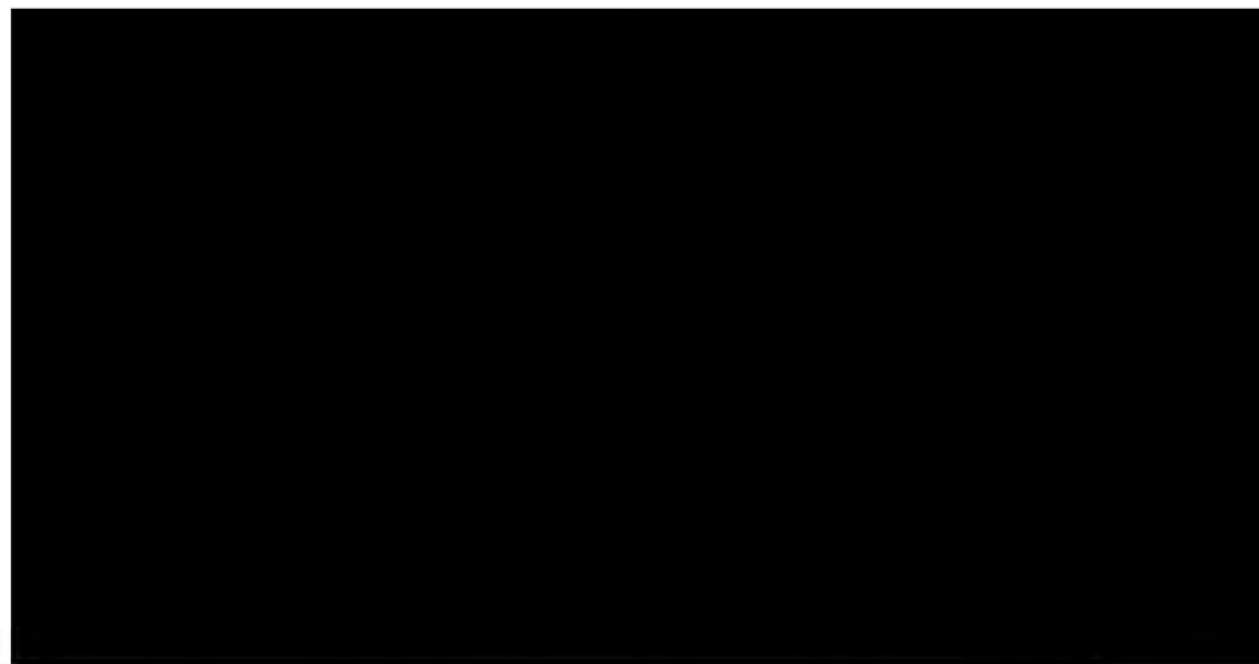
*Obliczone przez autorów badania ADRIATIC; †Skorygowana średnia reprezentuje zmianę względem wartości wyjściowej (uśrednioną dla wszystkich wizyt, przypisując każdej wizycie równą wagę).

Powyższe wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w zakresie większości analizowanych punktów końcowych dotyczących jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13.

Zastosowanie terapii durwalumabem we wnioskowanej populacji pacjentów pozwala na utrzymanie wyjściowego statusu jakości życia. Odnotowane średnie zmiany względem wartości wyjściowych podczas 24-miesięcznego okresu leczenia były podobne w obu grupach, z wyjątkiem wyników dla utraty apetytu.

W obu porównywanych grupach odnotowano poprawę utraty apetytu (choć nieistotną klinicznie): -6,1 pkt. w grupie durwalumabu vs -8,8 pkt. w grupie placebo, przy czym w grupie ocenianej interwencji odnotowano (nominalnie) istotnie mniejszą poprawę niż w grupie placebo.

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższych wykresach (dodatkowe dane dotyczące zmiany jakości życia obserwowanej w czasie przedstawiono w załączniku: 11.4.1.3).



Stosowane opcje terapeutyczne (DUR i PLC) **pozwalają pacjentom na utrzymanie zbliżonego poziomu jakości** życia wg EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, zmęczenie i utrata apetytu) oraz EORTC QLQ-LC13 (duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej) podczas 24-miesięcznego okresu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych, raportowanych na początku badania. Na podstawie

powyższych danych można stwierdzić, że nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych zmian względem wartości wyjściowych. Wobec powyższego, **zastosowane 2-letnie leczenie durwalmabem nie miało zatem negatywnego wpływu na funkcjonowanie pacjentów oraz na pogorszenie QoL w zakresie objawów choroby.**

3.3.7.2. Poprawa jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13

W ramach drugorzędowego punktu końcowego badania ADRIATIC oceniano odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą w zakresie jakości życia wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13. Analizę przeprowadzono u pacjentów z wyjściową liczbą punktów wynoszącą ≤ 90 pkt. dla GHS/QoL i skali funkcjonalnych oraz ≥ 10 pkt. w przypadku podskali oceniających objawy choroby.

Wskaźnik poprawy jakości życia (wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13) zdefiniowano jako odsetki pacjentów, u których podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt (ocen) przeprowadzonych w odstępie co najmniej 14 dni odnotowano klinicznie istotną poprawę względem wartości początkowej. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Poprawa jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13: DUR vs PLC (ADRIATIC) [28, 32]

Skala/podskali oceny jakości życia		n ¹ /N ²	DUR, %* [32]	PLC, %* [32]	OR (95%CI)^ [32]
Poprawa jakości życia wg EORTC QLQ-C30					
EORTC QLQ-C30	GHS/QoL	182/356	30,4	33,5	0,85 (0,54; 1,34)
	Funkcjonowanie fizyczne	136/239	35,4	38,1	0,87 (0,51; 1,48)
	Pełnienie ról społecznych	108/147	52,1	54,1	0,92 (0,48; 1,76)
	Funkcjonowanie emocjonalne	123/179	52,8	44,4	
	Funkcje kognitywne	137/183	53,0	49,0	
	Funkcjonowanie społeczne	143/173	61,8	64,3	
	Zmęczenie	228/333	51,2	44,9	1,30 (0,84; 2,01)
	Ból	126/171	50,6	54,3	
	Nudności /wymioty	99/114	75,5	82,0	
	Duszności	109/183	43,5	38,8	
	Bezsenna	128/161	51,9	59,8	
	Utrata apetytu	140/175	66,3	65,1	1,04 (0,55; 1,95)
	Zaparcia	91/111	66,1	61,8	
	Biegunka	45/52	76,2	77,4	
Poprawa jakości życia wg EORTC QLQ-LC13					
EORTC QLQ-LC13	Duszności	244/321	55,6	49,4	1,28 (0,82; 1,99)
	Kaszel	186/265	46,9	40,1	1,36 (0,83; 2,22)
	Krwioplucie	23/24	76,9	100,0	
	Ból w klatce piersiowej	98/121	67,3	47,8	2,28 (1,08; 4,95)
	Ból ramienia/barku	85/94	71,7	60,4	

Skala/podskali oceny jakości życia		n ¹ /N ²	DUR, %* [32]	PLC, %* [32]	OR (95%CI) [^] []
	Inny ból	125/154	55,6	58,5	
	Ból w jamie ustnej	63/67	79,4	75,8	
	Dysfagia	85/94	76,7	66,7	
	Obwodowa neuropatia	72/91	47,6	63,3	
	Alopecja (łysienie)	159/165	88,0	92,2	

¹ Liczba zdarzeń (n); ² liczba pacjentów (N); [^] Obliczone przez autorów badania ADRIATIC; * Odsetki pacjentów, u których podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt (ocen) przeprowadzonych w odstępie co najmniej 14 dni odnotowano klinicznie istotną poprawę względem wartości początkowej; Wartość OR >1: wynik na korzyść durwalumabu; OR nie był obliczany dla podskali, w których liczba pacjentów w danym ramieniu leczenia wynosiła ≤20.

Leczenie durwalumabem było związane z **istotnie wyższym** odsetkiem pacjentów (67,3%), u których odnotowano poprawę w zakresie obserwowanego **bólu w klatce piersiowej** w porównaniu z leczeniem placebo (47,8%). Obliczony przez autorów badania iloraz szans iloraz szans dla porównania DUR vs PLC wynosi **2,28 (95% CI: 1,08; 4,95)**, co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych DUR jest ponad 2 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskana różnica w wielkości efektu była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Wobec powyższego można stwierdzić, że jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 została utrzymana przez 24-miesięczny okres leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.



3.3.7.3. Czas do pogorszenia jakości życia (TTD)

W badaniu ADRIATIC analizowano czas do pogorszenia jakości życia (ang. *time to deterioration*, TTD) w oparciu o skale EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13. TTD zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego **klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia**. Analizę przeprowadzono u pacjentów z wyjściową liczbą punktów wynoszącą ≤ 90 pkt. dla GHS/QoL i skali funkcjonalnych oraz ≥ 10 pkt. w przypadku podskali oceniających objawy choroby. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Czas do pogorszenia jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13: DUR vs PLC (ADRIATIC) [28, 29]

Skala/podskali oceny jakości życia		n"/N²	Mediana TTD w mies.		HR (95%CI)^
			DUR	PLC	
Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia wg EORTC QLQ-C30					
EORTC QLQ-C30	GHS/QoL	211/427	10,2	10,2	0,93 (0,71; 1,23)
	Funkcjonowanie fizyczne	193/428	10,1	16,6	1,10 (0,83; 1,47)
	Pełnienie ról społecznych	206/427	12,8	9,1	0,77 (0,58; 1,01)
	Funkcjonowanie emocjonalne	180/426	20,2	12,0	0,79 (0,59; 1,06)
	Zmęczenie	252/425	4,5	5,6	1,12 (0,87; 1,44)
	Utrata apetytu	167/421	20,2	17,5	1,09 (0,80; 1,49)
Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia wg EORTC QLQ-LC13					
EORTC QLQ-LC13	Duszności	242/431	3,7	5,5	1,11 (0,86; 1,43)
	Kaszel	174/426	22,9	14,7	1,12 (0,83; 1,52)
	Ból w klatce piersiowej	158/432	30,4	14,7	0,79 (0,57; 1,08)

¹ Liczba zdarzeń (n); ² liczba pacjentów (N); ^ Obliczone przez autorów badania; * ; Wartość HR <1: wynik na korzyść durwalumabu.

Terapia konsolidująca durwalumabem związana była z [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia (TTD) względem wartości wyjściowych dla pozostałych podskali/objawów choroby ww. skali. Wobec powyższego można stwierdzić, że wyjściowa jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 została utrzymana przez 24-miesięczny okres leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono również na poniższym wykresie.



3.3.8. Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej

W badaniu ADRIATIC analizowano również liczby pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię przeciwnowotworową ogółem wraz z podziałem na rodzaj zastosowanej terapii (chemioterapia cytotoksyczna, immunoterapia, terapia celowana, ADC, eksperymentalna lub inne leczenie). Przedstawiono również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych terapii przeciwnowotworowych będących pierwszą

zastosowaną terapią po badanym leczeniu. Wyniki przedstawiono na populację ITT z datą odcięcia *cut-off* na 15.01.2014 r. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N^	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej ogółem:	DUR	264	95 (36,0)	0,62 (0,43; 0,87); p=0,006	9 (6; 30)
	PLC	266	127 (47,7)		
▪ Chemioterapia cytotoksyczna	DUR	264	88 (33,3*)	0,60 (0,42; 0,85); p=0,004	9 (5; 27)
	PLC	266	121 (45,5*)		
▪ Immunoterapia	DUR	264	23 (8,7*)	0,56 (0,32; 0,96); p=0,035	17 (9; 221)
	PLC	266	39 (14,7*)		
▪ Terapia celowana	DUR	264	14 (5,3*)	0,82 (0,40; 1,70); P= 0,594	-
	PLC	266	17 (6,4*)		
▪ Terapia ADC	DUR	264	1 (0,4*)	1,01 (0,06; 16,19); p= 0,996	-
	PLC	266	1 (0,4*)		
▪ Terapia eksperymentalna	DUR	264	1 (0,4*)	0,50 (0,05; 5,57); p= 0,575	-
	PLC	266	2 (0,8*)		
▪ Inne leczenie	DUR	264	3 (1,1*)	0,50 (0,12; 2,01); p= 0,328	-
	PLC	266	6 (2,3*)		
Zastosowanie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej					
▪ Chemioterapia cytotoksyczna	DUR	264	82 (31,1)	0,60 (0,42; 0,86); p=0,005	9 (6; 28)
	PLC	266	114 (42,9)		
▪ Immunoterapia	DUR	264	17 (6,4*)	0,52 (0,28; 0,97); p=0,039	20 (10; 340)
	PLC	266	31 (11,7*)		
▪ Terapia celowana	DUR	264	3 (1,1*)	0,75 (0,17; 3,40); p=0,712	-
	PLC	266	4 (1,5*)		
▪ Terapia ADC	DUR	264	1 (0,4*)	3,02 (0,12; 74,15); p= 0,499	-
	PLC	266	0 (0,0*)		
▪ Inne leczenie	DUR	264	3 (1,1*)	0,50 (0,12; 2,01); p=0,328	-
	PLC	266	6 (2,3*)		

[^]Wyniki przedstawiono na populację ITT; * Obliczone na podstawie dostępnych danych; †Pacjenci mogli otrzymać więcej niż jedną klasę terapii;

Wśród pacjentów leczonych DUR obserwowano znacząco niższe odsetki pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową ogółem w porównaniu z placebo (**36,0% vs 47,7%**). Obliczony iloraz szans zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej ogółem wynosi 0,62 (95% CI: 0,43; 0,87), a zatem szansa stosowania kolejnej terapii jest mniejsza w grupie DUR i stanowi 38% analogicznej szansy w grupie PLC.

Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 30), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów DUR zamiast PLC przez okres analizowanego *follow-up*, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej ogółem.

Do najczęściej zastosowanych kolejnych terapii przeciwnowotworowych zaliczono: chemioterapię cytotoksyczną (**33,3% vs 45,5%**) oraz immunoterapię (**8,7% vs 14,7%**). W obu przypadkach, odnotowano istotnie niższe odsetki pacjentów, u których zastosowano chemioterapię lub immunoterapię w ramach kolejnych linii leczenia w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do placebo. Obliczone przez autorów analizy ilorazy szans wynoszą odpowiednio 0,60 (95% CI: 0,42; 0,85) dla ChT oraz 0,56 (95% CI: 0,32; 0,96) dla immunoterapii. A zatem szansa stosowania ChT lub immunoterapii w ramach kolejnych linii leczenia jest niższa w grupie DUR i stanowi odpowiednio 40% lub 44% analogicznej szansy w grupie PLC. Uzyskane różnice w wielkości efektu były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Warto również podkreślić, że chemioterapia cytotoksyczna oraz immunoterapia była najczęściej stosowaną pierwszą kolejną terapią przeciwnowotworową (tj. po badanym leczeniu). Odsetki chorych, u których zastosowano chemioterapię (**31% vs 43%**) lub immunoterapię (**6,4% vs 11,7%**) w ramach następnej linii po badanym leczeniu były istotnie niższe w grupie DUR w porównaniu do grupy kontrolnej PLC. Uzyskane różnice pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznym wykazują istotność statystyczną na korzyść DUR ($p=0,005$ dla ChT oraz $p=0,039$ dla immunoterapii).

3.4. Bezpieczeństwo

Analiza profilu bezpieczeństwa DUR względem PLC została przeprowadzona w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Przerwanie leczenia: ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*; AEs) oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia;
- Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (ang. *possibly-related to study treatment adverse events*, pTRAES): ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3-4 stopnia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *serious adverse events*, SAEs), w tym poszczególne SAEs ogółem (dowolnego stopnia);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem ogółem (ciężkie pTRAES);
- Zdarzenia niepożądane (AEs lub pTRAES) prowadzące do zgonu;
- Zdarzenia niepożądane (AEs lub pTRAES) prowadzące do: przerwania leczenia ogółem, zakończeń w dawkowaniu oraz poszczególne AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem (dowolnego stopnia);
- Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym: ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3-4 stopnia;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym: ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3-4 stopni;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem (dowolnego stopnia) $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup;

- Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*) lub popromienne zapalenie płuc (ang. *radiation pneumonitis*): ogółem (dowolnego stopnia), 3-4 stopnia oraz prowadzące do przerwania leczenia DUR lub PLC;
- Ekspozycja na badane leczenie: mediana czasu trwania leczenia, liczba przyjętych cykli leczenia, mediana względnej intensywności dawki.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę badanych leków), tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ($N_{DUR}=262^1$ vs $N_{PLC}=265$).

Należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, pierwszorzędnym podejściem we wnioskowaniu statystycznym wg *Cochrane Handbook* jest populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie *safety population*. W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie (ang. *adverse events*), które wystąpiły po pierwszej dawce badanego leczenia, lub zdarzenia niepożądane przed leczeniem, których nasilenie wzrosło po pierwszej dawce badanego leczenia, do 90 dni po ostatniej dawce badanego leczenia lub do rozpoczęcia pierwszej kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze). Ponadto przedstawiono również zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako potencjalnie związane z badanym leczeniem (ang. *possibly-related to study treatment adverse events*, TRAEs). Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.2.1).

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.03.

W publikacji *Cheng 2024* przedstawiono wyniki badania ADRIATIC dot. bezpieczeństwa dla porównania DUR vs PLC z medianą okresu obserwacji dla OS wynoszącą 37,2 miesiące (dla pacjentów cenzurowanych). Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono z datą odcięcia danych (ang. *data-cut-off*, DCO) na 15 stycznia 2024 r. [25]. Średni czas trwania leczenia wynosił 54,48 tyg. w grupie DUR oraz 48,9 tyg. w grupie PLC [32].

3.4.1. Przerwanie leczenia ogółem

W badaniu ADRIATIC przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy przerwali leczenie: ogółem, z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych. Niniejszy punkt końcowy oceniono u pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku ($N=263$ w DUR oraz $N=265$ w PLC).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

¹ Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*

Tabela 18. Przerwanie leczenia: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Przerwanie leczenia ogółem:	DUR	263	175 (66,5)	0,71 (0,49; 1,04); p= 0,078	-
	PLC	265	195 (73,6)		
▪ Z powodu progresji choroby	DUR	263	121 (46,0)	0,61 (0,44; 0,87); p= 0,005	NNT: 9 (5; 28)
	PLC	265	154 (58,1)		
▪ Z powodu AEs	DUR	263	43 (16,3)	1,59 (0,96; 2,64); p= 0,072	-
	PLC	265	29 (10,9)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość występowania przerwania leczenia ogółem była niższa w grupie ocenianej interwencji (**66,5%**) w porównaniu z grupą kontrolną (**73,6%**). Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 0,71 (95% CI: 0,49; 1,04) i jest korzystny dla pacjentów leczonych DUR, nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,078).

Głównymi przyczynami przerwania leczenia była: progresja choroby (**46% vs 58%**) oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych (**16,3% vs 10,9%**).

Pacjenci stosujący durwalumab istotnie rzadziej przerywali leczenie z powodu progresji choroby w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC. Obliczony iloraz szans wystąpienia przerywania leczenia z powodu progresji wynosi 0,61 (95% CI: 0,44; 0,87), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych DUR jest niższa i stanowi 61% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ocenianą interwencją (p=0,005). Obliczony parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 28), co oznacza, iż podając 9 pacjentom DUR zamiast PLC, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu progresji choroby.

Natomiast iloraz szans dla przerwania leczenia z powodu AEs wynosi 1,59 (95%CI: 0,96; 2,64) i jest nieistotny statystycznie (p=0,072), świadcząc o braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (DUR vs PLC).

3.4.2. Zdarzenia niepożądane (AEs)

We włączonym badaniu ADRIATIC analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*): AEs ogółem (dowolnego stopnia) oraz AEs w stopniu 3 lub 4 wg NCI-CTCAE. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3 -4 stopnia: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	DUR	262†	247 (94,3)	2,18 (1,15; 4,14); p= 0,017	17 (10; 89)
	PLC	265	234 (88,3)		
Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia^	DUR	262†	64 (24,4)	1,02 (0,68; 1,51); p= 0,941	-
	PLC	265	64 (24,2)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*; ^Przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane o maksymalnym stopniu nasilenia 3. lub 4.

Zastosowanie DUR w porównaniu z PLC związane było z istotnie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (**94,3% vs 88,3%**). Obliczony iloraz szans wynosi 2,18 (95% CI: 1,15; 4,14) i jest istotny statystycznie ($p=0,017$) na korzyść grupy kontrolnej. A zatem szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (dowolnego stopnia nasilenia) wśród pacjentów leczonych DUR jest 2,18 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych PLC.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia (**24,4% vs 24,2%**). Obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej (OR=1,02; 95% CI: 0,68; 1,51), świadcząc o braku różnic pomiędzy DUR i PLC ($p=0,941$).

3.4.3. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (pTRAEs)

Autorzy badania ADRIATIC analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem (ang. *possibly-related to study treatment adverse events*, pTRAEs): ogółem (wszystkie stopnie) oraz 3-4 stopnia nasilenia. pTRAEs obejmują zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako potencjalnie związane z badanym leczeniem. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowe	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
pTRAEs ogółem	DUR	262‡	176 (67,2)	2,16 (1,52; 3,07); p<0,001	6 (4; 10)
	PLC	265	129 (48,7)		
pTRAEs 3 lub 4 stopnia^	DUR	262‡	23 (8,8)	1,50 (0,77; 2,90); p=0,232	-
	PLC	265	16 (6,0)		

†pTRAEs obejmują zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako potencjalnie związane z badanym leczeniem; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*; ^Przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane o maksymalnym stopniu nasilenia 3 lub 4.

W oparciu o powyższe dane można stwierdzić, że istotnie częściej w grupie chorych leczonych DUR w porównaniu z PLC odnotowano zdarzenia niepożądane, które badacz uznał za potencjalnie związane z badaną interwencją (**67,2% vs 48,7%; p=0,009**). Obliczony iloraz szans dla 37,2 mies. *follow-up* wynosi 2,16 (95% CI: 1,52; 3,07), wskazując istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem 3. lub 4. stopnia były podobne w obu grupach (**8,8% vs 6,0%**). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (OR=1,50; 95% CI: 0,77; 2,90; $p=0,232$).

W poniższej tabeli przedstawiono również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z badanym leczeniem (pTRAEs):

- pTRAEs ogółem (dowolnego stopnia nasilenie) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup;
- pTRAEs o maksymalnym stopniu nasilenia 3. lub 4. występujące u ≥ 2 pacjentów w którejkolwiek z grup.

Wśród osób stosujących DUR odnotowano istotnie statystycznie **wyższą** względem osób leczonych PLC częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem (dowolnego stopnia). Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść PLC:

- **Niedoczynność tarczycy** (dowolnego stopnia): **14,9% vs 3,4%**; OR=4,97 (95% CI: 2,36; 10,50); $p<0,001$;
- **Nadczynność tarczycy** (dowolnego stopnia): **8,8% vs 1,5%**; OR = 6,28 (95% CI: 2,14; 18,42); $p<0,001$;
- **Choroba płuc o podłożu immunologicznym** (dowolnego stopnia): 3,1% vs 0,0%; OR = 17,63 (95% CI: 1,02; 304,70); $p=0,048$.

Przy czym należy podkreślić, że w obu porównywanych grupach (DUR i PLC) nie odnotowano wystąpienia w stopniu 3 lub 4 zarówno niedoczynności tarczycy (0%), jak i nadczynności tarczycy (0%), a choroba płuc o podłożu immunologicznym została zareportowana jedynie u 2 pacjentów z grupy DUR.

W przypadku pozostałych pTRAEs ogółem (dowolnego stopnia) oraz analizowanych poniżej pTRAEs stopnia 3 lub 4, obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie, wskazując na brak znamiennych różnic pomiędzy DUR i PLC. Szczegółowe dane wraz z obliczonymi parametrami OR przedstawiono poniżej.

Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – analiza efektywności klinicznej

Tabela 21. Poszczególne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (pTRAES); safety population†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy, n (%)	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC			DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
pTRAES ogółem (dowolnego stopnia) występujące u ≥5% pts.										
pTRAES 3-4 stopnia^ występujące u ≥2 pts.										
Niedoczynność tarczycy	39 (14,9)	9 (3,4)	4,97 (2,36; 10,50)	9 (7; 15)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Świąd	25 (9,5)	14 (5,3)	1,89 (0,96; 3,73)	-	0,065	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zapalenie płuc	24 (9,2)	14 (5,3)	1,81 (0,91; 3,58)	-	0,089	3 (1,1)	2 (0,8)	1,52 (0,25; 9,19)	-	0,166
Nadczynność tarczycy	23 (8,8)	4 (1,5)	6,28 (2,14; 18,42)	14 (9; 28)	<0,001	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zmniejszony apetyt	22 (8,4)	14 (5,3)	1,64 (0,82; 3,29)	-	0,160	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zmęczenie	21 (8,0)	16 (6,0)	1,36 (0,69; 2,66)	-	0,376	0 (0,0)	2 (0,8)	0,20 (0,01; 4,20)	-	0,300
Wysypka	21 (8,0)	12 (4,5)	1,84 (0,88; 3,82)	-	0,103	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	13 (5,0)	10 (3,8)	1,33 (0,57; 3,09)	-	0,506	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Astenia	13 (5,0)	7 (2,6)	1,92 (0,76; 4,90)	-	0,170	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Biegunka	13 (5,0)	6 (2,3)	2,25 (0,84; 6,02)	-	0,105	2 (0,8)	0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295
Popromienne zapalenie płuc	9 (3,4)	10 (3,8)	0,91 (0,36; 2,27)	-	0,835	2 (0,8)	2 (0,8)	1,01 (0,14; 7,24)	-	0,991
Choroba płuc o podłożu immunologicznym	8 (3,1)	0 (0,0)	17,63 (1,02; 304,70)	33 (17; 102)	0,048	2 (0,8)	0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295
Zwiększona aktywność lipazy	7 (2,7)	5 (1,9)	1,43 (0,45; 4,56)	-	0,548	4 (1,5)	3 (1,1)	1,35 (0,30; 6,11)		0,693
Zwiększona aktywność amylazy	6 (2,3)	1 (0,4)	6,19 (0,74; 51,76)	-	0,093	2 (0,8)	0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ‡Zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako potencjalnie związane z badanym leczeniem; †Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach safety population; *Przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane o maksymalnym stopniu 3 lub 4.

3.4.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu ADRIATIC analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *serious adverse events*, SAEs), zdefiniowane jako jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane (bez względu na przyczynę), w tym zdarzenia niepożądane zakończone zgonem.

Szczegółowe dane dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych SAEs (obserwowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Ciężkie zdarzenia niepożądane: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Ciężkie AEs ogółem	DUR	262‡	78 (29,8)	1,33 (0,90; 1,96); p= 0,147	-
	PLC	265	64 (24,2)		
Poszczególne SAEs występujące u ≥1% pacjentów w którejkolwiek z grup					
▪ Popromienne zapalenie płuc	DUR	262‡	13 (5,0)	1,92 (0,76; 4,90); p= 0,170	-
	PLC	265	7 (2,6)		
▪ Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	DUR	262‡	12 (4,6)	1,22 (0,52; 2,88); p= 0,644	-
	PLC	265	10 (3,8)		
▪ Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	DUR	262‡	8 (3,1)	1,36 (0,47; 3,97); p= 0,575	-
	PLC	265	6 (2,3)		
▪ Śródmiąższowa choroba płuc	DUR	262‡	6 (2,3)	13,37 (0,76; 236,85); p= 0,077	-
	PLC	265	0 (0,0)		
▪ Choroba płuc o podłożu immunologicznym	DUR	262‡	4 (1,5)	9,19 (0,50; 170,22); p=0,137	-
	PLC	265	0 (0,0)		
▪ Bakteryjne zapalenie płuc	DUR	262‡	3 (1,1)	7,12 (0,37; 137,45)' p=0,194	-
	PLC	265	0 (0,0)		
▪ Przewlekła obturacyjna choroba płuc	DUR	262‡	1 (0,4)	0,25 (0,03; 2,25); p=0,216	-
	PLC	265	4 (1,5)		
▪ Astenia	DUR	262‡	0 (0,0)	0,14 (0,01; 2,78); p= 0,198	-
	PLC	265	3 (1,1)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*;

W analizowanej populacji pacjentów otrzymujących leczenie konsolidujące durwalumabem obserwowano numerycznie wyższą (29,8%) niż w grupie kontrolnej częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

(24,2%). Większość odnotowanych SAEs w obu grupach leczenia została oceniona przez badacza jako niezwiązana z badanym leczeniem. Pomiedzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnych statystycznie (OR=1,33; 95% CI: 0,90; 1,96; p= 0,147) różnic w szansie wystąpienia SAEs ogółem podczas omawianego okresu obserwacji (*interim analysis*).

Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono wystąpienie: popromiennego zapalenia płuc (5% vs 2,6%) oraz zapalenia płuc – *pneumonia* (4,6% vs 3,8%) i *pneumonitis* (3,1% vs 2,3%), przy czym ich częstość była zbliżona pomiędzy ocenianą interwencją a grupą PLC. Obliczone dla niniejszego punktu końcowego ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

3.4.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

Szczegółowe dane dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (tj. jakiegokolwiek SAEs bez względu na przyczynę, włącznie ze zgonem), które w ocenie badacza zostały uznane za potencjalnie związane z badanym leczeniem przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Ciężkie pTRAes ogółem	DUR	262‡	32 (12,2)	2,03 (1,10; 3,75); p= 0,024	18 (10; 123)
	PLC	265	17 (6,4)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 15.01.2024) w grupie pacjentów leczonych DUR istotnie częściej (12,2%) raportowano występowanie SAEs potencjalnie związanych z leczeniem ogółem w porównaniu z grupą PLC (6,4%).

Obliczony iloraz szans dla SAEs potencjalnie związanych z leczeniem ogółem wynosi 2,03 (95% CI: 1,10; 3,75), i jest istotny statystycznie (p<0,024). Parametr NNH wynosi 18 (95% CI: 10; 123), co oznacza, iż lecząc 18 pacjentów DUR zamiast PLC podczas analizowanego okresu leczenia (mFU: 37,2 mies.) należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego działania niepożądanego (tj. SAEs potencjalnie związanego z badanym leczeniem).

3.4.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu ADRIATIC przedstawiono również wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (ang. *adverse event with outcome of death*). Analizowano zarówno zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, jak i zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (pTRAes) prowadzące do zgonu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane (AEs, pTRAEs) prowadzące do zgonu: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowe	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
AEs prowadzące do zgonu ogółem	DUR	262‡	7 (2,7)	1,43 (0,45; 4,56); p= 0,548	-
	PLC	265	5 (1,9)		
pTRAEs prowadzące do zgonu	DUR	262‡	2 (0,8)	5,06 (0,24; 105,22); p=0,295	-
	PLC	265	0 (0,0)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*;

Podczas omawianej analizy okresowej (DCO: 15.01.2024 r.) obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (2,7% vs 1,9%). Jedynie w grupie ocenianej interwencji (0,8% vs 0%) u 2 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane mające potencjalny związek z badanym leczeniem, które zakończyły się zgonem. Obliczone ilorazy szans w obu przypadkach nie wykazują znamienności statystycznej (p=0,548 dla AEs prowadzących do zgonu oraz p=0,295 dla pTRAEs prowadzących do zgonu).

Autorzy badania ADRIATIC wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi, które zakończyły się zgonem w grupie durwalumabu były: zapalenie płuc (2 pacjentów), bakteryjne zapalenie płuc (2 pacjentów), encefalopatia (1 pacjent), niewydolność serca (1 pacjent) oraz zapalenie płuc (1 pacjent); encefalopatia i zapalenia płuc zostały uznane przez badacza za potencjalnie związane z durwalumabem. Zdarzeniami niepożądanymi ze skutkiem śmiertelnym w grupie placebo były: zapalenie płuc (2 pacjentów) oraz COVID-19 (1 pacjent), sepsa (1 pacjent) i rak płaskonabłonkowy podgłośniaowej (dolnej) części gardła (1 pacjent).

3.4.7. AEs prowadzące do przerwania leczenia lub zakłóceń w dawkowaniu

We włączonym badaniu ADRIATIC przedstawiono dane dotyczące częstości występowania:

- Zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia ogółem;
- Zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem (pTRAEs) prowadzących do przerwania leczenia ogółem;
- Zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakłóceń w dawkowaniu ogółem;
- Najczęściej występujących AEs prowadzących do przerwania leczenia występujących u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z analizowanych grup.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. AEs prowadzące do przerwania leczenia lub zakończeń w dawkowaniu: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem	DUR	262‡	43 (16,4)	1,66 (1,00; 2,77); p= 0,051	-
	PLC	265	28 (10,6)		
pTRAEs do przerwania leczenia ogółem	DUR	262‡	30 (11,5)	2,16 (1,13; 4,11); p= 0,020	18 (10; 101)
	PLC	265	15 (5,7)		
AEs prowadzące do zakończeń w dawkowaniu ogółem	DUR	262‡	91 (34,7)	1,32 (0,92; 1,91); p= 0,136	-
	PLC	265	76 (28,7)		
Poszczególne AEs prowadzące do przerwania leczenia występujące u ≥1% pacjentów w którejkolwiek z grup					
▪ Popromienne zapalenie płuc	DUR	262‡	10 (3,8)	2,06 (0,70; 6,12); p=0,192	-
	PLC	265	5 (1,9)		
▪ Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	DUR	262‡	8 (3,1)	2,75 (0,72; 10,48); p=0,138	-
	PLC	265	3 (1,1)		
▪ Choroba płuc o podłożu immunologicznym	DUR	262‡	4 (1,5)	9,19 (0,50; 170,22); p=0,137	-
	PLC	265	0 (0,0)		
▪ Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	DUR	262‡	3 (1,1)	1,52 (0,25; 9,19); p=0,646	-
	PLC	265	2 (0,8)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*; ^Przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane o maksymalnym stopniu 3 lub 4.

Odsetki pacjentów, u których obserwowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były nieznacznie (numerycznie) wyższe w grupie ocenianej interwencji (16,4%), w porównaniu do grupy kontrolnej (10,6%). Obliczony iloraz szans wynosi 1,66 (95% CI: 1,00; 2,77) i jest nieistotny statystycznie, świadcząc o braku różnic pomiędzy DUR i PLC (p=0,051).

Wśród pacjentów leczonych DUR odnotowano natomiast istotnie wyższą względem pacjentów otrzymujących PLC częstość występowania zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia (11,5% vs 5,7%). Obliczony iloraz szans wynosi 2,16 (95% CI: 1,13; 4,11) i jest istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej (p=0,02).

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończeń w dawkowaniu ogółem (34,7% vs 28,7%; p=0,136), jak również w przypadku poszczególnych AEs prowadzących do przerwania leczenia. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia zaliczono: popromienne zapalenie płuc (3,8% vs 1,9%) oraz zapalenie płuc – *pneumonitis* (3,1% vs 1,1%).

W załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.4.1.4) przedstawiono pozostałe analizowane w badaniu ADRIATIC AEs prowadzące do przerwania leczenia.

3.4.8. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W badaniu ADRIATIC przedstawiono również dane dotyczące częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym: ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3. lub 4. stopnia nasilenia.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (z wyłączeniem reakcji związanych z infuzją, reakcji nadwrażliwości/anafilaktycznych), które są zgodne z mechanizmem zależnym od odpowiedzi immunologicznej i wymagają leczenia systemowymi kortykosteroidami, innymi lekami immunosupresyjnymi lub terapią hormonalną. AEs są wymienione w porządku malejącym według łącznej liczby zdarzeń w grupie durwalumabu. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
AEs o podłożu immunologicznym ogółem	DUR	262‡	84 (32,1)	4,16 (2,59; 6,69); p<0,001	5 (4; 7)
	PLC	265	27 (10,2)		
AEs o podłożu immunologicznym 3 lub 4 stopnia^	DUR	262‡	14 (5,3)	3,68 (1,20; 11,34); p=0,023	27 (14; 145)
	PLC	265	4 (1,5)		

†Zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (z wyłączeniem reakcji związanych z infuzją, reakcji nadwrażliwości/anafilaktycznych), które są zgodne z mechanizmem zależnym od odpowiedzi immunologicznej i wymagają leczenia systemowymi kortykosteroidami, innymi lekami immunosupresyjnymi lub terapią hormonalną. AEs są wymienione w porządku malejącym według łącznej liczby zdarzeń w grupie durwalumabu; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; †Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*; ^Przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane o maksymalnym stopniu 3 lub 4.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym odnotowano u większego odsetka pacjentów w grupie leczonej durwalumabem (32%) niż w grupie placebo (10,2%), powodowane przez endokrynopatie tarczycy i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa durwalumabu. Najczęściej były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz ustępowały po zastosowaniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia. Częstość występowania powyższych zdarzeń w stopniu 3 lub 4 była niska, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również w kontrolnej i wynosiła ≤5%.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że wśród pacjentów leczonych DUR odnotowano istotnie statystycznie **wyższą** względem osób leczonych PLC częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia:

- **AEs o podłożu immunologicznym ogółem** (dowolnego stopnia nasilenia): OR=4,16 (95% CI: 2,59; 6,69], p<0,001, NNH=5 (95% CI: 4; 7);
- **AEs o podłożu immunologicznym 3-4 stopnia nasilenia**: OR=3,68 (95% CI: 1,20; 11,34], p=0,023, NNH=27 (95% CI: 14; 145).

Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy (13,7% vs 3,4%) oraz zapaleniem płuc (11,8% vs 3,0%) to najczęściej obserwowane AEs o podłożu immunologicznym (dowolnego stopnia), których występowanie było istotnie większe w grupie DUR w porównaniu do PLC, a obliczone ilorazy szans wykazują istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej ($p < 0,001$). W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (dowolnego stopnia oraz 3-4 stopnia) obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

Warto podkreślić, że częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących w 3 lub 4 stopniu była bardzo niska (1-2%) oraz zbliżona w obu grupach. Szczegółowe dane wraz z obliczonymi parametrami EBM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (safety population)†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy, n (%)	DUR (n=262)‡		PLC (n=265)	DUR vs PLC			DUR (n=262)‡		PLC (n=265)	DUR vs PLC			
				OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*				OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*	
AEs o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia													
Zdarzenia związane z niedoczynnością tarczycy	36 (13,7)		9 (3,4)	4,53 (2,14; 9,61)	10 (7; 18)	<0,001	0 (0,0)		0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach			
Zapalenie płuc (pneumonitis)	31 (11,8)**		8 (3,0)	4,31 (1,94; 9,57)	12 (8; 23)	<0,001	5 (1,9)		2 (0,8)	2,56 (0,49; 13,31)	-	0,264	
Zapalenie skóry lub wysypka	5 (1,9)		0 (0,0)	11,27 (0,62; 203,38)	-	0,101	1 (0,4)		0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498	
Zdarzenia związane z nadczynnością tarczycy	5 (1,9)		1 (0,4)	5,14 (0,60; 44,27)	-	0,136	0 (0,0)		0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach			
Niewydolność nadnerczy	3 (1,1)		0 (0,0)	7,12 (0,37; 137,45)	-	0,194	1 (0,4)		0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498	
Zdarzenia hepatologiczne	3 (1,1)		3 (1,1)	1,01 (0,20; 5,06)	-	0,989	1 (0,4)		1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994	
Biegunka lub zapalenie okrężnicy (colitis)	2 (0,8)		5 (1,9)	0,40 (0,08; 2,08)	-	0,276	2 (0,8)		0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295	
Zdarzenia dotyczące trzustki	2 (0,8)		0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295	2 (0,8)		0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295	
Zapalenie tarczycy	2 (0,8)		0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295	0 (0,0)		0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach			
Zapalenie przysadki mózgowej	1 (0,4)		0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498	1 (0,4)		0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498	
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,4)		1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994	0 (0,0)		1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503	
Cukrzyca typu I	1 (0,4)		0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498	1 (0,4)		0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498	
Inne rzadkie lub niespecyficzne AEs	3 (1,1)		1 (0,4)	3,06 (0,32; 29,59)	-	0,334	0 (0,0)		0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach			

‡Zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (z wyłączeniem reakcji związanych z infuzją, reakcji nadwrażliwości/anafilaktycznych), które są zgodne z mechanizmem zależnym od odpowiedzi immunologicznej; i wymagają leczenia systemowymi kortykosteroidami, innymi lekami immunosupresyjnymi lub terapią hormonalną. AEs są wymienione w porządku malejącym według łącznej liczby zdarzeń w grupie durwalumabu; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; †Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumabu plus tremelimumab w ramach *safety population*; **Zawiera jedno zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym w stopniu 5 (*pneumonitis*); *Przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane o maksymalnym stopniu nasilenia 3. lub 4.

3.4.9. Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy włączonego badania ADRIATIC analizowali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ogółem (dowolnego stopnia nasilenia).

Dla rozpatrywanego okresu obserwacji (*interim analysis*) przedstawiono najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia zdefiniowane jako występujące $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs dowolnego stopnia)†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy, n (%)	DUR (n=262)†	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Popromienne zapalenie płuc	60 (22,9)	62 (23,4)	0,97 (0,65; 1,46)	-	0,893
Zmniejszony apetyt	44 (16,8)	34 (12,8)	1,37 (0,84; 2,23)	-	0,201
Niedoczynność tarczycy	42 (16,0)	10 (3,8)	4,87 (2,39; 9,93)	9 (6; 14)	<0,001
Kaszel	40 (15,3)	32 (12,1)	1,31 (0,80; 2,16)	-	0,287
Świąd	34 (13,0)	19 (7,2)	1,93 (1,07; 3,48)	18 (10; 155)	0,029
Nudności	33 (12,6)	29 (10,9)	1,17 (0,69; 1,99)	-	0,556
Zawroty głowy	32 (12,2)	20 (7,5)	1,70 (0,95; 3,07)	-	0,075
Zmęczenie	32 (12,2)	34 (12,8)	0,95 (0,56; 1,58)	-	0,831
Biegunka	29 (11,1)	22 (8,3)	1,37 (0,77; 2,46)	-	0,284
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	29 (11,1)	20 (7,5)	1,52 (0,84; 2,77)	-	0,166
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	28 (10,7)	16 (6,0)	1,86 (0,98; 3,53)	-	0,057
Wysypka	28 (10,7)	16 (6,0)	1,86 (0,98; 3,53)	-	0,057
Zaparcia	27 (10,3)	26 (9,8)	1,06 (0,60; 1,86)	-	0,850
Nadczynność tarczycy	27 (10,3)	4 (1,5)	7,50 (2,58; 21,74)	12 (8; 21)	<0,001
Ból głowy	24 (9,2)	35 (13,2)	0,66 (0,38; 1,15)	-	0,143
Anemia (niedokrwistość)	23 (8,8)	16 (6,0)	1,50 (0,77; 2,90)	-	0,232
Ból stawów	18 (6,9)	29 (10,9)	0,60 (0,32; 1,11)	-	0,104
Hiperglikemia	11 (4,2)	10 (3,8)	1,12 (0,47; 2,68)	-	0,803
Nadciśnienie	9 (3,4)	4 (1,5)	2,32 (0,71; 7,63)	-	0,166
Zwiększona aktywność lipazy	8 (3,1)	7 (2,6)	1,16 (0,41; 3,25)	-	0,776
Zwiększona aktywność amylazy	7 (2,7)	3 (1,1)	2,40 (0,61; 9,37)	-	0,209
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	6 (2,3)	7 (2,6)	0,86 (0,29; 2,61)	-	0,795

Punkt końcowy, n (%)	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Zatorowość płucna	6 (2,3)	4 (1,5)	1,53 (0,43; 5,48)	-	0,514

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ‡Zdefiniowane jako najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występujące $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup (DUR lub PLC).; †Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*

Wyniki analizy okresowej (DCO: 15.01.2024 r.) wskazują na istotnie statystycznie wyższą, względem osób leczonych PLC częstość występowania niedoczynności tarczycy, świądu oraz nadczynności tarczycy. Obliczone ilorazy szans są znamienne statystycznie na korzyść PLC:

- Niedoczynność tarczycy (**16,0% vs 3,8%**): OR=4,87 (95% CI: 2,39; 9,93); $p < 0,001$;
- Świąd (**13,0% vs 7,2%**): OR=1,93 (95% CI: 1,07; 3,48); $p = 0,029$;
- Nadczynność tarczycy (**10,3% vs 1,5%**): OR=7,50 (95% CI: 2,58; 21,74); $p < 0,001$.

Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia: popromiennego zapalenia płuc, zmniejszonego apetytu, kaszlu, nudności, zawrotów głowy, zmęczenia, biegunki, zapalenia płuc (pneumonia, pneumonitis), wysypki, zaparcia, bólu głowy, anemii, bólu stawów, hiperglikemii, nadciśnienia, zwiększonej aktywności lipazy oraz aktywność amylazy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz zatorowości płucnej.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu ADRIATIC należą popromienne zapalenie płuc (22,9% vs 23,4%), zmniejszony apetyt (16,8% vs 12,8%) oraz niedoczynność tarczycy (16,0% vs 3,8%). Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się przebiegiem łagodnym do umiarkowanego (stopień nasilenia 1-2).

3.4.10. Poszczególne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia

W badaniu ADRIATIC analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg NCI-CTCAE.

Poniżej przedstawiono AEs o maksymalnym stopniu nasilenia 3. lub 4. występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup (DUR lub PLC). Prezentowane poniżej wyniki dotyczą analizy okresowej (*interim analysis*) z medianą okresu obserwacji dla OS wynoszącą 37,2 mies. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Poszczególne zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy, n (%)	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Popromienne zapalenie płuc	3 (1,1)	5 (1,9)	0,60 (0,14; 2,55)	-	0,491
Zmniejszony apetyt	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Niedoczynność tarczycy	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Kaszel	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		

Punkt końcowy, n (%)	DUR (n=262)†	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Świąd	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Nudności	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zawroty głowy	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Zmęczenie	1 (0,4)	4 (1,5)	0,25 (0,03; 2,25)	-	0,216
Biegunka	5 (1,9)	0 (0,0)	11,27 (0,62; 203,38)	-	0,101
Zapalenie płuc (pneumonia)	7 (2,7)	9 (3,4)	0,78 (0,29; 2,13)	-	0,629
Zapalenie płuc (pneumonitis)	3 (1,1)	2 (0,8)	1,52 (0,25; 9,19)	-	0,646
Wysypka	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zaparcia	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Nadczynność tarczycy	0 (0,0)	0 (0,0)	Brak zdarzeń w obu grupach		
Ból głowy	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Anemia	3 (1,1)	3 (1,1)	1,01 (0,20; 5,06)	-	0,989
Ból stawów	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Hiperglikemia	3 (1,1)	0 (0,0)	7,12 (0,37; 137,45)	-	0,194
Nadciśnienie	3 (1,1)	0 (0,0)	7,12 (0,37; 137,45)	-	0,194
Zwiększona aktywność lipazy	5 (1,9)	4 (1,5)	1,27 (0,34; 4,78)	-	0,724
Zwiększona aktywność amylazy	3 (1,1)	0 (0,0)	7,12 (0,37; 137,45)	-	0,194
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1 (0,4)	4 (1,5)	0,25 (0,03; 2,25)	-	0,216
Zatorowość płucna	5 (1,9)	3 (1,1)	1,70 (0,40; 7,18)	-	0,471

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; †Zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane o maksymalnym stopniu nasilenia 3. lub 4. występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup (DUR lub PLC); ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych o maksymalnym stopniu nasilenia 3. lub 4 był bardzo niski (2-3%) oraz zbliżony w obu porównywanych grupach. W grupie DUR oraz PLC nie odnotowano następujących AEs 3 lub 4 stopnia: zmniejszony apetyt, niedoczynność tarczycy, kaszel, świąd, nudności, zawroty głowy, zaparcia oraz nadczynność tarczycy. Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

3.4.11. Zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc

Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*) lub popromienne zapalenie płuc (ang. *radiation pneumonitis*): ogółem (dowolnego stopnia), 3-4 stopnia oraz prowadzącego do przerwania leczenia DUR lub PLC).

Zapalenie płuc (*pneumonitis*) lub popromienne zapalenie płuc obejmowały zdarzenia niepożądane z preferowanymi terminami: choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (*pneumonitis*), popromienne zwłóknienie płuc i popromienne zapalenie płuc.

Tabela 30. Zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc:					
Ogółem (dowolnego stopnia)	DUR	262‡	100 (38,2)**	1,43 (0,99; 2,05); p=0,054	-
	PLC	265	80 (30,2)		
3-4 stopnia nasilenia	DUR	262‡	8 (3,1)	1,16 (0,41; 3,25); p=0,776	-
	PLC	265	7 (2,6)		
Prowadzące do przerwania leczenia DUR lub PLC	DUR	262‡	23 (8,8)	3,09 (1,36; 7,04); p=0,007	18 (10; 58)
	PLC	265	8 (3,0)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; † Obejmowały zdarzenia niepożądane z preferowanymi terminami: choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (*pneumonitis*), popromienne zwłóknienie płuc i popromienne zapalenie płuc; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*; **U jednego pacjenta z grupy DUR omawiane zdarzenie niepożądane (zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc) zakończyło się zgonem

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie występowania zapalenie płuc lub popromiennego zapalenie płuc dowolnego stopnia (p=0,054), jak również 3. lub 4. stopnia nasilenia (p=0,775). Natomiast, odsetek pacjentów, którzy przegrali badane leczenie z powodu wystąpienia omawianego złożonego punktu końcowego był istotnie większy w grupie ocenianej interwencji (8%) w porównaniu do grupy kontrolnej (3%). Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie na korzyść PLC (p=0,007).

3.4.12. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu ADRIATIC przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie tj.: mediana czasu trwania leczenia, liczba przyjętych infuzji (mediana, średnia) oraz względna intensywność dawki. Dane przedstawiono dla analizy okresowej z medianą *follow-up* (dla OS) wynoszącą 37,2 miesiąca.

Tabela 31. Ekspozycja na badane leczenie: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25, 32]

Parametr		DUR [N=262]‡	PLC [N=265]
Czasu trwania leczenia w tygodniach (zakres)	Mediana (zakres)	40,4 (4; 108)	35,9 (4; 108)
	Średnia (SD) [32]	54,48 (40,087)	48,99 (38,256)
Liczby przyjętych infuzji	Mediana (zakres)	9 (1; 26)	9 (1; 26)
	Średnia (SD)	12,9 (9,6)	11,8 (9,2)
Mediana względnej intensywności dawki (RDI), % (zakres)		100 (66,7; 200,0)	100,0 (61,5; 200,0)

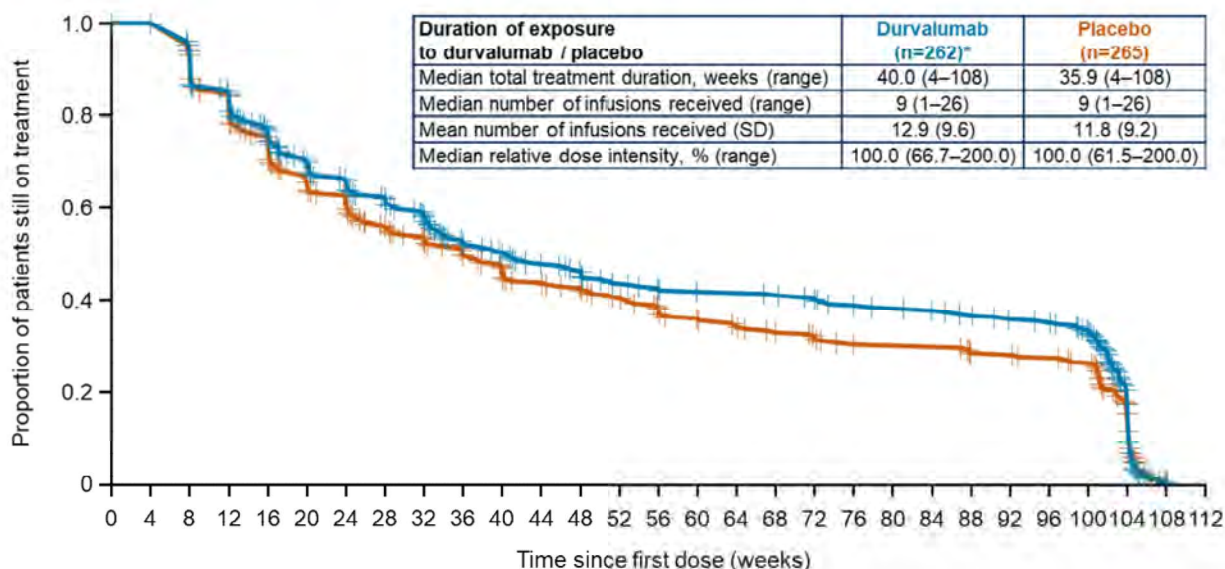
RDI (ang. *relative dose intensity*) – względna intensywność dawki; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*

Mediana czasu trwania leczenia była dłuższa w grupie pacjentów leczonych DUR (40,4 tyg.) względem grupy kontrolnej PLC (35,9 tyg.). W związku z powyższym można wnioskować, iż zastosowanie terapii konsolidującej DUR jest skuteczną terapią przekładającą się m.in. na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, jak również czasu do progresji choroby względem PLC (dłuższy czas trwania leczenia odzwierciedla dłuższą kontrolę choroby – 53% w DUR vs 41,8% w PLC w momencie *cut-off* kontynuowało leczenie).

Mediana liczby infuzji durwalumabu lub placebo wynosiła 9,0 (zakres: 1–26) w obu grupach, a średnia liczba infuzji wynosiła 12,9 (SD=9,6) w grupie durwalumabu vs 11,8 (SD=9,2) w grupie placebo. Mediana względnej intensywności dawki (RDI) zarówno dla durwalumabu, jak i placebo wyniósł 100%.

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono również na poniższym wykresie.

Wykres 10. Czas trwania ekspozycji na badane leczenie (*safety population*): DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]



Przypisy: Krzywe rozkładu pokazujące proporcje pacjentów nadal otrzymujących leczenie według czasu trwania ekspozycji. Krzyżyki wskazują czasy, w których pacjenci przegrali leczenie; *Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*

4. Ocena efektywności praktycznej

4.1. Cel

Celem niniejszego rozdziału jest uzupełnienie informacji o efektywności durwalumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, poprzez analizę danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE). Opracowanie dostarcza informacji na temat wyników leczenia w codziennych warunkach, uwzględniając różnorodność populacji pacjentów i kontekstu systemu ochrony zdrowia. Ma ono na celu ocenę rzeczywistych korzyści terapeutycznych oraz ich wpływu na wyniki zdrowotne pacjentów i obciążenia finansowe systemu opieki zdrowotnej.

4.2. Zakres oceny efektywności praktycznej

Analiza skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa badanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki dostępnych publikacji, w tym np. badań obserwacyjnych (prospektywnych lub retrospektywnych), czy danych z rejestrów, opisujących stosowanie w rzeczywistych warunkach klinicznych durwalumabu jako leczenia konsolidującego w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

W celu identyfikacji publikacji przeszukano bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library (przez Ovid). Zastosowaną strategię wyszukiwania przeprowadzono do dn. 27.03.2025 r. i zamieszczono w załączniku (rozdział 11.1). Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań oceniających efektywność praktyczną durwalumabu w analizowanym wskazaniu, co może wynikać z daty rejestracji leku we wnioskowanym wskazaniu i niewielkiego czasu jaki upłynął od rejestracji.

5. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

5.1. Cel

W celu przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa durwalumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, przeprowadzono dodatkową, poszerzoną ocenę bezpieczeństwa. Ma ona na celu umożliwienie decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu Imfinzi poprzez identyfikację najczęściej występujących działań niepożądanych, w tym ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*) oraz rzadkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki zdrowotnej z perspektywy płatnika.

5.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych, w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Imfinzi oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* [37],
- *Food and Drug Administration* [38],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [39],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* [40], oraz baza *Vigiaccess* [42],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) [41].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 27.03.2025 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego Imfinzi.

5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W ChPL [5] przedstawiono ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Imfinzi stosowanego w monoterapii, która opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 4 642 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt Imfinzi podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie.

Na podstawie ChPL Imfinzi [5] najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,1%), biegunka (15,1%), wysypka 16 (15,0%), ból stawów (12,4%), gorączka (12,5%), ból brzucha (11,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (11,8%), świąd (11,1%) oraz niedoczynność tarczycy (11,6%).

Najczęstszymi (>2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) było zapalenie płuc (3,4%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,5%).

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były zapalenie pęcherzyków płucnych (1,1%) i zapalenie płuc (0,8%).

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,1% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,3%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,0%).

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 ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości

W poniższej tabeli przedstawiono profil bezpieczeństwa leku Imfinzi stosowanego w monoterapii według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z ChPL.

Tabela 32. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w monoterapii na podstawie ChPL [43]

Klasyfikacja układów i narządów, częstość występowania zdarzeń	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
Często	Zapalenie płuc ^{b,c} , grypa, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej ^d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym ^e
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^k
Często	Nadczynność tarczycy ^l
Niezbyt często	Zapalenie tarczycy ^m , niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, cukrzyca typu 1
Rzadko	Moczówka prosta
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Miastenia, zapalenie mózgu ^{n,p}
Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Nieznana	Zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego ^q

Klasyfikacja układów i narządów, częstość występowania zdarzeń	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel/kaszel mokry
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^{c,t} , dysfonia
Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha ^u
Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego ^{c,w} , zapalenie trzustki ^x
Rzadko	Celiakia ^q
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zapalenie wątroby ^{c,z} , zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej ^{c,y}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka ^{aa} , świąd
Często	Nocne poty
Niezbyt często	Zapalenie skóry, łuszczyca, pemfigoid ^{cc}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Artralgia
Często	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni ^{dd} , zapalenie stawów o podłożu immunologicznym ^{ee}
Rzadko	Zapalenie wielomięśniowe ^{ff} , polimialgia reumatyczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek ^{hh} , niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Obrzęk tkanek obwodowych ⁱⁱ
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Reakcja związana z infuzją ^{kk}

Częstość występowania działań niepożądanych może nie być w pełni przypisywana samemu durvalumabowi, ale może na nią wpływać także choroba podstawowa lub inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu skojarzonym (nie dotyczy mionoterapii).

^a obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okotomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie *Legionella*.

- ^c obejmuje przypadki śmiertelne.
- ^d obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba. e obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
- ^k obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.
- ^l obejmuje nadczynność tarczycy, chorobę Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.
- ^m obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.
- ^p obejmuje zapalenie mózgu, autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym i niezakaźne zapalenie mózgu.
- ^q zdarzenia zgłaszano na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.
- ^r obejmuje zapalenie płuc i chorobę płuc o podłożu immunologicznym.
- ^u obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
- ^w obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego, zapalenie jelita grubego i cienkiego o podłożu immunologicznym oraz zapalenie odbytnicy.
- ^x obejmuje zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki i zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym.
- ^y obejmuje zwiększoną aktywność transaminazy alaninowej, zwiększoną aktywność transaminazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.
- ^z obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym i cytologię wątrobową.
- ^{aa} obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.
- ^{cc} obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.
- ^{dd} obejmuje zapalenie mięśni i rhabdomyolizę.
- ^{ee} obejmuje autoimmunologiczne zapalenie stawów, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, poliartrytyzm i reumatoidalne zapalenie stawów.
- ^{ff} zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego produktem IMFINZI w trwającym sponzorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych.
- ^{hh} obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym. ii obejmuje uczucie zmęczenia i astenię.
- ^{jj} obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.
- ^{kk} obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

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 4 642 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych PACIFIC, HIMALAYA i **ADRIATIC** (kluczowe badanie dla wnioskowanego wskazania) 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 w ChPL, jeśli odnotowano klinicznie istotne różnice w porównaniu z monoterapią produktem Imfinzi.

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w ChPL (punkt 4.2 i 4.4) oraz APD [6]. Poniżej przedstawiono jedynie dane odnoszące się do monoterapii durwalumabem (głównie w zakresie wnioskowanego wskazania).

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi w monoterapii (n=4 642, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło

u 147 (3,2%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 37 (0,8%) pacjentów, w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5. u 10 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 56 dni (zakres: 1-308 dni). Stu czternastu spośród 147 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 4 26 pacjentów przyjmowało ponadto inne leki immunosupresyjne, w tym infliksymab i cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi odstawiono u 60 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 85 pacjentów.

W badaniu klinicznym ADRIATIC u pacjentów z ograniczonym DRP (n=262 w grupie otrzymującej produkt Imfinzi i n=265 w grupie otrzymującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 31 (11,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi i u 8 (3,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 5 (1,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi w porównaniu z 1 (0,4%) pacjentem w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5. (śmiertelne) u 1 (0,4%) pacjenta w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia w grupie leczonej produktem leczniczym Imfinzi wyniosła 55 dni (zakres: 1-375 dni) w porównaniu z 65,5 dnia (zakres: 24-124 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 25 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent przyjmował także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 7 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 18 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Imfinzi w porównaniu z 3 pacjentami w grupie przyjmującej placebo.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 120 (2,6%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 70 (1,5%) pacjentów, w stopniu 4. u 9 (0,2%) pacjentów i w stopniu 5. (śmiertelne) u 6 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 36 dni (zakres: 1-644 dni). Dziewięćdziesięciu czterech spośród 120 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów było także leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem. Produkt leczniczy Imfinzi odstawiono u 30 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 56 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 79 (1,7%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 15 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 72 dni (zakres: 1-920 dni). Pięćdziesięciu pięciu spośród 79 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Pięciu pacjentów było ponadto leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym infliksymabem i mykofenolanem. Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi odstawiono u 15 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 54 pacjentów.

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 384 (8,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 7 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 90,5 dnia (zakres 1- 951 dni). 379 spośród 384 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą i 7 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. U jednego pacjenta przerwano stosowanie produktu leczniczego Imfinzi z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 79 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 76 (1,6%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-253 dni). Siedemdziesięciu jeden spośród 76 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propyltiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 15 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 z 15 pacjentów otrzymywało leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden 29 pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego Imfinzi z powodu nadczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 62 pacjentów. U trzydziestu jeden pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 21 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 57 dni (zakres: 14 - 217 dni). Spośród 21 pacjentów, 18 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą i 3 pacjentów otrzymywało 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. Ustąpienie objawów miało miejsce u 8 pacjentów. U pięciu pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

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 24 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 8 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 157 dni (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 24 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o 30 działaniu ogólnoustrojowym; 8 spośród 24 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U jednego pacjenta przerwano stosowanie produktu leczniczego Imfinzi z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 6 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 wystąpiła u 5 (0,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 3 (0,1%) pacjentów, a stopnia 4. – u 1 (< 0,1%) pacjenta. Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni (zakres:

29-631 dni). Wszystkich pięciu pacjentów wymagało insulinoterapii. Leczenie produktem Imfinzi definitywnie zakończono u jednego pacjenta. Jeden pacjent powrócił do zdrowia i jeden pacjent powrócił do zdrowia z powikłaniami.

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 6 (0,1%) pacjentów, w tym w 3. stopniu nasilenia u 5 (0,1%) pacjentów. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 85 dni (zakres: 44-225 dni). Trzech pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), trzech pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego Imfinzi z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym, a ustąpienie objawów miało miejsce u 1 pacjenta.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 17 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 4 (0,1%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 84 dni (zakres: 4-393 dni). Dwunastu 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 7 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 8 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 74 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 20 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 56 dni (zakres: 4-600 dni). Trzydziestu siedmiu spośród 74 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zakończono u 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 46 pacjentów.

Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 70 (1,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 6 (0,1%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4. lub 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: 3,7% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 5,7% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,9% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 4,8% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 8,2% 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%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej \geq DGN do dowolnego stopnia nasilenia $<$ DGN wyniósł 18,2.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia durwalumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Immunogenność

Ocena immunogenności produktu leczniczego Imfinzi stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 3 069 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 84 pacjentów (2,7%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADAs wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (16/3 069) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamionnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiająca ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. W badaniach PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1 i HIMALAYA dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Polska Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C; PL-02 222 Warszawa (tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309); <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

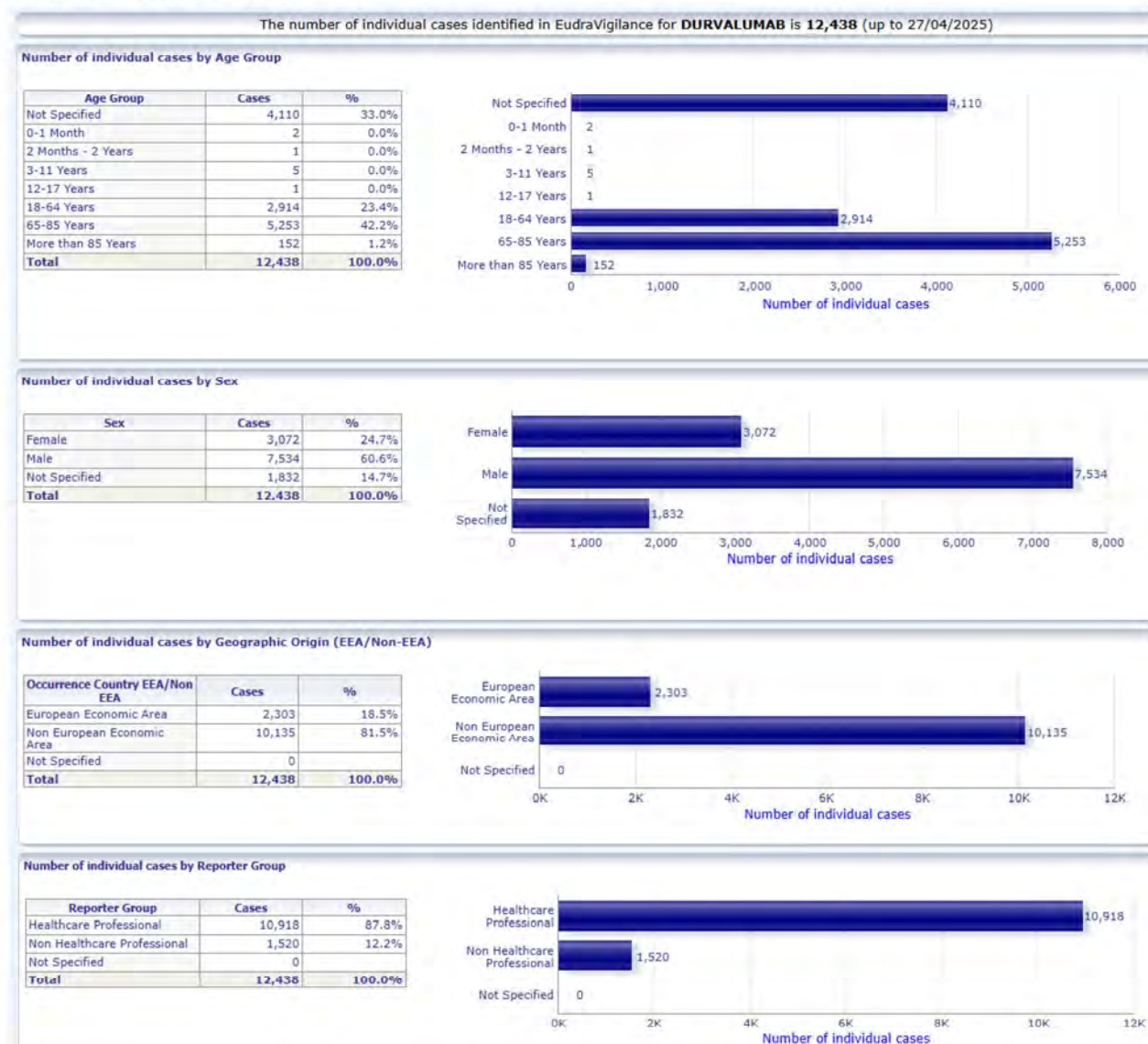
5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPL, MHRA, WHO-UMC

Europejska Agencja Leków (EMA)

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania durwalumabu (innych niż ujętych w aktualnej ChPL).

Poniżej przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA.

Wykres 11. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab wg bazy EudraVigilance [44]



Zidentyfikowano łącznie 12 438 zgłoszeń (aktualność danych na stronie EudraVigilance: 27.04.2025) dotyczących durwalumabu, głównie pochodzących z krajów nienależących do europejskiego obszaru gospodarczego (81,5%) oraz zareportowanych przez osoby wykonujące zawody medyczne (87,8%) [44].

Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów stosujących durwalumab we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym durwalumab stosowany jako monoterapia lub terapia skojarzona); aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze dziesięć innych zarejestrowanych wskazań do stosowania, oprócz ograniczonej postaci DRP (tj. niedrobnokomórkowy rak płuca: 3 wskazania; rozległy drobnokomórkowy rak płuca: 1 wskazanie; rak dróg żółciowych: 1 wskazanie; rak wątrobowokomórkowy: 2 wskazania; rak endometrium: 2 wskazania).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4 262 zgłoszeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1 715 zgłoszeń) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1 642 zgłoszeń) [44].

Tabela 33. Liczba zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab na podstawie EudraVigilance [44]; data dostępu: 30.04.2025 r.

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń		
	Zaraportowane przez osoby wykonujące zawody medyczne	Zaraportowane przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 067	44	1 111
Zaburzenia serca	509	67	576
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	17	2	19
Zaburzenia uszu/błędniaka	28	5	33
Zaburzenia endokrynologiczne	849	52	901
Choroby oczu	102	26	128
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 504	138	1 642
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 397	318	1,715
Zaburzenia wątroby	816	61	877
Zaburzenia układu immunologicznego	211	16	227
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 070	210	1 280
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1 229	102	1 331
Badania laboratoryjne	1 112	163	1 275
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	500	58	558
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	529	70	599
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 244	295	1 539
Zaburzenia układu nerwowego	697	137	834
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	7	2	9
Zaburzenia psychiczne	86	43	129
Zaburzenia nerek i układu moczowego	399	48	447
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	17	4	21
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 658	604	4 262
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	905	61	966
Okoliczności społeczne	8	10	18
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	10	3	13
Zaburzenia naczyniowe	198	44	242
Całkowita liczba zgłoszeń	10 918	1 520	12 438

Amerykańska Agencja Leków (FDA)

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA [38], nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi z wyjątkiem raportów *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS). Są to okresowe sprawozdania dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych.

Zidentyfikowano łącznie 15 127 zgłoszeń (aktualność danych na stronie FAERS: 31.03.2025) u osób stosujących durwalumab. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (4 773 zgłoszeń) [48].

Tabela 34. Liczba zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab na podstawie bazy FAERS [48]; data dostępu: 30.04.2025 r.

Rodzaj zgłoszenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 773
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 670
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 242
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 045
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 884
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1 692
Badania laboratoryjne	1 608
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 466
Zaburzenia układu nerwowego	1 345
Zaburzenia wątroby	1 245
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 027
Zaburzenia serca	892
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	820
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	775
Zaburzenia nerek i układu moczowego	678
Zaburzenia endokrynologiczne	677
Zaburzenia naczyńiowe	529
Zaburzenia układu immunologicznego	330
Zaburzenia psychiczne	256
Choroby oczu	221
Zaburzenia uszu/błędniaka	62
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	56
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	35
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	32

Rodzaj zgłoszenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Okoliczności społeczne	31
Problemy związane z produktem	25
Ciąża, potóg i okres okołoporodowy	1
Całkowita liczba zgłoszeń	15 127

Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano żadnych aktualnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania durwalumabu (ostatni dostęp: 29.04.2025). Odnaleziono jedynie dwa komunikaty dla durwalumabu w odniesieniu do poprzecznego zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym [45] oraz artralgi [46], ale dotyczyły one zmian w ChPL, które zostały już wykonane [47]; z terminem wprowadzenia zmian: 21.01.2023 dla zapalenie rdzenia kręgowego oraz 07.04.2022 r. dla artralgi.

Centrum Monitorowania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej <https://www.vigiaccess.org/> [42], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Zidentyfikowano łącznie 15 812 zgłoszeń (aktualność danych na stronie VigiAccess: 27.04.2025) o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi), głównie z Azji (47%). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (18%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (14%). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze dziesięć innych zarejestrowanych wskazań do stosowania, oprócz ograniczonej postaci DRP (tj. NDRP: 3 wskazania; DRP: 1 wskazanie; RDŻ: 1 wskazanie; HCC: 2 wskazania; rak endometrium: 2 wskazania). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. *potential side effects*) podczas stosowania durwalumabu na podstawie bazy VigiAccess [42] – data dostępu: 30.04.2025 r.

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 120 (5%)
Zaburzenia serca	585 (2%)
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	20 (0%)
Zaburzenia uszu/błędniaka	49 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	893 (4%)
Choroby oczu	152 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 974 (8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 304 (14%)
Zaburzenia wątroby	785 (3%)

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia układu immunologicznego	197 (1%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 390 (6%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1 545 (6%)
Badania laboratoryjne	1 481 (6%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	684 (3%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	881 (4%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 528 (6%)
Zaburzenia układu nerwowego	967 (4%)
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1 (0%)
Problemy związane z produktem	26 (0%)
Zaburzenia psychiczne	229 (1%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	433 (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	41 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 393 (18%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 193 (5%)
Okoliczności społeczne	20 (0%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	68 (0%)
Zaburzenia naczyniowe	327 (1%)
Całkowita liczba zgłoszeń	15 812

Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie MHRA nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi.

6. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- **Nie odnaleziono wyników badań obserwacyjnych** (prospektywnych lub retrospektywnych IV fazy) z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real world data*, RWD) **dla durwalumabu** stosowanego jako leczenie konsolidujące w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Brak badań RWD wynika z faktu, że produkt leczniczy Imfinzi został niedawno dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu tj. w marcu 2025 r. otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a w grudniu 2024 r. w Stanach Zjednoczonych.
- **Ocenę efektywności klinicznej DUR vs PLC przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z trwającego badania ADRIATIC.** Uwzględnione w niniejszym przeglądzie dane zostały przedstawione dla analizy okresowej (ang. *interim analysis*) z datą odcięcia określoną na dzień 15.01.2024 r. oraz medianą obserwacji dla OS wśród pacjentów ocenianych wynoszącą 37,2 miesiąca.
- W ramach analizy głównej przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji badania ADRIATIC, zgodnej z kryteriami włączenia. Nie przedstawiono dodatkowych danych zaprezentowanych w ramach analiz post-hoc oraz nie wnioskowano w oparciu o wyniki analizy w podgrupach ze względu na poszczególne cechy populacji (np. rasa itp.).
- **Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych** (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnaleziono abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.

7. Dyskusja

7.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Imfinzi (durwalumab; DUR) nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwia identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej.

W celu zidentyfikowania dodatkowych do badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

W toku wyszukiwania badań wtórnych w medycznych bazach danych zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny: *Nabipur 2025*, w którym przedstawiono aktualnie dostępne dowody naukowe odnoszące się m.in. do efektywności klinicznej durwalumabu stosowanego jako terapia konsolidująca w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii (CRT).

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie efektywności klinicznej durwalumabu względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora [6]. Komparatorem dla ocenianej interwencji jest placebo rozumiane jako aktywny nadzór/aktywna obserwacja (strategia „*watch and wait*” tj. postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano 1 poprawnie zaprojektowane, randomizowane, podwójnie zaślepięone badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy głównej – ADRIATIC (NCT03703297), oceniające efektywność kliniczną terapii konsolidującej durwalumabem (DUR) z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie wystąpiła progresja choroby po jednoczesnej chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. **Badanie ADRIATIC stanowi główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.**

W ramach systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu stosowanego jako terapia konsolidująca w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczonym DRP po uprzednio zastosowanej chemioradioterapii. Brak badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej wynika z niedawnej rejestracji leku Imfinzi we wnioskowanym wskazaniu (FDA: 04.12.2024, EMA: 17.03.2025).

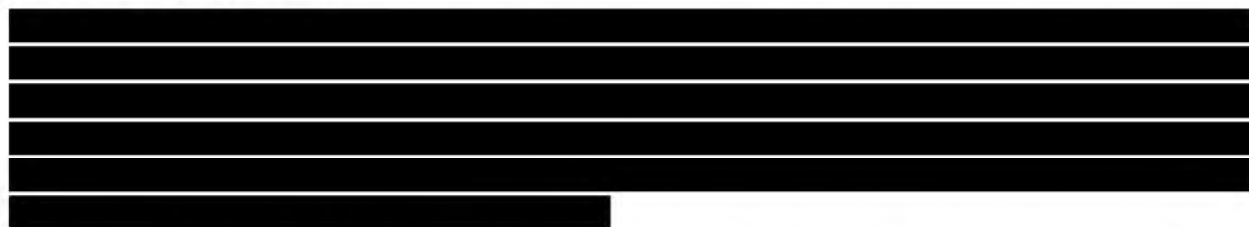
Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Center*.

7.2. Wybór komparatorów

Wybór komparatora/ów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu tj. w leczeniu chorych z ograniczoną postacią (I-III stopień) drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, **nie jest refundowana w Polsce żadna substancja czynna** [4]. **Z uwagi na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu uznano, że odpowiednim komparatorem dla durwalumabu jest placebo.**



Durwalumab stanowi jedyną opcję terapeutyczną wymienianą w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024; szczegóły patrz APD rozdział 4.1.2) jako leczenie konsolidujące u dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, statusu refundacyjnego w Polsce oraz opinii eksperta klinicznego wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji pacjentów jest placebo rozumiane jako aktywny nadzór/aktywna obserwacji (strategia „*watch and wait*”, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia).

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie placebo jako komparatora, znajdują się w APD [6].

7.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są bardzo często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszej analizy (wnioskowane wskazanie) stanowią dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (stopień I-III), u których nie doszło do progresji choroby po radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny (ze stopniem sprawności 0-1 wg WHO/ECOG) zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [16].

Wnioskowane warunki dotyczą refundacji durwalumabu jako leczenia konsolidującego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” [16]. Zleceniodawca wnioskuje o dodanie wnioskowanego wskazania dla leku Imfinzi do obowiązującego w Polsce programu lekowego B.6 [4].

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w niniejszej analizie jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Imfinzi [5] oraz kryteriami do proponowanego programu lekowego [16]. Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet medical need*) pacjentów z ograniczoną postacią DRP, którzy po zastosowaniu radykalnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczenia. **Polscy eksperci kliniczni podkreślają, że problemem i palącym wyzwaniem w leczeniu raka płuc pozostaje dostęp do nowoczesnych terapii w praktyce oraz przestrzeganie standardów klinicznych** [17, 18]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (NCCN 2025 [19], NCI 2025 [20], ASCO 2024 [21]) durwalumab jest jedyną opcją leczniczą możliwą do zastosowania po chemioradioterapii u chorych z ograniczoną postacią DRP.

Populację badania ADRIATIC stanowią osoby dorosłe (≥ 18 r.ż.) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium od I do III według 8. wydania AJCC (pacjenci w stadium I lub II musieli nie kwalifikować się do leczenia operacyjnego), u których nie doszło do progresji choroby (obecność odpowiedzi CR/PR lub stabilizacji choroby) po jednocześnie stosowanej chemioradioterapii (ukończone 4 cykle ChT zawierającej platynę i dożylny etopozyd podawane jednocześnie z RT zgodnie z lokalnymi standardami, zakończone w ciągu 1-42 dni przed randomizacją i pierwszą dawką badanego leczenia; RT musi rozpocząć się nie później niż pod koniec 2. cyklu ChT). Pacjenci ponadto musieli być w dobrym stopniu sprawności (WHO/ECOG 0-1) z oczekiwaną długością życia ≥ 12 tyg. oraz prawidłowym funkcjonowaniem narządów i szpiku. W zależności od decyzji badacza pacjenci mogli otrzymywać profilaktyczne napromienianie mózgowia po CRT.

Zatem populacja włączona do rejestracyjnego badania ADRIATIC jest zgodna z populacją wnioskowaną, zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla durwalumabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianego badania były przedstawione szczegółowo. Głównym źródłem informacji o efektywności klinicznej DUR vs PLC w docelowej populacji pacjentów jest publikacja Cheng z 2024 roku [25].

Liczebność próby w badaniu ADRIATIC była stosunkowo duża i wynosiła odpowiednio 264 pts. w DUR oraz 266 pts. w PLC. Dodatkowo, na podstawie charakterystyk osób włączonych do powyższych badań można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych (DUR vs PLC) są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Na podstawie powyższych danych można przyjąć, że populacja uwzględniona w badaniu klinicznym ADRIATIC włączonym do AKL odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Imfinzi w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Dawkowanie oraz sposób podawania durwalumabu przedstawiony w AKL w oparciu o badanie ADRIATIC (durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg co 4 tyg.) jest zgodne z zaleceniami dla leku Imfinzi

określonymi w: ChPL [5] oraz PL [16]. Leczenie DUR kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące, co jest również zgodne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania durwalumabu zawartymi w ChPL [5] oraz PL [16].

Analizowane badanie kliniczne ADRIATIC charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji – dostępne są wyniki analizy okresowej (DCO: 15.01.2024) z medianą okresu obserwacji dla OS wynoszącą 37,2 miesiące (dotyczy populacji pacjentów cenzurowanych). Zatem długość obserwacji w analizowanych eksperymentach klinicznych uznano za wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa durwalumabu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Zasadność wyboru włączonych do analizy punktów końcowych (szczegóły w APD [6]) znajduje potwierdzenie zarówno w wytycznych metodologicznych EMA z 2023 r. („*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products*”) i FDA z 2018 r. („*Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*”) dedykowanych ocenie leków przeciwnowotworowych, jak również w dokumentacji rejestracyjnej ocenianej interwencji (ChPL). Ponadto, uwzględniono również punkty końcowe będące wyznacznikiem miary efektywności leczenia zawarte w zapisach proponowanego programu lekowego [16].

W omawianym badaniu ADRIATIC oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu dla oceny skuteczności, jak również o bezpośrednim znaczeniu dla pacjentów onkologicznych – przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby (pierwszorzędowe punkty końcowe). Punkty końcowe ocenione w badaniu ADRIATIC stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie (wg kryteriów RECIST 1.1), jak również na ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych. Ponadto, biorąc pod uwagę analizowany problem decyzyjny należy podkreślić, że dla chorych stanowiących populację docelową istotne jest, aby zdarzenia niepożądane proponowanej terapii nie pogarszały jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie uwzględniono również wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13). W zidentyfikowanym badaniu klinicznym uwzględniono zatem kluczowe punkty końcowe pozwalające na ocenę nasilenia choroby, jej symptomów, wyników uzyskanych z perspektywy chorego oraz jakości życia i bezpieczeństwa terapii.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (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 umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. Wybrane i oceniane we włączonym badaniu efekty zdrowotne (OS, PFS, odpowiedź na leczenie, QoL, AEs) spełniają kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresu obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

7.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) stosowanego jako monoterapia konsolidująca w porównaniu z placebo (rozumianym jako aktywny nadzór / aktywna obserwacja, czyli strategia „*watch and wait*” polegająca na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia) w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” [16].

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 badanie typu *head-to-head* bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję (DUR) z wybranym komparatorem (PLC) w populacji dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzoną postacią ograniczoną DRP (w stadium od I do III według 8. wydania AJCC), u których nie doszło do progresji choroby po jednocześnie stosowanej chemioradioterapii, ze stanem sprawności 0-1 wg WHO/ECOG oraz oczekiwaną długością życia ≥ 12 tyg. – ADRIATIC.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne ADRIATIC to odpowiednio liczebne (264 pts. w DUR vs 266 pts. w PLC), poprawnie zaprojektowane, wieloośrodkowe (179 ośrodków na całym świecie, w tym w Polsce) prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych, przy zastosowaniu podwójnego zaślepienia (podtyp IIA wg klasyfikacji AOTMiT).

Ocena ryzyka błędu dokonana w oparciu o narzędzie RoB-2 wskazuje, że badanie ADRIATIC cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego wskazując, że jest to próba kliniczna o wysokiej wiarygodności (uzasadnienie poniżej oraz w rozdziale 12.3.1.2).

W badaniu ADRIATIC randomizacja zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo. Świadczy o tym fakt, że grupy pacjentów przydzielone do poszczególnych ramion były dobrze zbilansowane pod względem cech demograficznych i klinicznych. Zastosowano randomizację komputerową z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS ze stratyfikacją względem stadium zaawansowania choroby oraz otrzymania PCI.

Ponadto, analizowana próba kliniczna została przeprowadzona w reżimie podwójnego zaślepienia (ang. *double-blind*) obejmującego pacjentów, badaczy oraz personel ośrodka badawczego. Ryzyko błędów związane z utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) oceniono jako niskie, z uwagi na fakt, że przedstawiono informacje odnośnie do utraty pacjentów z badania z uwzględnieniem przyczyn wycofania w każdej z porównywanych grup.

Ryzyko błędów wypatrzenia wyników wynikającego ze wybiórczego raportowania danych zostało również określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. Szczegółowo przedstawiono również opis sposobu oszacowania wielkości próby. Ryzyko wystąpienia innego rodzaju błędów w badaniu włączonym do przeglądu uznano za niskie.

Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (OS, PFS) oceny skuteczności (ITT zachowana). Wnioskowanie na podstawie wyników dla

populacji ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej analizowanej próby klinicznej ADRIATIC.

7.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny – *Nabipur 2025* (szczegóły w rozdziale 2).

Wnioski płynące z wskazanego przeglądu są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie oraz potwierdzają wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa durwalumabu stosowanego jako terapia konsolidująca w leczeniu dorosłych z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po CRT. Autorzy przeglądu *Nabipur 2025* na podstawie wyników badania ADRIATIC wskazują, że stosowanie durwalumabu statystycznie istotnie redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 27% (HR=0,73) przy wydłużeniu mediany OS o 22,5 mies. (55,9 mies. vs 33,4 mies.), jak również istotnie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu względem pacjentów leczonych placebo.

8. Wnioski końcowe

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów w Polsce, a także jedną z głównych przyczyn zgonów związanych z nowotworami. Według *Europejskiego Systemu Informacji o Nowotworach (ECIS)* w Polsce w 2022 r. **współczynnik zgonów z powodu nowotworów był najwyższy spośród wszystkich krajów UE** i wyniósł 330,5/100 tys. osób (średnia dla UE: 264,3/100 tys.) [18]. **W 2023 r. koszty związane z leczeniem raka płuca wyniosły 4,76 mld zł, a prognozy na 2040 rok przewidują ich pięciokrotny wzrost.** Wysokie wskaźniki zachorowalności i śmiertelności wynikają z późnej diagnozy, ograniczonego dostępu do nowoczesnych terapii oraz niewystarczającej koordynacji opieki nad pacjentami. Ograniczenia w systemie opieki zdrowotnej powodują znaczne obciążenie finansowe zarówno dla państwa, jak i dla pacjentów. Brak kompleksowego podejścia do leczenia skutkuje wydłużeniem czasu hospitalizacji, wysokimi wskaźnikami powikłań oraz ograniczoną efektywnością terapii [18]. Wobec powyższego, rak płuca stanowi nadal jedno z największych wyzwań zdrowotnych w Polsce, zarówno pod względem obciążenia chorobą, jak i związanych z nią kosztów [22].

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) wyróżnia się na tle innych typów histologicznych specyficznymi cechami biologicznymi i klinicznymi, takimi jak szybkie tempo wzrostu guza, wczesna skłonność do przerzutów, wysoka aktywność proliferacyjna oraz pierwotna wrażliwość na chemioterapię i radioterapię [24]. Jest bardzo agresywnym nowotworem **cechującym się złym rokowaniem, uzależnionym od stopnia zaawansowania choroby**, który jest najczęściej rozpoznawany w stadium uogólnienia. U pacjentów z postacią ograniczoną **odsetek 3-letnich przeżyć wynosi zaledwie 15-25%**, a u chorych z postacią rozległą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości [24, 23].

Dorośli pacjenci z ograniczonym DRP (stopień I-III), u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii (populacja docelowa) to **grupa chorych cechująca się złym rokowaniem, która obecnie w Polsce nie ma dostępu do żadnej refundowanej opcji leczenia** [4]. Leczenia ograniczonej postaci DRP ma na celu uzyskanie trwałej remisji, a potencjalnie – wyleczenia choroby, natomiast w przypadku progresji do stadium rozległego, leczenie ma już wyłącznie charakter paliatywny. Postępowaniem stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest jedynie aktywny nadzór/aktywna obserwacja (strategia „watch and wait”, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia – placebo).

Brak dostępnych opcji leczenia powoduje, że pacjenci pozostają w stanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej. Polscy eksperci kliniczni podkreślają, że problemem i palącym wyzwaniem w leczeniu raka płuc pozostaje dostęp do nowoczesnych terapii w praktyce oraz przestrzeganie standardów klinicznych [17, 18]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (NCCN 2025 [19], NCI 2025 [20], ASCO 2024 [21]) durwalumab jest jedyną opcją leczniczą możliwą do zastosowania po chemioradioterapii u chorych z ograniczoną postacią DRP. **Terapia konsolidująca durwalumabem wnioskowanej grupy chorych stanowi zatem ważną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne społeczeństwa oraz wypełnienie istniejącej luki związanej z brakiem dostępu do skutecznego aktywnego leczenia ww. grupy chorych.**

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Imfinzi (substancja czynna: durwalumab) stosowanego w monoterapii (DUR) w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego dla durwalumabu „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” [16]. Kształt

programu lekowego był konsultowany oraz zaakceptowany przez kluczowych ekspertów klinicznych. Wybrana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Imfinzi [5]. Komparatorem dla ocenianej interwencji jest placebo rozumiane jako aktywny nadzór/aktywna obserwacja.

Zastosowanie durwalumabu we wnioskowanej populacji pacjentów jest skuteczniejszą w porównaniu z placebo opcją terapeutyczną pozwalającą na klinicznie oraz statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 22,5 mies. (56 mies. vs 33 mies.) oraz istotną redukcję ryzyka zgonu o 27%. Zastosowanie ocenianej interwencji w porównaniu z placebo umożliwia statystycznie istotne wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o 7,4 miesiące (16,6 miesiące vs 9,2 miesiące) oraz redukuje o 24% ryzyka progresji choroby lub zgonu. Ponadto DUR wykazuje dłuższą (o około 10 mies. względem PLC) utrzymującą się odpowiedź na leczenie (DOR), a także korzystniejsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby podczas kolejnej linii leczenia (PFS2) oraz niższe odsetki pacjentów, u których konieczne było zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Warto dodatkowo podkreślić, że oceniana terapia konsolidująca wiąże się z dłuższym o prawie 20 mies. czasem do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych w porównaniu z grupą placebo (37,3 mies. vs 17,6 mies.). Korzystny wpływ durwalumabu na wydłużenie czasu do progresji choroby, a tym samym zmniejszenia zastosowania terapii dalszej linii, generuje mniejsze obciążenie chorobą dla systemu opieki zdrowotnej.

Zastosowanie terapii durwalumabem we wnioskowanej populacji pacjentów pozwala na utrzymanie wyjściowego statusu jakości życia wg EORTC-QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Porównywane opcje terapeutyczne (DUR vs PLC) pozwalały pacjentom na utrzymanie zbliżonego poziomu jakości życia podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych. W żadnej z grup chorych (DUR vs PLC) nie odnotowano istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia względem wartości raportowanych na początku badania. A zatem, wnioskowana immunoterapia nie miała zatem negatywnego wpływu na funkcjonowanie pacjentów oraz nie skutkowała pogorszeniem QoL w zakresie objawów choroby.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że durwalumab jest lekiem dobrze tolerowanym, a obserwowane zdarzenia niepożądane określono jako poddające się kontroli oraz leczeniu (ang. *manageable*). Działania niepożądane produktu leczniczego Imfinzi są zgodne z oczekiwaniami w odniesieniu do tego rodzaju leku i można je uznać za możliwe do opanowania. Nie odnotowano żadnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zidentyfikowane korzyści płynące z zastosowania immunoterapii DUR obejmujące istotną redukcję śmiertelności pacjentów, przy utrzymaniu wyjściowego poziomu jakości życia przewyższają ryzyko związane z występowaniem obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu stosowanego jako terapia konsolidująca w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii. Brak badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej wynika z niedawnej rejestracji leku Imfinzi we wnioskowanym wskazaniu (FDA: 04.12.2024, EMA: 17.03.2025).

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie durwalumabem (produkt leczniczy Imfinzi) jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL najczęściej odnotowanymi działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,1%), biegunka (15,1%), wysypka 16 (15,0%), ból stawów (12,4%), gorączka (12,5%), ból brzucha (11,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (11,8%), świąd (11,1%) oraz niedoczynność tarczycy (11,6%). Z kolei wśród najczęstszych działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia wymieniono: zapalenie płuc (3,4%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,5%). Przedstawione dane wskazują, że

leczenie durwalumabem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu **jest zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla leku Imfinzi** oraz nie skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi.

Terapia durwalumabem jest pierwszą oraz jedyną terapią celowaną możliwą do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów. Ze względu na wykazaną skuteczność, **leczenie konsolidujące durwalumabem ma szansę stać się nowym standardem leczenia** chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii. Poprzez wprowadzenie finansowania durwalumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej (NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024). Terapia konsolidująca durwalumabem wnioskowanej grupy chorych stanowi zatem ważną **odповідź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne społeczeństwa oraz wypełnienie istniejącej luki związanej z brakiem dostępu do skutecznego aktywnego leczenia ww. grupy chorych.** Zastosowanie terapii konsolidującej na wczesnym etapie (w postaci ograniczonej) może zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby oraz progresji do stadium rozległego. Tym samym możliwe będą oszczędności systemowe wynikające z ograniczenia konieczności stosowania kosztownych terapii w kolejnych liniach leczenia w przypadku progresji choroby.

Mając na uwadze powyższe, objęcie refundacją durwalumabu zaspokoi występującą obecnie w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz zapewni pacjentom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, która przyczyni się do poprawy stanu klinicznego wnioskowanej populacji pacjentów.

9. Piśmiennictwo

9.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (data dostępu 20.05.2025).
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938> (data dostępu 20.05.2025).
3. 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (data dostępu 20.05.2025).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> (data dostępu 20.05.2025).
5. Charakterystyka produktu leczniczego IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (durwalumab); https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf; data ostatnie aktualizacji na stronie EMA: 16.05.2025 r. (data dostępu 20.05.2025).

7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Cochrane, 2024.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <https://www.prisma-statement.org/> (data dostępu 20.05.2025).
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21; 358:j4008.
11. Quality assessment for Case series, Formularz NICE.
12. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-cluster-randomized-trials>. (data dostępu 20.05.2025).

13. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004, 23: 1351-1375
14. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873-890.

16. Projekt proponowanego programu lekowego dla durwalumabu jako leczenia konsolidującego u chorych z ograniczoną postacią DRP: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.
17. Niezbędna jest reforma modelu leczenia rak płuca, 2025 <https://www.isbzdrowie.pl/2025/03/niezbędna-jest-reforma-modelu-leczenia-raka-pluca/> [data dostępu: 14.05.2025 r.]
18. Systemowa analiza opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce: <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2025/03/15-rap-rak-pluca-2024-www.pdf> [data dostępu: 14.05.2025 r.]
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer, Version 4.2025 — January 13, 2025 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462> [data dostępu: 14.05.2025]
20. NCI 2025 Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_83 last update March 26,2025 [data dostępu: 14.05.2025 r.]
21. ASCO guidelines, methodology manual <https://cdn.bfldr.com/KOIHB2Q3/as/qR3pjw3xfmq2svntp76hpbm/Guidelines-Methodology-Manual> [data dostępu: 14.05.2025 r.]
22. RAK PŁUCA – 2021 Leczenie farmakologiczne, <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf> [data dostępu: 14.05.2025 r.]
23. AOTMiT, zlecenie nr 87/2021; AWA nr OT.4231.27.2021: Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”:
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/AWA/087_OT.4231.27.2021_Imfinzi_AWA_2021.07.15_B_IP_REOPTR.pdf [data dostępu: 14.05.2025 r.].
24. Obarska I., Kowalski D.M., Immunoterapia w drobnokomórkowym raku płuca – szansa pacjentów na dłuższe życie, HealthCare System Navigator, Warszawa 2020.
http://www.hcsnavigator.pl/immunoterapia_w_drobnokomorkowym_raku_pluca.pdf

9.2. Analiza główna

25. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK., i wsp.; ADRIATIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024 Oct 10;391(14):1313-1327. doi: 10.1056/NEJMoa2404873.
26. Senan S, Okamoto I, Lee GW, Chen Y, i wsp. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. Clin Lung Cancer. 2020 Mar;21(2):e84-e88. doi: 10.1016/j.clcc.2019.12.006.

Materiały konferencyjne (abstrakty, postery konferencyjne):

27. Grant, S., Suresh, S. i wsp. 225 Durvalumab (D) as consolidation therapy in limited-stage SCLC (LS-SCLC): Outcomes by prior concurrent chemoradiotherapy (cCRT) regimen and prophylactic cranial irradiation (PCI) use in the ADRIATIC

trial. Lung Cancer. 2025. Conference: 23rd Annual British Thoracic Oncology Group Conference 2025. Belfast Ireland. 200(Supplement 1) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108334>).

28. Novello, S., Cheng, Y., Spigel, D., Fang, J., i wsp. Patient-Reported Outcomes (PROs) With Consolidation Durvalumab Versus Placebo Following cCRT in Limited-Stage SCLC: ADRIATIC. Journal of Thoracic Oncology. 2024. 19(10 Supplement)(S124-S125; <https://cattendee.abstractsonline.com/meeting/20599/presentation/3209>)

30. Senan, S., Cheng, Y., Spigel, D. R., Cho, B. C., et al. 297MO: Patterns of disease progression with durvalumab (D) after concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC): Results from ADRIATIC. Journal of Thoracic Oncology. 2025. 20(3 Supplement 1)(S181-S182).
31. Senan, S., Spigel, D. R., Cho, B. C., Laktionov, K., et al. LBA81 Durvalumab (D) as consolidation therapy in limited-stage SCLC (LS-SCLC): Outcomes by prior concurrent chemoradiotherapy (cCRT) regimen and prophylactic cranial irradiation (PCI) use in the ADRIATIC trial. Annals of Oncology. 2024. 35(Supplement 2)(S1267-S1268).

Inne źródła danych

EMA 2025: Assessment report International non-proprietary name: Durvalumab; Procedure No. EMEA/H/C/004771/II/0069: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 20.05.2025)

Dane z rejestru badań klinicznych

34. Rekord badania ADRIATIC w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03703297> (data dostępu: 20.05.2025)
35. Rekord badania ADRIATIC w bazie clinicaltrialsregister.eu: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000867-10> (data dostępu: 20.05.2025)

9.3. Przeglądy systematyczne

36. Nabipur, L., Mouawad, M. and Venketaraman, V. Therapeutic Applications of Programmed Death Ligand 1 Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. Biomedicines. 2025. 13(2):07.

9.4. Efektywność praktyczna

Brak zidentyfikowanych badań RWD.

9.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

37. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>].
38. Food and Drug Administration [<https://www.fda.gov/>]
39. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<https://www.gov.pl/web/urpl>]

40. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://who-umc.org/>]
41. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>]
42. <https://www.vigiaccess.org/>; (data dostępu: 30.04.2025)
43. Charakterystyka produktu leczniczego IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (durwalumab); https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf; data ostatnie aktualizacji na stronie EMA: 16.05.2025 r.
44. EudraVigilance: https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html# (data dostępu: 30.04.2025)
45. Immune-mediated myelitis transverse: 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 (data dostępu: 30.04.2025)
46. Arthralgia: 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 (data dostępu: 30.04.2025).
47. URPL: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (data dostępu: 30.04.2025).
48. FAERS: Imfinzi: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis> (data dostępu: 30.04.2025)

9.6. Publikacje wyłączone z przeglądu

Nieadekwatna interwencja lub brak wyników dla DUR

49. Chang, J. Y., Jing, X. Q., Hua, Y., Geng, K. X., Li, R. Y., Lu, S. Q., Zhu, H. and Zhang, Y. Programmed cell death 1 pathway inhibitors improve the overall survival of small cell lung cancer patients with brain metastases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023. 149(5)(1825-1833).
50. Tong L, Li X, Hu M, Zhang M, Wang Y, Zhang K, Wang Q, Zhang T, Li B. Immuno-combined treatment versus radio-combined treatment in limited-stage small-cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2024 Dec 19;16:17588359241307191. doi: 10.1177/17588359241307191.
51. Zhu L, Liu J, Huang X, Hu J. Preoperative immunochemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage I-IIIb small-cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2025 Jan 3;25(1):8. doi: 10.1186/s12885-024-13405-0.

Nieadekwatny typ badania (np. badanie nierandomizowane, jednoramienne, opis przypadku)

52. Arakawa, S., Yoshida, T., Nakayama, Y., Motoi, N. and Ohe, Y. Small Cell Cancer Transformation of Lung Adenocarcinoma During Durvalumab Treatment After Chemoradiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020. 15(8)(e145-e146).
53. Fekete, G. L., Iantovics, L. B., Fekete, J. E. and Fekete, L. Disseminate Cutaneous Vasculitis Associated with Durvalumab Treatment-Case Report, Mini-Review on Cutaneous Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitor Therapies with Machine Learning Perspectives. *Life*. 2024. 14(9):25.
54. Kachi S, Sumitomo S, Oka H, Hata A, Ohmura K. Case report: Inflammatory sternoclavicular joint arthritis induced by an immune checkpoint inhibitor with remarkable responsiveness to infliximab. *Front Immunol*. 2024 May 10;15:1400097. doi: 10.3389/fimmu.2024.1400097.
55. Kim, D., Jang, J. K. and Sung, Y. Sight-Threatening Immune Retinopathy Developing Secondary to Durvalumab Treatment of Small-Cell Lung Cancer: A Case Report. *Case Reports in Ophthalmology*. 2024. 15(1):343-352.

56. Li, D. H. and Xiong, X. Z. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Systemic Sclerosis in the Treatment of a Small Cell Lung Cancer Patient with Durvalumab: A Case Report. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2024. 17(663-669).
57. Li, Z., Zhang, B., Yang, F. and Yang, L. Pathological complete response to radical surgery after receiving durvalumab plus neoadjuvant chemotherapy for 1 limited-stage small cell lung cancer patient: a case report. *Translational Cancer Research*. 2022. 11(4)(973-979).
58. Nakahara L, Matsuura S, Suzuki R, Kawamura A, i wsp. Immune checkpoint inhibitor-induced autoimmune limbic encephalitis with positivity for anti-Hu antibodies in a patient with small-cell lung cancer: A case report and literature review. *Respirol Case Rep*. 2024 Nov 25;12(11):e70070. doi: 10.1002/rcr2.70070.
59. Otohara, M., Kawamoto, K., Tanaka, Y. and Taniwaki, M. Durvalumab-induced Severe Gastritis. *Internal Medicine*. 2022. 61(14):2239-2240.
60. Park, S., Noh, J. M., Choi, Y. L., Chi, S. A., Kim, K., Jung, H. A., Lee, S. H., Ahn, J. S., Ahn, M. J. and Sun, J. M. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *European journal of cancer*. 2022. 169(42-53).
61. Pratumchart, N., Chanprapaph, K., Topibulpong, N. and Tankunakorn, J. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus-Like Eruption Induced by Durvalumab: A Case Report and Literature Review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2022. 15(51-62).
62. Pu, D., Zhang, H. E. and Li, L. Immune-related osteoblastic bone alterations mimicking bone metastasis in a small-cell lung cancer patient treated with durvalumab: a case report. *Translational Lung Cancer Research*. 2024. 13(8)(2043-2049).
63. Seki, T., Baba, K., Hayashi, T., Furuta, R., Hirosawa, H., Mitsui, T., Maesaka, H., Takasawa, S., Miwa, T., Tanaka, K. and Nakatsuji, Y. Lung Cancer Wherein Durvalumab Induced Both Anti-CRMP-5 Antibody-related Paraneoplastic Neurological Syndromes and Neurological Adverse Events. *Internal Medicine*. 2024. 63(7)(1009-1014).
64. Sugiura, Y., Fujimoto, H. and Hashizume, T. Successful management of postoperative tracheal metastasis in small cell lung cancer with radiotherapy and durvalumab: A case report. *Thoracic Cancer*. 2023. 14(35)(3495-3498).
65. Wu, Y., Liu, Y., Sun, C., Wang, H., Zhao, S., Li, W., Chen, B., Wang, L., Ye, L., He, Y. and Zhou, C. Immunotherapy as a treatment for small cell lung cancer: A case report and brief review. *Translational Lung Cancer Research*. 2020. 9(2)(393-400).
66. Yu, L., Li, Y., Li, C., Qi, X., Lin, Y., Li, Y., Chen, H. and Lin, L. Immunochemotherapy for small cell lung cancer with paraneoplastic Cushing syndrome: A case report and literature review. *Medicine*. 2024. 103(51):e41036.

Opracowanie wtórne (przeglądy systematyczne niespełniające PICOS, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe)

67. Addeo A, Liu SV. ADRIATIC: When face value is enough. *Med*. 2024 Nov 8;5(11):1348-1350. doi: 10.1016/j.medj.2024.10.004.
68. Belluomini L, Calvetti L, Inno A, Pasello G, Roca E, Vattemi E, Veccia A, Menis J, Pilotto S. SCLC Treatment in the Immuno-Oncology Era: Current Evidence and Unmet Needs. *Front Oncol*. 2022 Apr 14;12:840783. doi: 10.3389/fonc.2022.840783.
69. Bernabe-Caro, R., Chen, Y., Dowlati, A. and Eason, P. Current and Emerging Treatment Options for Patients With Relapsed Small-cell Lung Carcinoma: A Systematic Literature Review. *Clinical Lung Cancer*. 2023. 24(3)(185-208).
70. Borghetti P, Ramella S, Ricardi U. The role of radiotherapy in small cell lung cancer: a new paradigm for the radiation oncologist. *Front Oncol*. 2025 Jan 24;14:1541527. doi: 10.3389/fonc.2024.1541527.
71. Cooper, M. R., Alrajhi, A. M. and Durand, C. R. Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Therapeutics*. 2018. 25(3)(E349-E356).

72. Fu Y, Zheng Y, Wang PP, Ding ZY. Toxicities of Immunotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021 May 31;11:603658. doi: 10.3389/fonc.2021.603658
73. Gong S, Li Q, Yu X, Yang S. Efficacy and safety of different immunotherapies combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Front Immunol.* 2024 Apr 17;15:1362537. doi: 10.3389/fimmu.2024.1362537.
74. Hou W, Zhou X, Yi C, Zhu H. Immune Check Point Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021 Mar 18;11:604227. doi: 10.3389/fonc.2021.604227.
75. Johal, S., Hettle, R., Carroll, J., Maguire, P. and Wynne, T. Real-world treatment patterns and outcomes in small-cell lung cancer: A systematic literature review. *Journal of Thoracic Disease.* 2021. 13(6)(3692-3707.
76. Lee E, Jang JY, Yang J. Uncommon Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *Cancers (Basel).* 2024 May 16;16(10):1896. doi: 10.3390/cancers16101896.
77. Li, L. L., Yu, C. F., Xie, H. T., Chen, Z., Jia, B. H., Xie, F. Y., Cai, Y. F., Xue, P. and Zhu, S. J. Biomarkers and factors in small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer Medicine.* 2023. 12(10)(11211-11233.
78. Li, L., Liang, Y., Yu, M., Zhao, L., Mei, Q., Yu, Y., Wang, N., Zhang, D., Wang, Z., Jia, Y. and Kong, F. Advances in immune checkpoint inhibitors therapy for small cell lung cancer. *Cancer Medicine.* 2023. 12(10)(11097-11106.
79. Niu Z, Guo S, Cao J, Zhang Y, Guo X, Grossi F, Ichiki Y, Li Y, Wang Z. Immune checkpoint inhibitors for treatment of small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(8):705. doi: 10.21037/atm-21-1423.
80. Papavasileiou, S., Kouvela, M. and Charpidou, A. New therapies in small cell lung cancer: A narrative review. *Pneumon.* 2024. 37(1) (no pagination); <https://dx.doi.org/10.18332/pne/183168>.
81. Rossi S, Pagliaro A, Michelini A, Navarria P, Clerici E, Franceschini D, Toschi L, Finocchiaro G, Scorsetti M, Santoro A. The Era of Immunotherapy in Small-Cell Lung Cancer: More Shadows Than Light? *Cancers (Basel).* 2023 Dec 8;15(24):5761. doi: 10.3390/cancers15245761.
82. Schlick, B., Shields, M. D., Marin-Acevedo, J. A., Patel, I. and Pellini, B. Immune Checkpoint Inhibitors and Chemoradiation for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. *Current Treatment Options in Oncology.* 2022. 23(8)(1104-1120.
83. Wang, Q., Liu, A. H., Fan, H. J., He, A. B., Cao, D. D., Hu, W. and Xu, H. The incidences of adverse events in small-cell lung cancer patients after radiotherapy and immunotherapy treatment: a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2022. 26(9)(3062-3073.

Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych (materiały konferencyjne, listy, komentarze itp.)

84. Borghaei, H., Shaw, J., Pundole, X., Balasubramanian, A., Anderson, E., Bebb, G., Jiang, T., Pastel, M., Martinez, P. and Ramalingam, S. P2.17-01 Recent Patterns across Therapy Lines and Real-World Survival Post First Line PD-L1 Treatment for Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2023. 18(11 Supplement)(S377-S378.
85. Cheng, Y., Fang, J., Shi, A., Wu, L., Lu, S., Zhu, Z., Liu, Y., Wang, Q., Jiang, H., Li, X., Wang, M., Lu, H., Duan, Y., Meng, R., Yang, Y., Chen, Y., Olivo, Y. S. and Senan, S. Durvalumab (D) as consolidation therapy for limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC): ADRIATIC China subgroup analysis. *Journal of Thoracic Oncology.* 2025. 20(3 Supplement 1)(S203-S204 (abstrakt do badania ADRIATIC dla subpopulacji chińskiej, niestanowiącej przedmiotu analizy).
86. Cockrum, P., Dieguez, G., Smith, R. A. and Ramirez, R. A. Characterizing platinum sensitivity among Medicare FFS patients with limited versus extensive-stage small cell lung cancer receiving NCCN category 1 preferred regimens. *Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO.* 2022. 40(16 Supplement 1); https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e20601.

87. Cockrum, P., Lamarre, N. and Ramirez, R. EP14.05-014 Trends in Population Survival Among Adults Diagnosed with Small Cell Lung Cancer in the U.S. from 2013-2021. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022. 17(9 Supplement)(S549).
88. Moore, S., Zhan, L. J., Chowdhury, D., Rittberg, R., D'Amours, M. F., Raptis, S., Akurang, D., Lo, A., Kim, Y. J., Yu, F., Snow, S., Kuruvilla, M. S., Yan, M., Navani, V., Agulnik, J., Dawe, D., Lok, B. H., Liu, G., Ho, C. and Wheatley-Price, P. 1793P Treatment and outcomes of limited disease small cell lung cancer (LD-SCLC) in the Canadian small cell lung cancer database (CASCADE). *Annals of Oncology*. 2024. 35(Supplement 2)(S1066).
89. Pan, B. and Shen, B. The ADRIATIC study: revolutionizing the standard treatment paradigm for concurrent chemoradiotherapy in limited-stage small cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Center*. 2025. 5(1)(1-2).
90. Petrelli, F., Dottorini, L. and Ghidini, A. Durvalumab in Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2024. 391(24)(2385-2386).
91. Senan, S., Shire, N., Mak, G., Yao, W. and Jiang, H. ADRIATIC: A phase III trial of durvalumab +/- tremelimumab after concurrent chemoradiation for patients with limited stage small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2019. 30(Supplement 2)(ii25 (abstrakt do badania ADRIATIC; brak dodatkowych danych).
92. Spigel DR, Cheng Y, Cho BC et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2024;42:LBA5-LBA5 (abstrakt do badania ADRIATIC; brak dodatkowych danych).
93. Wehler, T., Wehler, B., Atmaca-Dirik, H., Topsch, J. and Ehrlich, A. DOLPHIN: phase II trial of Cisplatin/Etoposide (CTx) + Radiotherapy (RTx) (RCTx) combined with Durvalumab followed by Durvalumab maintenance versus concomitant RCTx in patients (pts) with limited disease Small Cell Lung Cancer (LD-SCLC). *Oncology research and treatment*. 2021. Vol.44(SUPPL 2):254-255p.

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego.....	12
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS	21
Tabela 3. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (data wyszukiwania: 14.05.2025 r.).....	25
Tabela 4. Charakterystyka oraz wyniki zidentyfikowanego przeglądu systematycznego – <i>Nabipur 2025</i>	30
Tabela 5. Zakres oraz źródła danych do badania ADRIATIC	33
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w zakresie zastosowania cCRT oraz PCI [25]	36
Tabela 7. Podsumowanie metodyki badania ADRIATIC.....	39
Tabela 8. Przeżycie całkowite (OS): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla DCO: 15.01.2024 r. [25]	41
Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla DCO: 15.01.2024 r.	43
Tabela 10. Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny BICR wg kryteriów RECIST 1.1: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	45
Tabela 11. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla DCO: 15.01.2024 r.	46
Tabela 12. PFS2: DUR vs PLC (ADRIATIC) [32, ■]	48
Tabela 13. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM): DUR vs PLC (ADRIATIC) [32, ■]	49
Tabela 14. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 — różnica średnich zmian względem wartości wyjściowej: DUR vs PLC (ADRIATIC) [■, 32, ■]^	52
Tabela 15. Poprawa jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13: DUR vs PLC (ADRIATIC) [28, ■, 32].....	54
Tabela 16. Czas do pogorszenia jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13: DUR vs PLC (ADRIATIC) [28, ■]	57
Tabela 17. Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	59
Tabela 18. Przerwanie leczenia: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	62
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3 -4 stopnia: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25].....	62
Tabela 20. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	63
Tabela 21. Poszczególne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (pTRAEs); <i>safety population</i> †: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	65
Tabela 22. Ciężkie zdarzenia niepożądane: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	66
Tabela 23. Ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25].....	67
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane (AEs, pTRAEs) prowadzące do zgonu: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	68
Tabela 25. AEs prowadzące do przerwania leczenia lub zaktóceń w dawkowaniu: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25].....	69
Tabela 26. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25].....	70
Tabela 27. Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (<i>safety population</i>)†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25].....	72
Tabela 28. Poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs dowolnego stopnia)†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	73
Tabela 29. Poszczególne zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia†: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25].....	74

Tabela 30. Zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	76
Tabela 31. Ekspozycja na badane leczenie: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25, 32]	76
Tabela 32. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w monoterapii na podstawie ChPL [43]	80
Tabela 33. Liczba zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab na podstawie EudraVigilance [44]; data dostępu: 30.04.2025 r.	88
Tabela 34. Liczba zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab na podstawie bazy FAERS [48]; data dostępu: 30.04.2025 r.	89
Tabela 35. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. <i>potential side effects</i>) podczas stosowania durwalumabu na podstawie bazy VigiAccess [42] – data dostępu: 30.04.2025 r.	90
Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: <i>MEDLINE</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)</i> i <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</i> przez Ovid – durwalumab	112
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – durwalumab	112
Tabela 38. Charakterystyka badania ADRIATIC: DUR vs PLC	114
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu ADRIATIC: DUR vs PLC	120
Tabela 40. Charakterystyka interwencji w badaniu ADRIATIC: DUR vs PLC	122
Tabela 41. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu ADRIATIC: DUR vs PLC	123
Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2	127
Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2 – badanie ADRIATIC	131
Tabela 44. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2	134
Tabela 45. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	137
Tabela 46. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)	138
Tabela 47. AEs prowadzące do przerwania leczenia: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	146
Tabela 48. Ciężkie zdarzenia niepożądane: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]	148
Tabela 49. Zgodność analizy efektywności klinicznej z minimalnymi wymaganiami	152

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram w zakresie zastosowanego standardowego leczenia (CRT, PCI) przed włączeniem do badania ADRIATIC [32]	36
Rysunek 2. Schemat dawkowania interwencji zastosowanych w badaniu ADRIATIC [32]	37
Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (DUR)	113

Spis wykresów

Wykres 1. Przeżycie całkowite (OS): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla daty odcięcia danych 15.01.2024 r. [25]	42
---	----

Wykres 2. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla daty odcięcia danych 15.01.2024 r. [25].... 44

Wykres 3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): DUR vs PLC (ADRIATIC) dla DCO: 15.01.2024 r. [25] 47

..... 48

..... 50

..... 53

..... 53

..... 56

..... 58

..... 77

..... 87

..... 140

..... 141

..... 142

11. Załączniki

11.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

11.1.1. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji

Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji została przeprowadzona w bazach medycznych: 27.03.2025, natomiast w rejestrach badań klinicznych: 14.05.2025 r.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: *MEDLINE*, *Embase*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* przez Ovid – durvalumab

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		Medline	Embase	CCTR	CDSR
1.	durvalumab/	0	13886	165	0
2.	("durvalumab*" or "MEDI4736" or "MEDI-4736" or "MEDI 4736" or Imfinzi).af.	2238	14298	1469	37
3.	#1 or #2	2238	14298	1469	37
4.	small cell lung cancer/ or Small Cell Lung Carcinoma/	6784	38401	683	0
5.	(SCLC or SCLCs).af.	11539	19535	1821	46
6.	#4 or #5	14193	42451	2063	46
7.	("small cell*" or "small-cell*" or "oat cell*").af.	148860	262264	20653	251
8.	("lung cancer*" or "lung carcinom*" or "lung neoplasm*" or "lung malignan*" or "lung tumor*" or "lung tumour*").af.	374336	554772	29549	492
9.	#7 and #8	134838	242808	20161	233
10.	#6 or #9	135465	243855	20242	233
11.	#3 and #10	1025	6116	598	21
12.	("non small cell lung cancer" or "non-small cell lung cancer" or "non small cell lung carcinoma" or "non-small cell lung carcinoma").af.	92232	202970	16511	199
13.	11 not 12	273	672	104	1

Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2025; Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 26, 2025; Embase 1974 to 2025 March 26; Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 26, 2025

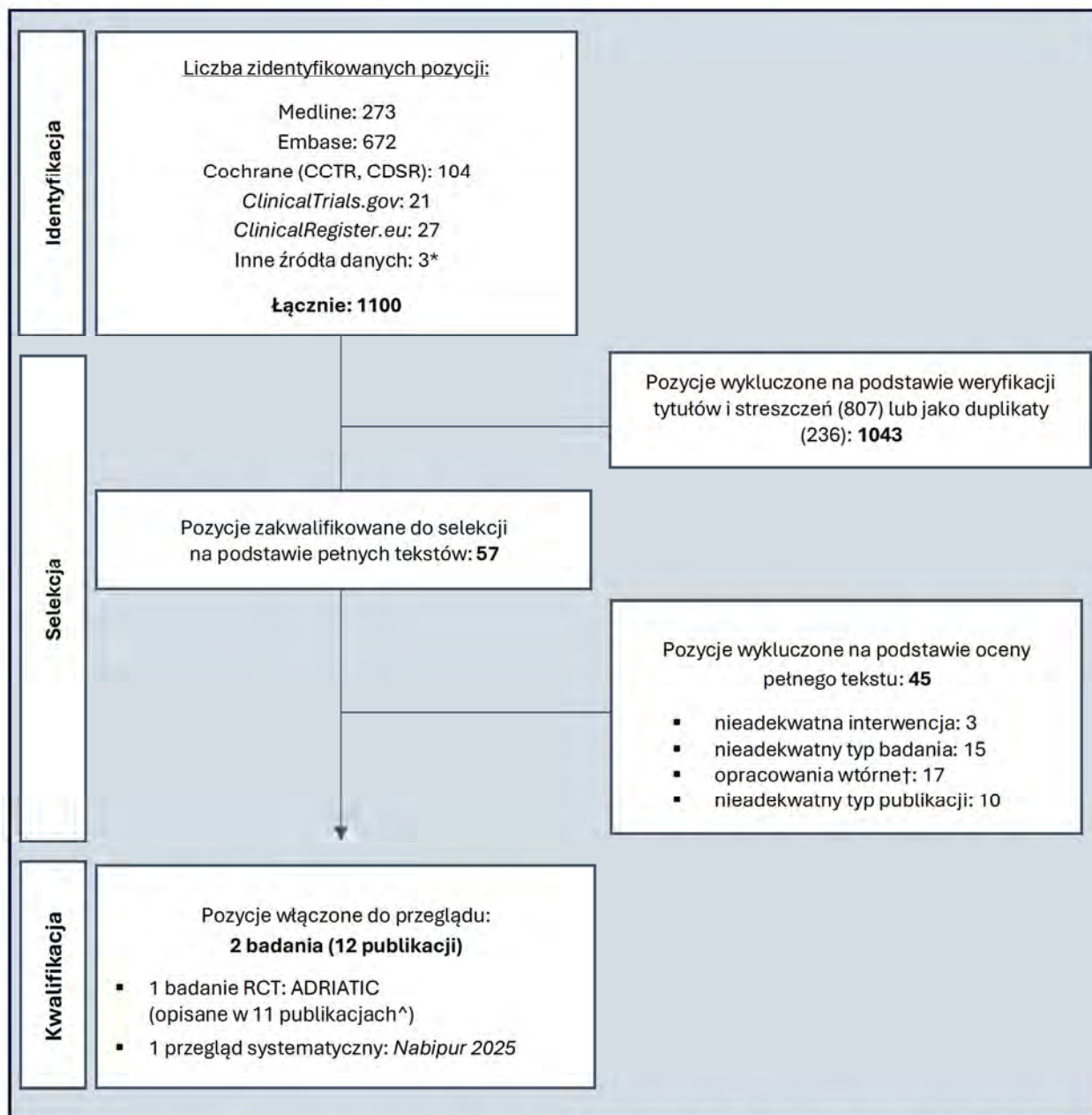
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – durvalumab

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	(durvalumab OR Imfinzi) AND (Limited Stage Small-Cell Lung Cancer)	21
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		27

11.1.2. Diagram wyszukiwania wg PRISMA

Wyniki przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższym diagramie PRISMA.

Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych –oceniana interwencja (DUR)



*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zamawiającego lub dane z dokumentacji rejestracyjnej leku;; †Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla DUR, przeglądy systematyczne bez danych dla DUR, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe; ^11 publikacji: 2 publikacje pełnotekstowe + [REDACTED] + dokument EMA 2025 + 2 rekordy z rejestrów badań klinicznych (NCT03703297) + 5 doniesień konferencyjnych; &Doniesienia konferencyjne dotyczące tego samego tytułu / roku / daty odcięcia danych, zawierające zarówno abstrakt, jak i poster traktowane, jako jedno źródło danych.

11.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

11.2.1. Charakterystyka badania ADRIATIC dla ocenianej interwencji

Tabela 38. Charakterystyka badania ADRIATIC: DUR vs PLC

Badanie ADRIATIC		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A	
Ocena wg RoB2	Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
	Domena 3: Brakujące dane o wynikach	Niskie
	Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu wg RoB2	Niskie
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, globalne (międzynarodowe); 179 ośrodków w 19 krajach (Ameryka Północna oraz Południowa, Europa, Azja), w tym również w Polsce	
Metodyka		
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT) podwójnie zaślepione (<i>double blind</i>), kontrolowane placebo prowadzone w schemacie grup równoległych	
Opis randomizacji	<p>Randomizacja komputerowa.</p> <p>Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (IVRS/IWRS). Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na stadium choroby (I lub II vs III) oraz zastosowanie profilaktycznego napromieniania mózgowia (tak vs nie).</p> <p>Wstępnie pacjentów poddano procesowi randomizacji w stosunku 1:1:1 do 3 grup: durwalumab w monoterapii (DUR), durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem (DUR+TRE)* oraz placebo (PLC).</p> <p>W listopadzie 2020 r. miała miejsce zmiana protokołu, a całkowita wielkość próby została zwiększona do 730 pacjentów. Po randomizacji pierwszych 600 pacjentów w stosunku 1:1:1 do wskazanych powyżej trzech grup, kolejnych 130 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących durwalumab (N=264) i placebo (N=266), zwiększając liczebność obu grup z 200 do około 265 pacjentów.</p>	
Zaślepienie	<p>Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>).</p> <p>Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, osobami oceniającymi wyniki badania (BICR), badaczami oraz personelem poszczególnych ośrodków uczestniczących w badaniu.</p> <p>Durwalumab i placebo miały identyczny wygląd i formę i zostały dostarczone badaczowi lub wyznaczonej osobie przez farmaceutę (brak maskowania) i podawane w identycznych objętościach, drogach podania (dożylnie) i schematach dawkowania w celu utrzymania maskowania.</p>	
Hipoteza badawcza	Superiority (wyższości)**	

Badanie ADRIATIC	
Wielkość próby	<p>Dla pierwszorzędowych punktów końcowych (OS i PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie około 242 zgonów (46,2% dojrzałości) i 308 progresji choroby lub zgonów (58,8% dojrzałości) w grupach durwalumabu i placebo, celem wykrycia hazardu równego 0,65 przy poziomie istotności 0,184% z 75% mocą statystyczną testu przy zastosowaniu dwustronnego testu na poziomie 5%.</p> <p>Na podstawie ww. oszacowań dla PFS i OS oszacowano, że ostatecznie do badania należy włączyć około 724 pacjentów.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe dla DUR vs PLC	
I-rzędowe punkty końcowe	Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1
II-rzędowe punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) • Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie: całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź na leczenie (PR), stabilizacja choroby ≥ 7 tyg. (SD) oraz progresja choroby (PD); • 2-letnie oraz 3-letnie przeżycie całkowite; • 1,5-letnie oraz 2-letnie przeżycie wolne od progresji choroby; • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) • Jakość życia w oparciu o kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13: <ul style="list-style-type: none"> - Średnia zmiana jakości życia po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej; - Odsetki pacjentów, u których podczas co najmniej dwóch kolejnych wizyt odnotowano klinicznie istotną poprawę względem wartości początkowej; - Czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia. • Przeżycie wolne od progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2); • Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM); • Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej.
Profil bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych; • Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. adverse events; AEs) oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia; • Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (pTRAES): ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3-4 stopnia; • Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs), w tym poszczególne SAEs ogółem (dowolnego stopnia); • Ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem ogółem (ciężkie pTRAES); • Zdarzenia niepożądane (AEs lub pTRAES) prowadzące do zgonu; • Zdarzenia niepożądane (AEs lub pTRAES) prowadzące do: przerwania leczenia ogółem, zakłóceń w dawkowaniu oraz poszczególne AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem (dowolnego stopnia); • Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym: ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3-4 stopnia; • Poszczególne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym: ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3-4 stopni; • Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem (dowolnego stopnia) $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup;

Badanie ADRIATIC	
	<ul style="list-style-type: none"> • Poszczególne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup; • Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) lub popromienne zapalenie płuc (ang. <i>radiation pneumonitis</i>): ogółem (dowolnego stopnia), 3-4 stopnia oraz prowadzące do przerwania leczenia DUR lub PLC; • Ekspozycja na badane leczenie: mediana czasu trwania leczenia, liczba przyjętych cykli leczenia, mediana względnej intensywności dawki. <p>Dodatkowe punkty końcowe (nie stanowiące przedmiotu analizy, które nie zostały uwzględnione w publikacji Cheng 2024):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetyka; • Ocena skuteczności/odpowiedzi w zależności od ekspresji PD-L1; • Immunogenność: obecność przeciwciał przeciwciekowych przeciwko DUR; • Zmiany w parametrach laboratoryjnych i życiowych (w tym odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych), elektrokardiogram.
Analiza ITT	<p>Ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji ($N_{DUR}=264$ vs $N_{PLC}=266$) w przypadku: OS, PFS, PFS2, TTDM, zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Analiza ITT nie została zachowana w ocenie jakości życia, a także w przypadku poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD) oraz czasu jej trwania (DOR).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: analiza ITT nie zachowana. Wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę leku) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>): $N_{DUR}=262\uparrow$ vs $N_{PLC}=265$.</p>
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Liczby i przyczyny utraty pacjentów z badania w momencie odcięcia danych (15.01.2024):</p> <p>W grupie durwalumabu, n/N (%) $\rightarrow 124/264$ (47%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgon: 115 (43,6%) • Wycofanie zgody przez pacjenta: 9 (3,4%) <p>W grupie placebo, n/N (%) $\rightarrow 155/266$ (58,2%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgon: 144 (54,1%) • Wycofanie zgody przez pacjenta: 11 (4,1%). <p>1 pacjent w grupie durwalumabu oraz 1 pacjent w grupie placebo nie przyjął żadnej dawki leku. Leczenie ukończyło 88 pacjentów z grupy DUR vs 70 pacjentów z grupy PLC. Leczenie przerwało:</p> <p>W grupie durwalumabu, n/N (%) $\rightarrow 175/263$ (66,5%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresja choroby: 121 (46%) • Zdarzenia niepożądane: 43 (16,3%) • Decyzja pacjenta: 10 (3,8%) • Naruszenie protokołu: 0 (0%) • Inne: 1 (0,4%) <p>W grupie placebo, n/N (%) $\rightarrow 195/265$ (73,6%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresja choroby: 154 (58,1%) • Zdarzenia niepożądane: 29 (10,9%) • Decyzja pacjenta: 11 (4,2%) • Naruszenie protokołu: 1 (0,4%) • Inne: 0 (0%)

Badanie ADRIATIC	
Źródła finansowania	AstraZeneca
Publikacje do badania, inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe: <i>Cheng 2024</i> [25], <i>Senan 2020</i> [26] Materiały konferencyjne: <i>Grant 2025</i> [27], <i>Novello 2024</i> [28, 29], <i>Senan 2025</i> [30], <i>Senan 2024</i> [31], Dokument rejestracyjny: EMA 2025 [32] [REDACTED] Dane w rejestrach badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i>: NCT03703297 [34]
Identyfikatory badania	NCT03703297
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 18 lat (w Japonii 20 lat lub więcej); Histologicznie lub cytologicznie potwierdzona postać ograniczona DRP stadium I-III [każde T, każde N, M0] według AJCC edycji 8. lub klasyfikacji IASLC <i>Staging Manual in Thoracic Oncology</i> z 2016; <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z chorobą w stadium I lub II musieli mieć chorobę nieoperacyjną z medycznego punktu widzenia. Stan sprawności ogólnej według WHO/ECOG wynoszący 0 lub 1; Pacjenci, którzy otrzymali jednoczesną chemioradioterapię (cCRT) zdefiniowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> 4 cykle chemioterapii^a zawierającej platynę i dożylny etopozyd podawane jednocześnie z radioterapią (RT) zgodnie z lokalnymi standardowymi schematami leczenia, które muszą być zakończone w ciągu 1-42 dni przed randomizacją i pierwszą dawką badanego leczenia; Całkowita dawka promieniowania od 60 do 66 Gy w ciągu 6 tygodni w przypadku standardowych schematów napromieniania raz dziennie lub 45 Gy w ciągu 3 tygodni w przypadku hiperfrakcjonowanych schematów napromieniania dwa razy dziennie; RT musi rozpocząć się nie później niż pod koniec 2. cyklu chemioterapii Pacjenci, którzy musieli osiągnąć odpowiedź CR (całkowita odpowiedź), PR (częściowa odpowiedź) lub SD (choroba stabilna) oraz, u których nie doszło do progresji choroby po cCRT opartej na platynie; Profilaktyczne naświetlanie mózgowia (PCI) może być przeprowadzone według uznania badacza i lokalnego standardu opieki; PCI musi być przeprowadzane po zakończeniu cCRT oraz zakończona 1-42 dni przed randomizacją i pierwszą dawką badanego leczenia. Obowiązkowa dostępność próbki guza, która może obejmować biopsję gruboigłową, świeżo pociętą, niebarwioną preparaty lub próbki bloków komórkowych z aspiracji cienkoigłowej. Próbkę tkanki powinna zostać dostarczona przed lub w ciągu 60 dni od randomizacji. Jednak pacjenci mogą zostać włączeni do badania przed dostarczeniem próbki tkanki guza przed leczeniem. Odpowiednie funkcjonowanie narządów i szpiku (niezależnie od transfuzji, infuzji lub wsparcia czynnikami wzrostu przez co najmniej 14 dni przed wykonaniem badań przesiewowych): <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina $\geq 9,0$ g / dL, Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9$ / L, Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9$ / L, Bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN (nie dotyczy to pacjentów z potwierdzonym zespołem Gilberta (uporczywa lub nawracająca hiperbilirubinemia [głównie bilirubina niezwiązana] przy braku dowodów hemolizy lub patologii wątroby), którzy zostaną dopuszczeni po konsultacji z lekarzem, AlAT i AspAT $\leq 2,5 \times$ GGN, Zmierzony lub obliczony klirens kreatyniny > 40 ml/min zgodnie ze wzorem Cockcrofta-Gaulta (na podstawie rzeczywistej masy ciała),

Badanie ADRIATIC	
	<ul style="list-style-type: none"> Oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg.; Masa ciała >30 kg; Pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<p>Pacjenci kwalifikują się do udziału w badaniu tylko wtedy, gdy nie ma zastosowania żadne z poniższych kryteriów wykluczenia:</p> <p>Warunki medyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> Mieszana histologia DRP i NDRP; DRP w stadium rozległym; Zapalenie płuc stopnia ≥ 2 w wywiadzie; Allogeniczny przeszczep narządów w przeszłości; Aktywne lub udokumentowane w przeszłości zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne (w tym zapalna choroba jelit [np. zapalenie okrężnicy lub choroba 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, zapalenie błony naczyniowej oka itp.]. Wyjątki od tego kryterium stanowią: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z bielactwem lub tysiieniem; Pacjenci z niedoczynnością tarczycy (np. w następstwie zespołu Hashimoto) stabilnie leczeni hormonalną terapią zastępczą; Wszelkie przewlekłe schorzenia skóry, które nie wymagają leczenia systemowego; Pacjenci bez aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat mogą zostać włączeni do badania, ale wyłącznie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; Pacjenci z celiakią kontrolowaną wyłącznie dietą. Niekontrolowana choroba współistniejąca, w tym między innymi trwająca lub aktywna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa, niekontrolowana arytmia serca, czynne śródmiąższowe choroby płuc, poważne przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego związane z biegunką lub choroby psychiczne/sytuacje społeczne, które ograniczałyby przestrzeganie wymogów badania, znacząco zwiększałyby ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub upośledzałyby zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody. Inny pierwotny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> Nowotworu leczonego z zamiarem wyleczenia i bez znanej aktywnej choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką badanego produktu leczniczego oraz o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu; Odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub plamy soczewicowatej złośliwej bez cech choroby; Odpowiednio leczonego raka <i>in situ</i> bez cech choroby; Rozsiew nowotworowy do opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie; Czynny pierwotny niedobór odporności w wywiadzie; Czynna infekcja, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca wywiad, badanie fizykalne i radiologiczne oraz testy w kierunku gruźlicy zgodne z lokalną praktyką), wirusowe zapalenie wątroby typu B (znany dodatni wynik antygenu powierzchniowego HBV [HBsAg]), wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) lub wirus nabytego niedoboru odporności (dodatnie przeciwciała HIV 1/2). Pacjenci z przebyłym lub wyleczonym zakażeniem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV i brak HBsAg) kwalifikują się. Pacjenci z dodatnim wynikiem

Badanie ADRIATIC	
	<p>przeciwciał HCV kwalifikują się tylko wtedy, gdy wynik PCR w kierunku RNA HCV jest ujemny.</p> <ul style="list-style-type: none"> Niewyleczona toksyczność stopnia ≥ 2 według NCI CTCAE po poprzedniej chemioradioterapii, z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych określonych w kryteriach włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z neuropatią stopnia ≥ 2 będą oceniani indywidualnie po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie. Pacjenci z nieodwracalną toksycznością, która nie powinna ulec nasileniu w wyniku leczenia durwalumabem lub tremelimumabem, mogą zostać włączeni tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie. Przerzuty do mózgu lub ucisk rdzenia kręgowego. U wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania zostanie wykonany rezonans magnetyczny (preferowany) lub tomografia komputerowa mózgu, najlepiej z dożylnym podaniem środka kontrastowego. Średni odstęp QT skorygowany o częstotliwość rytmu serca za pomocą wzoru Fridericii (QTcF) ≥ 470 ms obliczony na podstawie 3 EKG (wykonanych w ciągu 15 minut w odstępach 5-minutowych). Znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub którykolwiek z jego składników pomocniczych. Pacjenci, którzy otrzymali sekwencyjną chemioradioterapię w leczeniu LS-SCLC (bez nakładania się radioterapii z chemioterapią). Pacjenci, u których doszło do progresji choroby podczas jednoczesnej chemioradioterapii <p>Wcześniejsze/ aktualne leczenie towarzyszące:</p> <ul style="list-style-type: none"> Otrzymanie chemioterapii przekraczającej łącznie 4 cykle. Schematy chemioterapii inne niż etopozyd i platyna są niedozwolone. Wcześniejsza ekspozycja na leczenie immunomodulujące, w tym między innymi inne przeciwciała anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1 i anty-PD-L2, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych. Jakakolwiek jednoczesna chemioterapia, badany produkt leczniczy, leczenie biologiczne lub hormonalne w leczeniu raka. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w schorzeniach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza). Otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Uwaga: Pacjenci, jeśli zostaną zrandomizowani, nie powinni otrzymywać żywych szczepionek podczas leczenia i do 30 dni po ostatniej dawce badanego leku. Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 42 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Aktualne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką durwalumabu lub tremelimumabu. Wyjątki od tego kryterium stanowią: <ul style="list-style-type: none"> Sterydy donosowe, wziewne, miejscowe lub lokalne iniekcje sterydowe (np. dostawowe); Kortykosteroidy systemowe w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg prednizonu lub jego ekwiwalentu na dobę; Sterydy jako premedykacja w reakcjach nadwrażliwości (np. premedykacja przed badaniem TK). <p>Wcześniejsze/aktualne doświadczenie w badaniach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Udział w innym badaniu klinicznym z badanym lekiem podanym w ciągu ostatnich 4 tyg.; Wcześniejsze przypisanie do grupy badawczej w niniejszym badaniu;

Badanie ADRIATIC	
	<ul style="list-style-type: none"> Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym, chyba że jest to obserwacyjne (nieinterwencyjne) badanie kliniczne lub okres obserwacji po badaniu interwencyjnym; Wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym z durwalumabem i/lub tremelimumabem, niezależnie od przypisania do grupy leczenia. Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno personelu AstraZeneca, jak i personelu ośrodka badawczego). <p>Pozostałe kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku rozrodczym, którzy nie chcą stosować skutecznej antykoncepcji od momentu kwalifikacji do 3 miesięcy po ostatniej dawce monoterapii durwalumabem lub 6 miesięcy po ostatniej dawce terapii skojarzonej durwalumabem z tremelimumabem. Wg oceny badacza pacjent nie powinien uczestniczyć w badaniu, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby przestrzegał procedur, ograniczeń i wymagań badania. Badanie genetyczne (opcjonalne, nie dotyczy Chin): Kryteria wyłączenia z udziału w opcjonalnej (DNA) części badania genetycznego obejmują: <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego; Transfuzja krwi pełnej niezubożonej w leukocyty w ciągu 120 dni od pobrania próbki genetycznej.

* Grupa (durwalumab + tremelimumab) nie stanowiąca przedmiotu analizy, dla której brak jest dostępnych wyników;

** Dotyczy analizowanego porównania DUR vs PLC (dla którego aktualnie są dostępne wyniki);

†Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*;

‡Pacjenci, u których w elektronicznym formularzu opisu przypadku odnotowano „osiągnięcie maksymalnego cyklu immunoterapii” tj. ukończenie 24-miesięcznego leczenia;

*Trzy cykle chemioterapii opartej na platynie jednocześnie stosowane z RT są dozwolone, jeśli osiągnięto kontrolę choroby i nie można oczekiwać dodatkowych korzyści z dodatkowego cyklu chemioterapii, zgodnie z decyzją badacza; GGN – górna granica normy

Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu ADRIATIC: DUR vs PLC

Cecha populacji	Parametr	Durwalumab	Placebo
Liczebność populacji, N		264	266
Wiek (lata)	Mediana (zakres)	62 (28–84)	62 (28–79)
	Pacjenci ≥65 r.ż.	104 (39,4)	104 (39,1)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	178 (67,4)	188 (70,7)
	Kobiety	86 (32,6)	78 (29,3)
Rasa, n (%)*	Biała	130 (49,2)	137 (51,5)
	Azjatycka	131 (49,6)	121 (45,5)
	Czarna	1 (0,4)	3 (1,1)
	Inna	2 (0,8)	5 (1,9)
Region geograficzny, n (%)†	Azja	129 (48,9)	120 (45,1)
	Europa	94 (35,6)	112 (42,1)
	Ameryka Północna	39 (14,8)	31 (11,7)
	Ameryka Południowa	2 (0,8)	3 (1,1)

Cecha populacji	Parametr	Durwalumab	Placebo
Stan sprawności wg WHO, n (%)±	0	132 (50,0)	126 (47,4)
	1	132 (50,0)	140 (52,6)
Historia dot. palenia papierosów, n (%)	Osoba niepaląca	23 (8,7)	26 (9,8)
	Osoba paląca:	241 (91,3)	240 (90,2)
	▪ Były palacz	178 (67,4)	185 (69,5)
	▪ Obecny palacz	63 (23,9)	55 (20,7)
Zaawansowanie choroby wg klasyfikacji TNM w momencie diagnozy, n (%)§	I lub II	33 (12,5)	34 (12,8)
	▪ I	8 (3,0)	11 (4,1)
	▪ II	25 (9,5)	23 (8,6)
	III	231 (87,5)	232 (87,2)
Wcześniejsze zastosowanie jednoczesnej chemioradioterapii (cCRT)			
Chemioterapia (podczas 1. cyklu), n (%)	Cisplatyna + etopozyd	173 (65,5)	178 (66,9)
	Karboplatyna + etopozyd	91 (34,5)	88 (33,1)
Liczba cykli chemioterapii, n (%)	3	29 (11,0)	31 (11,7)
	4	234 (88,6)	234 (88,0)
	Inna	1 (0,4)	1 (0,4)
Schemat frakcjonowania radioterapii, n (%)	Raz dziennie	195 (73,9)	187 (70,3)
	Dwa razy dziennie	69 (26,1)	79 (29,7)
Całkowita dawka radioterapii, n (%)	≥60 do ≤66 Gy	175 (66,3)	178 (66,9)
	45 Gy	67 (25,4)	76 (28,6)
	Inna	22 (8,3)	12 (4,5)
Najlepsza odpowiedź po zastosowaniu cCRT, n (%)	Odpowiedź całkowita	31 (11,7)	34 (12,8)
	Odpowiedź częściowa	191 (72,3)	200 (75,2)
	Choroba stabilna	42 (15,9)	32 (12,0)
Czas od zakończenia cCRT do randomizacji, n (%)	< 14 dni	32 (12,1)	32 (12,0)
	≥ 14 do <28 dni	79 (29,9)	80 (30,1)
	≥ 28 dni	153 (58,0)	154 (57,9)
PCI przed randomizacją, n (%)§	Tak	142 (53,8)	143 (53,8)
	Nie	122 (46,2)	123 (46,2)

*Rasa wg oceny pacjentów.

† Azja obejmuje pacjentów z Chin, Republiki Korei, Japonii, Tajwanu, Wietnamu i Indii; Europa obejmuje pacjentów z Federacji Rosyjskiej, Hiszpanii, Turcji, Niemiec, Czech, Holandii, Polski, Włoch, Belgii, Wielkiej Brytanii. Ameryka Północna obejmuje pacjentów ze Stanów Zjednoczonych i Kanady. Ameryka Południowa obejmuje pacjentów z Argentyny

± Wyniki stanu sprawności według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wahają się od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność. Przedstawione dane dotyczą ostatniego wyniku stanu sprawności wg WHO zarejestrowanego przed randomizacją lub w dniu randomizacji.

§ Współczynnik stratyfikacji zapisany w elektronicznym formularzu zgłoszenia przypadku.

PCI – profilaktyczne naświetlanie mózgowia (ang. *prophylactic cranial irradiation*); cCRT – jednoczesna chemioradioterapia (ang. *concurrent chemoradiotherapy*)

Tabela 40. Charakterystyka interwencji w badaniu ADRIATIC: DUR vs PLC

Parametr	Charakterystyka interwencji
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> Durwalumab (DUR) podawany dożylnie w dawce 1 500 mg* co 4 tygodnie; oceniana interwencja; Placebo (PLC): placebo podawane dożylnie co 4 tygodnie; w schemacie analogicznym jak dla ramienia aktywnego (celem zachowania maskowania); grupa kontrolna; Durwalumab + tremelimumab (DUR+TRE): durwalumab w dawce 1500 mg* + tremelimumab w dawce 75 mg co 4 tygodnie; grupa nie stanowiąca przedmiotu niniejszej analizy. <p>Figure 2 Dosing schedule</p> <p>*Jeśli masa ciała pacjenta spadnie do ≤ 30 kg, pacjent powinien otrzymywać dawkowanie dostosowane do masy ciała, odpowiadające 20 mg/kg DUR lub PLC co 4 tygodnie oraz 1 mg/kg TRE lub PLC co 4 tygodnie, w zależności od przypisanego leczenia, do czasu, aż masa ciała wzrośnie do >30 kg.</p>
Modyfikacja dawki	Dopuszcza się opóźnienia/przerwy w podaniu immunoterapii (w przypadku toksyczności). Redukcja dawki nie jest dozwolona
Sposób podawania	Dożylnie (roztwór do infuzji dożylniej)
Czas trwania leczenia	<p>Czas trwania leczenia: do 24 miesięcy.</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące.</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana czasu trwania leczenia: 40,4 tyg. w DUR vs 35,9 tyg. w PLC Mediana liczby infuzji: 9,0 (zakres: 1–26) w obu grupach Średnia liczba infuzji: 12,9 (SD=9,6) w DUR vs 11,8 (SD=9,2) w PLC Mediana względnej intensywności dawki (RDI): 100% dla durwalumabu i placebo
Leczenie towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> Jednocześnie stosowane leki lub terapie (np. paracetamol lub difenhidramina) uznane za niezbędne w celu zapewnienia odpowiedniej profilaktyki lub leczenia wspomagającego (za wyjątkiem leków zabronionych wskazanych w protokole badania) podawane zgodnie z zaleceniami badacza. BSC (najlepsza leczenie wspomagające): antybiotyki, wsparcie żywieniowe, korekcja zaburzeń metabolicznych, optymalna kontrola objawów i leczenie bólu [w tym paliatywna radioterapia zmian nie będących zmianami docelowymi itp.]: powinna być stosowana, gdy jest to konieczne, u wszystkich pacjentów. Inaktywowane wirusy, takie jak te zawarte w szczepionce przeciw grypie: dozwolone.
Mediana okresu obserwacji	<p>Analiza okresowa dla DCO: 15.01.2024 r.</p> <p>Dla populacji pacjentów ocenianych [25]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana FU dla OS: 37,2 mies. dla DUR vs 37,2 mies. dla PLC Mediana FU dla PFS: 27,4 mies. dla DUR vs 37,7 mies. dla PLC <p>Dla populacji ITT [32]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana FU dla OS: 30,75 mies. dla DUR vs 28,63 mies. dla PLC Mediana FU dla PFS: 9,07 mies. dla DUR vs 7,39 mies. dla PLC

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

Tabela 41. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu ADRIATIC: DUR vs PLC

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Przeżycie całkowite (OS)	OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.	Mediana (95% CI) HR (95% CI), p
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę oraz fakt, które ze zdarzeń nastąpiło jako pierwsze. Ocena PFS została przeprowadzona na podstawie niezależnego centralnego zespołu oceniającego prowadzonego w warunkach zaślepienia (ang. <i>blinded independent central review</i> , BICR) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.	Mediana (95% CI) HR (95% CI), p
24-miesięczny OS 36-miesięczny OS	<ul style="list-style-type: none"> 24-OS: odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. od randomizacji; 36-OS: odsetek pacjentów, którzy przeżyli 36 mies. od randomizacji. 	% (95% CI)
18-miesięczny PFS 24-miesięczny PFS	<ul style="list-style-type: none"> 18-PFS: odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 18 mies. od randomizacji; 24-PFS: 2 odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 24 mies. od randomizacji. 	% (95% CI)
Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD)	<p>ORR zdefiniowano jako odsetki pacjentów, u których na co najmniej jednej wizycie wystąpiła najlepsza całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.</p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie dokonywał BICR wg kryteriów RECIST 1.1, przy użyciu oceny guza podczas randomizacji (po jednoczesnej chemioradioterapii) jako linii bazowej do określenia późniejszej obiektywnej odpowiedzi.</p> <p>W badaniu analizowano również odrębnie poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. takie jak: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby trwającą ≥ 7 tyg. oraz progresja choroby.</p> <p>Punkt końcowy oceniano wśród pacjentów z chorobą mierzalną. Przedstawione dane obejmują odpowiedzi potwierdzone oraz niepotwierdzone.</p>	n (%) OR (95% CI); p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako okres pomiędzy datą udokumentowanej po raz pierwszy całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, a wystąpieniem udokumentowanej po raz pierwszy progresji choroby lub zgonu (bez względu na przyczynę) oraz fakt które ze zdarzeń wystąpiło jako pierwsze.</p> <p>Ocena punktu końcowego przeprowadzona została przez BICR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p>Punkt końcowy przeprowadzono w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR lub PR).</p>	Mediana (95% CI)

<p>Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13</p>	<p>Jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 wersja 3.</p> <p>QLQ-C30 jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Składa się z 30 pytań, które pozwalając ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia (ang. <i>Global Health Status and Quality of Life scale</i>, GHS/QoL), 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, pełnienia ról, emocjonalna, kognitywna/poznawcza, społeczna) i skali objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki) oraz poziom zadowolenia z sytuacji finansowej.</p> <p>W przypadku skali funkcjonalnych wyższe wyniki wskazują na lepsze fizyczne funkcjonowanie pacjenta, podczas gdy w przypadku skali/elementów oceniających objawy choroby (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki), wyższe wyniki wskazują na nasilenie objawów choroby. Zakres skali wynosi od 0 do 100 pkt.:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia ogółem i funkcjonowanie fizyczne: 0 pkt.=złe, 100 pkt.=bardzo dobre; objawy choroby: 0 pkt.=brak, 100 pkt.= pogorszenie. <p>Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 (ang. <i>EORTC quality of life questionnaire, lung cancer module</i>) stanowiący moduł uzupełniający skali EORTC mierzący objawy związane z rakiem płuc i skutki uboczne konwencjonalnej chemioterapii i radioterapii. QLQ-LC13 zawiera pytania oceniające takie objawy jak np. kaszel, krwioplucie, duszność, ból (objawy), ból w jamie ustnej, dysfagię, neuropatię obwodową, łysienie (objawy związane z leczeniem). W przypadku skali/pozycji objawów wyższe wyniki wskazują na bardziej nasilone objawy.</p> <p>W badaniu ADRIATIC przedstawiono wyniki jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana względem wartości wyjściowych; Odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą. Analizę przeprowadzono u pacjentów z wyjściową liczbą punktów wynoszącą ≤90 pkt. dla GHS/QoL i skal funkcjonalnych oraz ≥10 pkt. w przypadku podskali oceniających objawy choroby; Czas do pogorszenia jakości życia (ang. <i>time to deterioration</i>, TTD) zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia. Analizę przeprowadzono u pacjentów z wyjściową liczbą punktów wynoszącą ≤90 pkt. dla GHS/QoL i skal funkcjonalnych oraz ≥10 pkt. w przypadku podskali oceniających objawy choroby. <p>Wyniki w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych (parametry ciągłe) przedstawiono dla wstępnie określonych kluczowych podskali ww. kwestionariuszy przy użyciu analizy modeli mieszanych dla pomiarów powtarzanych (ang. <i>mixed models for repeated measures</i>, MMRM).</p> <p>Czas do pogorszenia (ang. <i>Time to deterioration</i>, TTD) oraz wskaźniki poprawy (ang. <i>improvement rates</i>) analizowano przy użyciu odpowiednio stratyfikowanych modeli proporcjonalnych zagrożeń Coxa i regresji logistycznej.</p> <p>Za minimalną istotną różnicę (ang. <i>minimal important difference</i>, MID) uznano wartość wynoszącą ≥10 pkt. (średnia zmiana względem wartości wyjściowych).</p>	<p>MD (95%CI); p n (%); OR (95% CI) Mediana (95% CI) HR (95% CI), p</p>
---	---	---

Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM)	<p>TTDM zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu (w przypadku braku przerzutów odległych).</p> <p>Przerzuty odległe zdefiniowano jako każdą nową zmianę, która znajduje się poza polem promieniowania zgodnie z RECIST 1.1 lub zostały potwierdzone biopsją. Pacjenci, u których nie rozwinęły się przerzuty odległe lub którzy zmarli w momencie analizy, zostali ocenzeni.</p> <p>Wyniki TTDM zostały ocenione zarówno przez zaślepionego BIRC oraz przez badacza (ang. <i>Investigator Assessed</i>) wg kryteriów RECIST 1.1.</p>	Mediana (95% CI) HR (95% CI), p
PFS podczas kolejnej linii leczenia (PFS2)	<p>PFS2 oceniono przy użyciu BICR zgodnie z RECIST 1.1 oraz zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszego zdarzenia progresji po pierwszej kolejnej terapii lub zgonie.</p> <p>Data drugiej progresji została odnotowana przez badacza w eCRF podczas każdej oceny i zdefiniowana zgodnie z lokalną standardową praktyką kliniczną i może obejmować dowolne z następujących: obiektywne obrazowanie radiologiczne, objawowy postęp lub zgon.</p>	Mediana (95% CI) HR (95% CI), p
Kolejna terapia	<p>Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię przeciwnowotworową ogółem wraz z podziałem na rodzaj zastosowanej terapii (chemioterapia cytotoksyczna, immunoterapia, terapia celowana, ADC, eksperymentalna lub inne leczenie). Przedstawiono również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych terapii przeciwnowotworowych będących pierwszą zastosowaną terapią po badanym leczeniu. Wyniki przedstawiono na populację ITT.</p>	n (%) OR (95%CI)
Przerwanie leczenia	<p>Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których przerwano leczenie: ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych.</p>	n (%) OR (95%CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	<p>Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (dowolnego stopnia), jak również AEs występujące w 3-4 stopniu nasilenia.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie (ang. <i>adverse events</i>), które wystąpiły po pierwszej dawce badanego leczenia, lub zdarzenia niepożądane przed leczeniem, których nasilenie wzrosło po pierwszej dawce badanego leczenia, do 90 dni po ostatniej dawce badanego leczenia lub do rozpoczęcia pierwszej kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze).</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) wersja 4.03.</p>	n (%) OR (95%CI)
AEs potencjalnie związane z leczeniem (pTRAEs)	<p>Liczba i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem (ang. <i>possibly-related to study treatment adverse events</i>, pTRAEs): ogółem (wszystkie stopnie) oraz 3-4 stopnia nasilenia.</p> <p>pTRAEs obejmują zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako potencjalnie związane z badanym leczeniem.</p>	n (%) OR (95%CI)

	<p>Przedstawiono również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z badanym leczeniem (pTRAEs):</p> <ul style="list-style-type: none"> pTRAEs ogółem (dowolnego stopnia nasilenie) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup; pTRAEs o maksymalnym stopniu nasilenia 3. lub 4. występujące u ≥ 2 pacjentów w którejkolwiek z grup. 	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs)	<p>Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs), zdefiniowane jako jakiekolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane (bez względu na przyczynę), w tym zdarzenia niepożądane zakończone zgonem.</p> <p>Analizowano również poszczególne SAEs (dowolnego stopnia).</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95%CI)</p>
SAEs potencjalnie związane z leczeniem	<p>Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (tj. jakiekolwiek SAEs bez względu na przyczynę, włącznie ze zgonem), które w ocenie badacza zostały uznane za potencjalnie związane z badanym leczeniem.</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95%CI)</p>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	<p>Liczy oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. <i>adverse event with outcome of death</i>). Analizowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oraz zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (pTRAEs) prowadzące do zgonu.</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95%CI)</p>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zakończenia w dawkowaniu	<p>Liczy oraz odsetki chorych u których odnotowano wystąpienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia ogółem; Zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem (pTRAEs) prowadzących do przerwania leczenia ogółem; Zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia w dawkowaniu ogółem; Poszczególnych AEs prowadzących do przerwania leczenia. 	<p>n (%)</p> <p>OR (95%CI)</p>
AEs o podłożu immunologicznym	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym: ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3. lub 4. stopnia nasilenia.</p> <p>Analizowano również poszczególne AEs o podłożu immunologicznym ogółem (dowolnego stopnia) oraz 3-4 stopnia.</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95%CI)</p>
Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem	<p>Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których występowały poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem (dowolnego stopnia) występujące $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup.</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95%CI)</p>
Poszczególne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia	<p>Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których występowały poszczególne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z badanych grup (DUR lub PLC).</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95%CI)</p>
Zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc	<p>Analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>) lub popromienne zapalenie płuc (ang. <i>radiation pneumonitis</i>): ogółem (dowolnego stopnia), 3-4 stopnia oraz prowadzącego do przerwania leczenia DUR lub PLC).</p> <p>Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) lub popromienne zapalenie płuc obejmowały zdarzenia niepożądane z preferowanymi terminami: choroba płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95%CI)</p>

	choroba płuc, zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>), popromienne zwłóknienie płuc i popromienne zapalenie płuc.	
Ekspozycja na badane leczenie	Dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie tj.: mediana czasu trwania leczenia, liczba przyjętych infuzji (mediana, średnia) oraz względna intensywność dawki (RDI)	Mediana (95% CI) Średnia (SD) % (zakres)

*Dotyczy tylko punktów końcowych wykorzystanych w raporcie dla rozpatrywanego porównania; RECIST=*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; RDI (ang. *relative dose intensity*) – względna intensywność dawki; eCRF: elektroniczny formularz raportujący dane pacjenta (ang. *electronic Case Report Form*)

11.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

11.3.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

11.3.1.1. Opis skali RoB2

Poniżej zamieszczono formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali *Risk of Bias 2* (RoB2) zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [7].

Tabela 42. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania	<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input checked="" type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input checked="" type="checkbox"/> Badanie typu <i>cross-over</i> (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	<input checked="" type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input checked="" type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input checked="" type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input checked="" type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, <i>GSK Clinical Study Register</i>) <input checked="" type="checkbox"/> „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input checked="" type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input checked="" type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input checked="" type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. <i>NIH RePORTER</i> lub <i>Research Councils UK Gateway to Research</i>) <input checked="" type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input checked="" type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stroniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stroniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

11.3.1.2. Wyniki RoB2 dla badania ADRIATIC

Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie ADRIATIC

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	ADRIATIC	
Projekt badania	<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Durwalumab (DUR) Durwalumab + tremelimumab*	
Komparator	Placebo (PLC)	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	Dla porównania DUR vs PLC (data cut-off: 15 stycznia 2025)*: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite: HR= 0,73 (95%CI: 0,54; 0,98) Przeżycie bez progresji choroby: HR= 0,76 (95%CI: 0,61; 0,95) 	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	<input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input checked="" type="checkbox"/> Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) <input checked="" type="checkbox"/> „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty/postery konferencyjne dot. badania <input checked="" type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja ze stratyfikacją, centralna z wykorzystaniem systemu interaktywnej technologii odpowiedzi IVRS/IWRS (interactive voice/web response system)	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych**	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz personelem ośrodka badawczego	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	OS i PFS to pierwszorzędowe punkty końcowe. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane wg kryteriów RECIST 1.1. Przeżycie całkowite tj. odnotowane zgony (obiektywny punkt końcowy)	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena przeprowadzona przez niezależną zaślepioną komisję centralną (<i>blinded independent central review</i>)	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	Pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego był obiektywny, Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stroniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stroniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

* Interwencja nie stanowiąca przedmiotu analizy, dla której brak jest dostępnych wyników; ** Dotyczy porównania DUR vs PLC (dla którego aktualnie są dostępne wyniki); ¥ Pierwszorzędowy punkt końcowy badania obejmował ocenę PFS i OS dla porównania DUR vs PLC;

^ Zgodnie z danymi na stronie: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653507#study-plan> oraz w protokole do badania ADRIATIC

11.3.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

11.3.2.1. Opis skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono formularz oceny jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10].

Tabela 44. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie
Jeśli „tak”: <ul style="list-style-type: none"> • Populacja • Interwencja • Komparator • Punkty końcowe • Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie) 	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Częściowo tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie
Jeśli „częściowo tak”: Autorzy stwierdzają, że istnieje pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> • Pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć • Strategia wyszukiwania • Kryteria włączenia i wykluczenia • Ocena ryzyka błędu systematycznego 	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo protokół powinien być zarejestrowany i mieć sprecyzowane: <ul style="list-style-type: none"> • Plan metaanalizy/syntezy oraz • Plan badania przyczyn heterogeniczności • Wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT • lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) • lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT 	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)		
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?		<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język) 	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz wszystkie poniższe: <ul style="list-style-type: none"> przeszukano listę referencji / bibliografię badań włączonych przeszukano rejestry badań / prób klinicznych zawarto bądź konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie przeszukano szarą literaturę w danym temacie przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu 	
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?		<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwoje analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji kompromisowej lub co najmniej dwoje analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka 		
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?		<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwoje analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych lub co najmniej dwoje analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka 		
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?		<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu 	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań 	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?		<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> opis populacji opis interwencji opis komparatorów opis punktów końcowych opis metodyki badań 	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> szczegółowy opis populacji szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) opis ośrodków badania zakres czasowy okresu obserwacji 	
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?		<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
RCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> • z nieukrytej alokacji pacjentów do grup • z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, tj. zgony z dowolnej przyczyny) 	RCTs Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> • z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup • z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
nRCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> • z czynników zaktócających • z błędu selekcji 	nRCTs Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> • z metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników • z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	
<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	
Jeśli „tak”, wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego).	
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	
<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie dotyczy (brak metaanalizy)	
RCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> • autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych • autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) • autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności 	nRCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniższe): <ul style="list-style-type: none"> • autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych • autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) • autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zaktócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych • autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	
<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie dotyczy (brak metaanalizy)	
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> • włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu 	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
<ul style="list-style-type: none"> jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu 	
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu jeśli włączono badania RCT z pośrednim lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki 	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu 	
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak”, przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu.	
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> autorzy raportowali brak konfliktu interesów autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów 	

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 45. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada więcej niż jedną wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z pośredniej na niską.

11.3.2.2. Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych

Tabela 46. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)

Domeny	Nabipur 2025 [36]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY*

Domeny	Nabipur 2025 [36]
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY*
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY*
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK
Podsumowanie oceny – jakość przeglądu systematycznego	Krytycznie niska

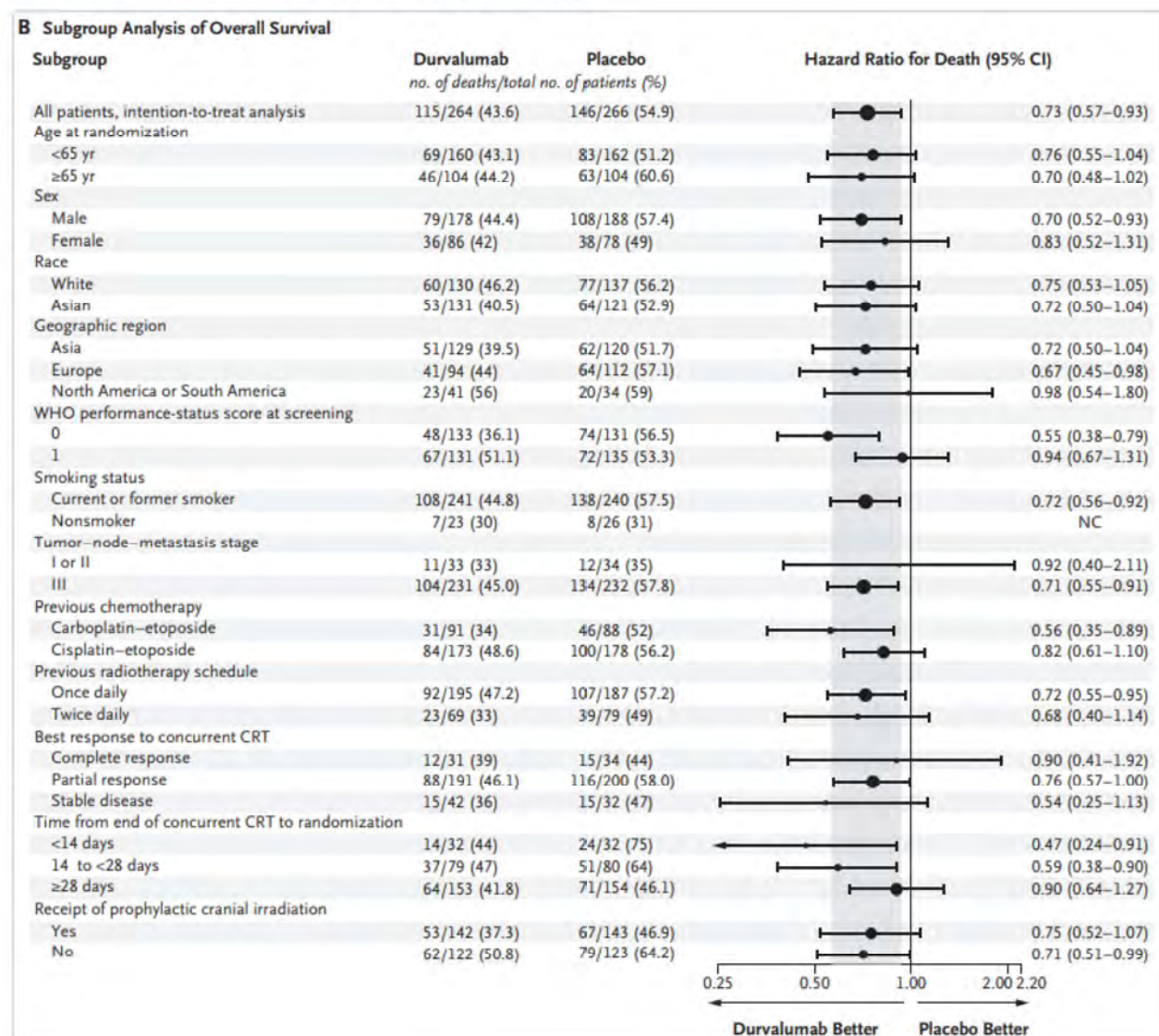
* Przegląd nie zawiera metaanalizy

11.4. Dodatkowe dane dla badania ADRIATIC

11.4.1.1. Przeżycie całkowite

Dane dotyczące analizy w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono na poniższym wykresie. Wyniki dotyczą analizy okresowej z datą odcięcia danych (DCO): 15 stycznia 2024 r.

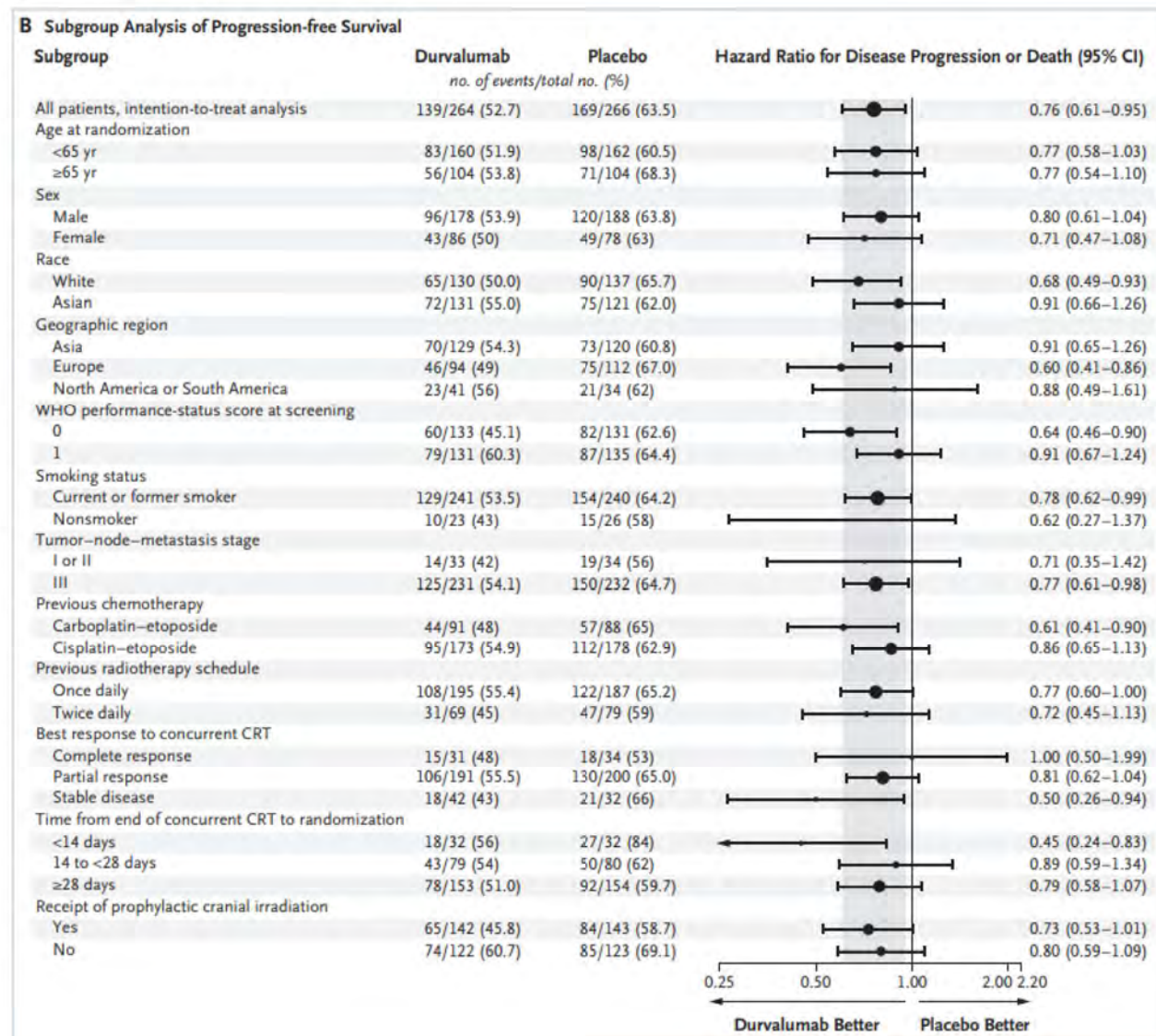
Wykres 12. Przeżycie całkowite; DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]



11.4.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

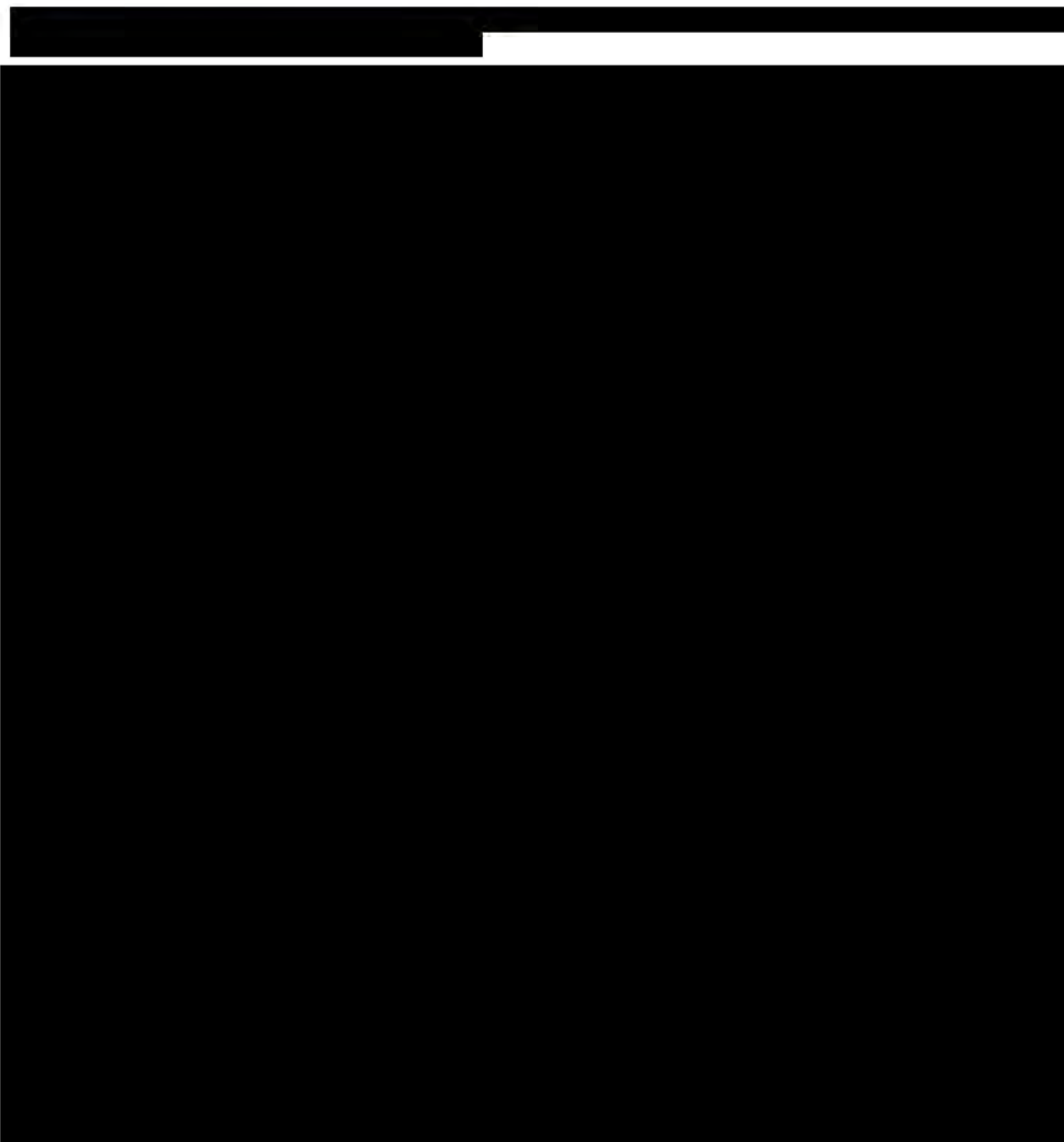
Dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS) przedstawiono na poniższym wykresie. Wyniki dotyczą analizy okresowej z datą odcięcia danych (DCO): 15 stycznia 2024 r.

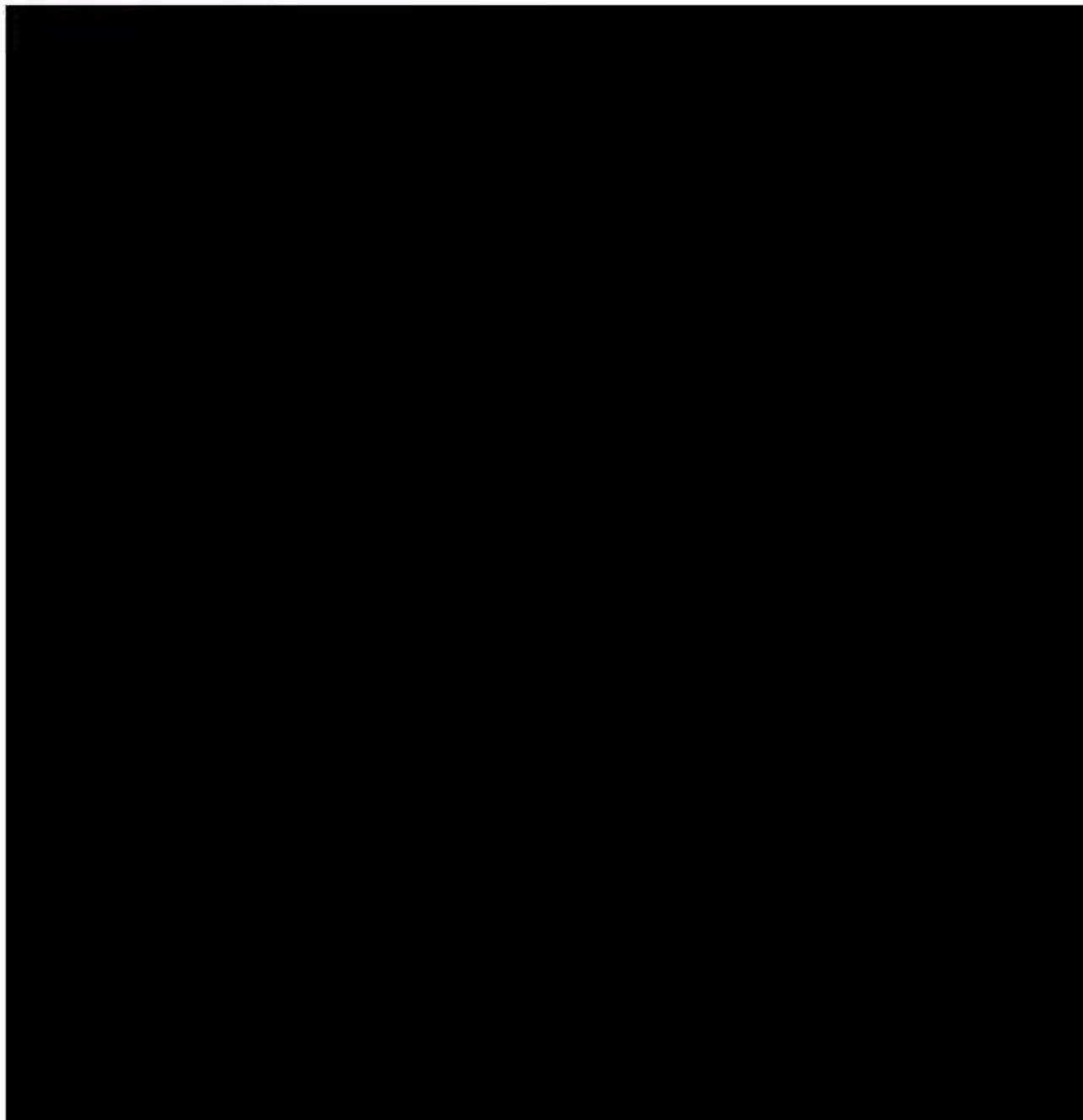
Wykres 13. Przeżycie bez progresji choroby; DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

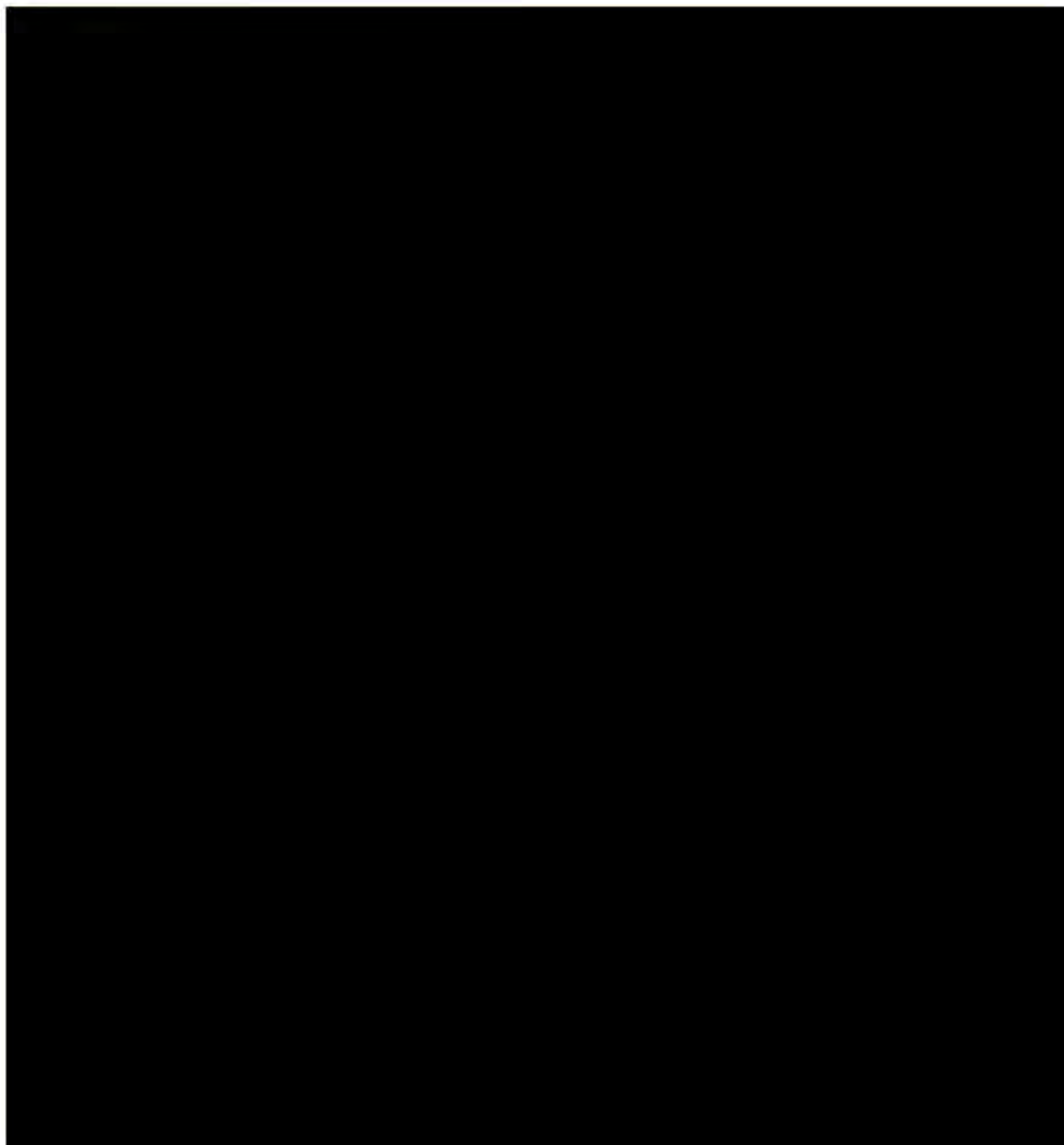


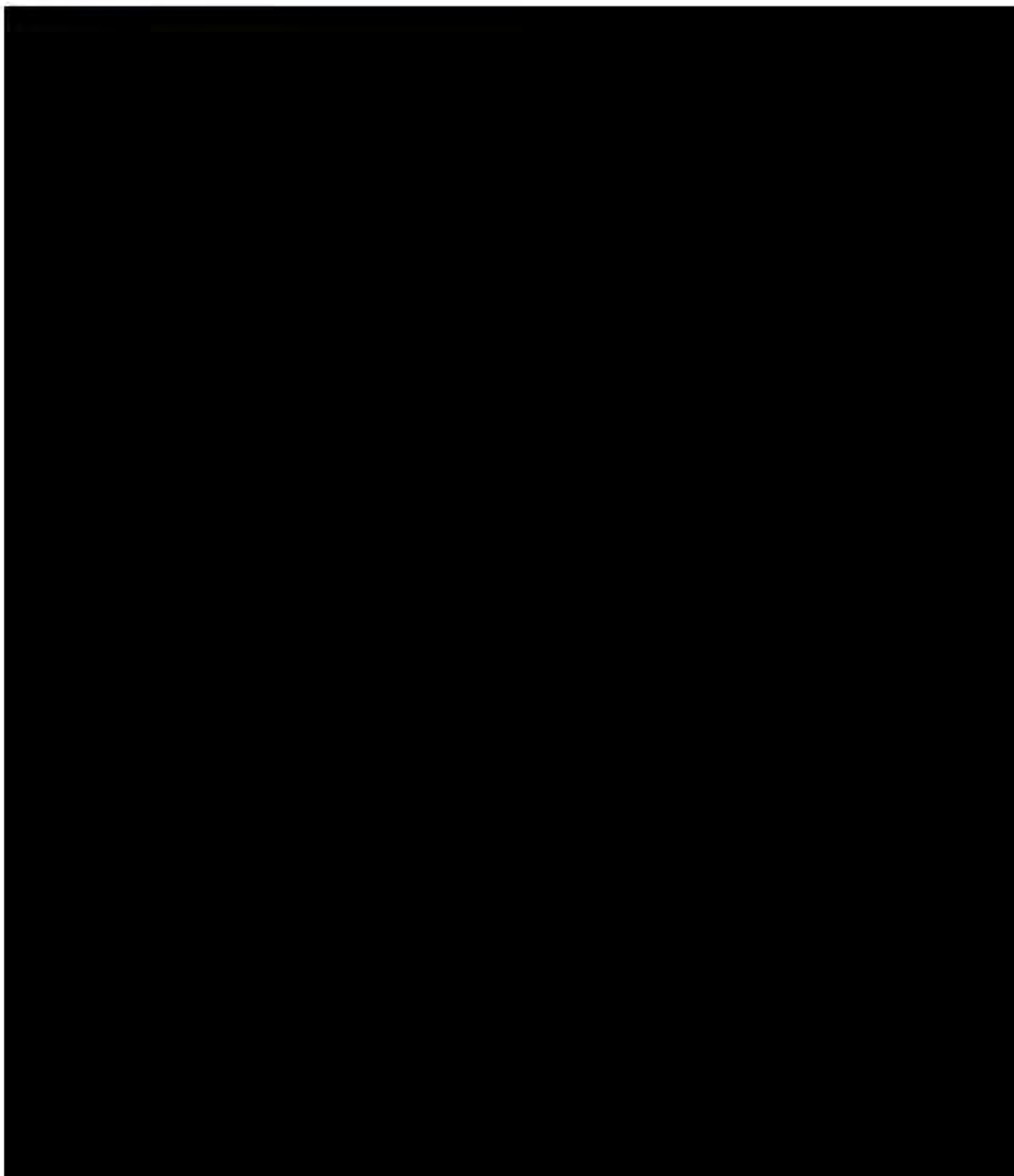
11.4.1.3. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13

Wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów dla poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 przedstawiono poniżej.









11.4.1.4. Bezpieczeństwo

W tabelach poniżej przedstawiono dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa DUR vs PLC oceniające:

- AEs prowadzące do przerwania leczenia występujące u <1% pacjentów z grupy DUR lub PLC;
- SAEs występujące u <1% pacjentów z grupy DUR lub PLC.

Analiza dotycząca oceny bezpieczeństwa przedstawiona w badaniu ADRIATIC obejmuje zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie z datą wystąpienia po podaniu pierwszej dawki badanego leczenia lub AEs mające miejsce przed leczeniem, których nasilenie zwiększyło się po podaniu pierwszej dawki badanego leczenia, do 90 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leczenia lub do rozpoczęcia pierwszej kolejnej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej (w zależności od tego, które ze zdarzeń wystąpiło wcześniej). Zdarzenia są wymienione w kolejności malejącej całkowitej liczby zdarzeń w grupie durwalumabu. Wyniki przedstawiono na populację *safety*.

Tabela 47. AEs prowadzące do przerwania leczenia: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)†	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Biegunka	2 (0,8)	0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295
Ostry zawał mięśnia sercowego	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Anemia	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Ból stawów	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Bakteryjne zapalenie płuc	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Niewydolność serca	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Cholestaza	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Majaczenie	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zapalenie mózgu o podłożu autoimmunologicznym	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Encefalopatia	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zmęczenie	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Niedoczynność tarczycy	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Ból kończyn	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zespół paraneoplastyczny	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498

AEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)†	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Rak prostaty	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zwiększona aktywność aminotransferaz	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Ostra niewydolność serca	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Ostre uszkodzenie nerek	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Ostra białaczka promielocytowa	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Przewlekła białaczka szpikowa	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zapalenie jelita grubego	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
COVID-19	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zapalenie żołądka	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zapalenie wątroby	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Niedociśnienie	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Immunologiczne zapalenie jelit	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Leukoencefalopatia	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Encefalopatia metaboliczna	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Ból mięśni	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zaburzenia układu nerwowego	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Rak płaskonabłonkowy płuc	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Rak płaskonabłonkowy podgłośniaowej części gardła	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*; †U pacjentów mogło wystąpić więcej niż jedno AEs zarejestrowane jako prowadzące do przerwania leczenia.

Tabela 48. Ciężkie zdarzenia niepożądane: DUR vs PLC (ADRIATIC) [25]

SAEs, n (%)	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Anemia (niedokrwistość)	2 (0,8)	0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295
Wypadek naczyniowo-mózgowy	2 (0,8)	0 (0,0)	5,06 (0,24; 105,22)	-	0,295
Biegunka	2 (0,8)	1 (0,4)	2,03 (0,18; 22,53)	-	0,564
Zatorowość płucna	2 (0,8)	1 (0,4)	2,03 (0,18; 22,53)	-	0,564
Ostra niewydolność lewej komory	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Ostry zawał mięśnia sercowego	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Gruźlica	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Niewydolność nadnerczy	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Psychoza alkoholowa	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Niestabilna dławica piersiowa	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Migotanie przedsionków	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Ból pleców	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Posocznica bakteryjna	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Kamica żółciowa	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zapalenie oskrzeli	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Niewydolność serca	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zaćma	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Zaparcia	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Delirium	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zakrzepica związana z urządzeniem	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Cukrzycowa kwasica ketonowa	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Dysfagia	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Encefalopatia	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Achalazja przełyku	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Wrzodzące zapalenie przełyku	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498

SAEs, n (%)	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Zaburzenia nerwu twarzowego	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zmęczenie	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Złamanie stopy	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zapalenie błony śluzowej żołądka	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zespół bólowy krętarza większego	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Krwiotłucie	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Marskość wątroby	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zapalenie wątroby	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Przepuklina	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Hiperglikemia	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Niedoczynność przysadki	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Niedrożność jelit	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Uraz kończyny	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Amputacja kończyny z powodu urazu	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Uszkodzenie wątroby	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zmniejszona liczba limfocytów	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Półpasiec oczny	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Napady częściowe	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Wrzód trawienny	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Wysięk opłucnowy	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Odma opłucnowa	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Rak prostaty	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Posocznica	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Dysfunkcja węzłów zatokowych	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	1 (0,4)	1 (0,4)	1,01 (0,06; 16,26)	-	0,994
Posocznica gronkowcowa	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498

SAEs, n (%)	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Cukrzyca typu 2	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zatrzymanie moczu	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Zmniejszenie masy ciała	1 (0,4)	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,10)	-	0,498
Ostre uszkodzenie nerek	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Ostra białaczka promielocytowa	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Choroba okluzyjna tętnic	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Rak piersi	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Ostra niewydolność serca	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Niedokrwienie mózgu	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Przewlekła białaczka szpikowa	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
COVID-19	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Depresja	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Przemieszczenie urządzenia	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zakażenie związane z urządzeniem	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Brak równowagi elektrolitowej	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Ropień	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Egzostoza	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Upadek	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Złamanie kości udowej	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Wirusowe zapalenie wątroby typu E	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Hiponatremia	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Niedociśnienie	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zwężenie tętnicy biodrowej	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zakażenie	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Przepuklina pachwinowa	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503

SAEs, n (%)	DUR (n=262)‡	PLC (n=265)	DUR vs PLC		
			OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Udar niedokrwienny mózgu	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Encefalopatia metaboliczna	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Niedrobnokomórkowy rak płuca	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Choroba zwyrodnieniowa stawów	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Złamanie miednicy	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Choroba okluzyjna tętnic obwodowych	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Legionella</i>	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zakrzepica tętnicy płucnej	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Gorączka	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Krwotok z odbytu	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zakażenie dróg oddechowych	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Niedrożność tętnicy siatkówki	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Złamanie żebra	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Niedrożność jelita cienkiego	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Rak płaskonabłonkowy płuca	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Rak płaskonabłonkowy podgłośniaowej części gardła	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Złamanie mostka	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Zakrzepica żylna kończyn	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503
Wymioty	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,27)	-	0,503

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ‡Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy DUR otrzymał tremelimumab oprócz durwalumabu i zostanie włączony do grupy durwalumab plus tremelimumab w ramach *safety population*

11.5. Ocena spełnienia wymogów formalnych

Rozporządzenie Ministra Zdrowia szczegółowo określa minimalne wymagania, jakie powinna spełniać analiza kliniczna zawarta we wniosku o refundację [3]. W poniższej tabeli przedstawiono pełny wykaz tych wymagań oraz informacje, w których rozdziałach analizy zostały one zrealizowane.

Tabela 49. Zgodność analizy efektywności klinicznej z minimalnymi wymaganiami

Nr	Wymaganie	Czy spełniono?
§ 5. 1. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:		
1)	Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.	Tak (APD; Rozdziały 1; 2)
2)	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	Tak (APD; Rozdziały 4.2; 6)
3)	Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	Tak (AKL; Rozdział 3)
4)	Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie: a) charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania, b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, d) metodyki badań.	Tak (AKL; Rozdział 11.2)
5)	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a oraz b.	Tak (AKL; Rozdział 2)
2. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, spełnia następujące kryteria:		
1)	Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku.	Tak (AKL; Rozdział 1.3)
2)	Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Tak (AKL; Rozdział 1.3)
3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera:		
1)	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi	Tak (AKL; Rozdziały 3)
2)	wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Tak (AKL; Rozdziały 3)
3)	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak (AKL; Rozdział 11.1)
4)	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu.	Tak (AKL; Rozdział 11.1.2)
5)	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak (AKL; Rozdział 11.2)

Nr	Wymaganie	Czy spełniono?
	a) opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: <ul style="list-style-type: none"> – 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, b) kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania, c) opisu procedury przypisania osób badanych do technologii, d) charakterystyki grupy osób badanych, e) charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane, f) wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu, g) informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, h) wskazania źródeł finansowania badania.	
6)	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej.	Tak (AKL; Rozdziały 3.3; 3.4)
7)	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	Tak (AKL; Rozdział 5)
4.	W przypadku gdy nie istnieje technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy
Pozostałe wymagania:		
§ 3.	Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Tak (AKL; Rozdział 11.1)
§ 8.	Analizy, o których mowa w § 1, zawierają:	
1)	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Tak (AKL; Rozdział 9)
2)	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Tak* (AKL; Rozdział 9)

* Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii mającymi doświadczenie w leczeniu nowotworów układu oddechowego w Polsce [15]. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe, dane osobowe) dołączono do kalkulatora analizy wpływu na budżet (plik *BIA_Imfinzi_DRP_FV.xlsx*).