

Analiza Kliniczna

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych
na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP),
którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 maja 2025 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	23
1 Cel opracowania.....	24
2 Metodyka	24
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	24
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	25
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	25
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	28
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	29
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	29
2.2 Ocena bezpieczeństwa	29
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	29
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	30
2.5 Analiza statystyczna	30
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	32
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	33
5 Atezolizumab w monoterapii vs chemioterapia standardowa – badanie RCT <i>IPSOS</i>	36
5.1 Opis metodyki włączonych badań	36
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	50
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	50
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	57
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	64
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	71
5.3.1 Zużycie leku	77
5.3.2 Kolejne linie leczenia	78
5.4 Skuteczność kliniczna.....	80
5.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	82

5.4.1.1	Analiza wrażliwości	84
5.4.1.2	Analiza w podgrupach.....	85
5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	91
5.4.2.1	Analiza w podgrupach.....	92
5.4.3	Odpowiedź na leczenie	95
5.4.4	Czas trwania odpowiedzi (DoR).....	97
5.4.5	Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).....	99
5.5	Bezpieczeństwo	106
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	107
5.5.2	Poszczególne TEAEs	111
5.5.3	SAEs.....	116
5.5.4	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)	118
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	122
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	134
8	Badania w toku.....	140
9	Wyniki	143
10	Dyskusja	155
11	Ograniczenia	163
12	Wnioski końcowe	169
13	Załączniki.....	171
13.1	Dodatkowe wyniki badania RCT <i>IPSOS</i>	171
13.1.1	Analiza HRQoL, dane dla wydłużonego okresu obserwacji	171
13.2	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	174
13.2.1	Badanie <i>IPSOS</i>	174
13.3	Opis skal wykorzystanych w analizie własnej.....	179
13.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	179
13.3.2	Skala Jadad	184
13.3.3	Skala NICE	184
13.3.4	Skala NOS	185
13.3.5	Skala AMSTAR 2	190
13.4	Opis skal wykorzystanych we włączonych badaniach.....	197

13.4.1	Kwestionariusz <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30</i>	197
13.4.2	Kwestionariusz <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer 13</i>	197
13.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	198
13.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	198
13.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	201
13.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	201
13.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	203
13.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	205
13.10.1	Badanie <i>IPSOS</i>	205
	Wkład autorów w opracowanie raportu	234
	Spis Tabel	235
	Spis Wykresów	238
	Piśmiennictwo	239

Wykaz skrótów

ADA	Przeciwciała przeciwko lekowi (z ang. <i>Anti-Drug-Antibodies</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Adverse Event</i>)
AESI	Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (z ang. <i>the American Joint Committee on Cancer</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Nuetrophile Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Tromboplastine Time</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, AST, AspAT (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
ATEZO	Atezolizumab
bd.	Brak danych
CCTU	<i>the Cambridge Cancer Trials Centre</i>
CHMP	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Responce</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTLA-4	Cytotoksyczne powierzchniowe białko limfocytów T (z ang. <i>Cytotoxic T Cell Antigen 4</i>)
DCO	Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-Off</i>)
DCR	Odsetek kontroli choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DFS	Okres wolny od wznowy choroby (z ang. <i>Disease-Free Interval</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration Of Response</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

eCRF	Elektroniczna karta obserwacji klinicznej (z ang. <i>electronic Case Report Form</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Core 30</i>
EORTC QLQ-LC13	Kwestionariusz <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Lung Cancer 13</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz <i>EuroQol 5-Dimension 5-level</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GEM	Gemcytabina
GGN	Górna granica normy
GHS	Ogólny stan zdrowia (z ang. <i>Global Health Status</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i.v.	Dożylnie (z ang. <i>Intravenous</i>)
IASLC	Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (z ang. <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>)
IC	Komórki układu odpornościowego infiltrujące guz (z ang. <i>Tumor-Infiltrating Immune Cells</i>)
ICI	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitor</i>)
IDMC	Niezależny Komitet ds. Monitorowania Danych (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
IHC	Metoda immunohistochemiczna (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
IL-2	Interleukina-2
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
irAE	Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (z ang. <i>immune-related Adverse Event</i>)
IS	Istotne statystycznie

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IxRS	Internetowy/telefoniczny interaktywny system odpowiedzi (z ang. <i>Interactive web/phone Response System</i>)
KE	Komisja Europejska
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate dehydrogenase</i>)
MCID	Różnica istotna klinicznie (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MFDS	Ministerstwo ds. Bezpieczeństwa Żywności i Leków Korei Południowej (z ang. <i>Ministry of Food and Drug Safety</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NDO	Nieemożliwe do oceny
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	Doustnie (z łac. <i>per os</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci (z ang. <i>Programmed Cell Death Protein 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PK	Farmakokinetyka (z ang. <i>Pharmacokinetics</i>)
PLT	Trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRAC	Komisja ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSUSA	Jednolita okresowa ocena bezpieczeństwa (z ang. <i>Periodic Safety Update Report, Single Assessment</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUVA	Fotochemioterapia (ang. <i>Psoralen and UVA</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RMST	Czas przeżycia do określonego punktu czasowego (z ang. <i>Restricted Mean Survival Time</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
ROBINS-I	<i>Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions</i>
ROS1	Protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (z ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i>)
RPSFT	Metoda statystyczna korygująca wpływ zmiany leczenia na oszacowanie efektu (z ang. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RWE	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SCAR	Ciężka niepożądana reakcja skórna (z ang. <i>Severe Cutaneous Adverse Reaction</i>)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SJS	Zespół Stevensa-Johnsona (z ang. <i>Stevens Johnson syndrome</i>)
SOC	Klasyfikacja układowo-narządowa (z ang. <i>System Organ Class</i>)
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TC	Komórki guza (z ang. <i>Tumor Cells</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>)
TEN	Toksyczna nekroliza naskórka (z ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TNF- α	Czynnik martwicy nowotworów alfa (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
TRAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Event</i>)
TTCD	Czas do potwierdzonego pogorszenia (z ang. <i>Time to Confirmed Deterioration</i>)
UK	<i>United Kingdom</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone
WBC	Liczba leukocytów (z ang. <i>White Blood cell Count</i>)
WCLC	<i>World Conference on Lung Cancer</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq®) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 roku życia
 - ECOG 0-2
 - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca
 - wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanzacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);
 - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia)
 - obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych
 - obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** atezolizumab w monoterapii stosowany w dawkowaniu zgodnym z aktualną ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** standardowa chemioterapia jednolekowa (CHT)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - przeżycie całkowite (OS)
 - przeżycie wolne od progresji (PFS)
 - odpowiedź na leczenie (ORR)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- jakość życia
 - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

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

Wyniki

W wyniku wyszukiwania systematycznego, do analizy klinicznej włączono 1 publikację pełnotekstową (*Lee 2023*) i 3 pozycje dodatkowe (doniesienie *Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOS 2025*), opisujące jedno badanie kliniczne – próbę *IPSOS*. Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

Atezolizumab w monoterapii vs standardowa chemioterapia jednolekowa – badanie RCT *IPSOS*

Badanie *IPSOS* to randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające atezolizumab w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, w porównaniu do standardowej chemioterapii jednolekowej (monoterapia gemcytabiną lub winorelbina).

Badanie *IPSOS* to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie było możliwości zastosowania terapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, według oceny badacza. Zgodnie z protokołem, badacz powinien uznać, że pacjent jest nieodpowiednim kandydatem do takiego leczenia, ze względu na zły stan sprawności (ECOG PS 2-3), lub w przypadku pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG w wieku ≥ 70 lat, ze względu na stwierdzenie istotnej choroby współistniejącej lub występowanie przeciwwskazań do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. Na potrzeby procedury rejestracyjnej EMA, dotyczącej rozszerzania wskazań do stosowania atezolizumabu o poszukiwaną populację, z populacji ogólnej badania *IPSOS* wyróżniono podgrupę wyodrębnioną przy zastosowaniu uzgodnionych i zaakceptowanych przez EMA kryteriów dotyczących niemożności zastosowania terapii opartej na pochodnych platyny, które powinny być możliwe do odtworzenia w praktyce klinicznej: wiek > 80 lat i/lub ECOG PS 3; i/lub ECOG PS 2 + określone choroby współistniejące, i/lub wiek ≥ 70 lat + określone choroby współistniejące. Podgrupa wyłoniona w opisywany powyżej sposób opisywana jako:

„subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA” obejmowała 89% populacji ogólnej badania (405 z 453 pacjentów). Analizy prowadzone dla tak zdefiniowanej grupy chorych, miały charakter eksploracyjny. Należy założyć, że w ramach polskiej praktyki klinicznej i leczenia w programie lekowym określenie przez lekarzy kryteriów przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny będzie zgodne z rejestracją zapisaną w ChPL.

W populacji ITT, zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 75,0 lat. W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA mediana wieku była równa 75,5 lat dla grupy ATEZO oraz 76,0 lat dla grupy CHT. Większość włączonych pacjentów stanowiły osoby ze stanem sprawności równym 2 wg ECOG; w populacji ITT było to 75% chorych w grupie ATEZO i 77% pacjentów w grupie CHT, a w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA odpowiednio: 72,8% vs 74,5%. Odsetki pacjentów ze stanem sprawności ocenionym na 3 według ECOG wyniosły w populacji ITT 6% dla grupy ATEZO vs 11% dla grupy CHT, w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA było to kolejno: 6,7% vs 11,7%. Pozostali włączeni chorzy to osoby wieku ≥ 70 lat i stanem sprawności ECOG PS 0 lub 1, którzy zostali zakwalifikowani do badania ze względu na obecność istotnej choroby współistniejącej lub przeciwwskazań do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. U większości pacjentów włączonych do populacji ITT nie stwierdzono przerzutów do mózgu (90% w grupie ATEZO vs 91% w grupie CHT) lub do wątroby (85% vs 83%). W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA przerzuty do mózgu lub wątroby były nieobecne u kolejno, 93,3% vs 93,4% oraz 86,6% vs 83,9% pacjentów. W populacji ITT mediana liczby chorób

współistniejących przypadających na jednego pacjenta wyniosła 6,0 dla grupy leczonej atezolizumabem oraz 5,0 dla grupy chemioterapii. Do najczęściej obserwowanych chorób współistniejących należały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia naczyniowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne pacjentów włączonych do populacji ITT i subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA były zbliżone. W obu analizowanych populacjach charakterystyki były w większości dobrze zbalansowane pomiędzy grupami ATEZO vs CHT (niewielkie różnice obserwowano jedynie dla pojedynczych parametrów).

Skuteczność kliniczna

Końcowa analiza skuteczności klinicznej, została wykonana przy dacie odcięcia danych 30 kwietnia 2022 r. Liczebność grup uwzględnionych w ocenie wyniosła:

- populacja ITT: 302 chorych z grupy ATEZO oraz 151 pacjentów z grupy CHT
- subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA: 268 chorych z grupy interwencji oraz 137 pacjentów z grupy kontrolnej.

Zarówno dla populacji ITT, jak i dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA mediana okresu obserwacji wyniosła 41,0 miesięcy.

Przeżycie całkowite (OS). Populacja ITT. Do daty odcięcia danych, zgony odnotowano u 82,5% chorych w grupie ATEZO oraz u 86,1% pacjentów w grupie CHT. Mediana OS wyniosła 10,3 miesiąca w grupie interwencji i 9,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Wśród pacjentów leczonych

atezolizumabem obserwowano istotnie dłuższe przeżycie niż w grupie chemioterapii: **HR = 0,78 (95% CI: 0,63; 0,97), p=0,028**. Prawdopodobieństwo 6-, 12- lub 18-miesięcznego przeżycia w grupie interwencji było o kilka punktów procentowych wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (6-mies. OS: 64,0% vs 57,5%, 12-mies. OS: 43,7% vs 38,6%, 18-mies. OS: 31,4% vs 24,0%). W dłuższym okresie obserwacji, różnice na korzyść ocenianej interwencji nad komparatorem były wyraźniejsze – prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 24 miesiące oszacowano na 24,3% dla grupy ATEZO i 12,4% dla grupy CHT, a różnica 24-mies. OS pomiędzy grupami wyniosła 11,9 p.p. (95% CI: 4,4; 19,5).

Subpopulacja pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. Odsetki pacjentów ze zdarzeniem (zgon) były równe 83,2% dla grupy ATEZO i 87,6% dla grupy CHT, a mediany OS wyniosły odpowiednio: 10,3 miesiąca oraz 9,4 miesiąca. Przekładało się to na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w analizowanym okresie dla grupy interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej: **HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), p=0,041**.

Analiza wrażliwości. Wyniki analiz dodatkowych były zgodne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej dla populacji ITT i potwierdzały istotną przewagę leczenia atezolizumabem nad chemioterapią w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS).

Analiza w podgrupach. W analizie w podgrupach wyróżnionych w zależności od podtypu histologicznego raka płuca, obecności przerzutów do mózgu, ekspresji PD-L1 oraz ECOG w obrębie populacji ITT, wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów leczonych atezolizumabem lub chemioterapią przedstawiały się następująco:

- w podgrupie pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym: HR = 0,77 (95% CI: 0,58; 1,03),
- w podgrupie chorych z rakiem płaskonabłonkowym: HR = 0,80 (95% CI: 0,58; 1,12),
- w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu: HR = 0,85 (95% CI: 0,40; 1,80),
- w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu: HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,98).
- w podgrupie chorych z ECOG PS 0-1: HR = 0,64 (95% CI: 0,36; 1,13),
- w podgrupie chorych z ECOG PS 2: HR = 0,86 (95% CI: 0,67; 1,10),
- w podgrupie pacjentów z ECOG PS 3: HR = 0,74 (95% CI: 0,35; 1,57),
- w podgrupie chorych bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych według testu SP263 (TC <1%): HR = 0,81 (95% CI: 0,58; 1,11)
- w podgrupie pacjentów, u których komórki guza wykazują ekspresję PD-L1 według testu SP263 (TC ≥1%): HR = 0,84 (95% CI: 0,62; 1,15),
- w podgrupie chorych z niskim poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC 1-49%): HR = 0,84 (95% CI: 0,57; 1,22),
- w podgrupie chorych z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC ≥50%): HR = 0,87 (95% CI: 0,50; 1,52).

Ogółem, we wszystkich wskazanych podgrupach, w grupie ATEZO obserwowano spójnie niższe ryzyko zgonu niż w grupie CHT.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Populacja ITT. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej odsetek pacjentów ze

zdarzeniem (progresja choroby lub zgon) był równy 91,4%. Mediana PFS wyniosła 4,2 miesiąca dla grupy ATEZO oraz 4,0 miesiąca dla grupy CHT. Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami ATEZO vs CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,07), p = 0,182. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez co najmniej 12 lub 24 miesiące było o kilka punktów procentowych wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. 12-miesięczne PFS wyniosło 20% dla grupy ATEZO i 14% dla grupy CHT, a 24-miesięczne PFS odpowiednio: 9% oraz 2%.

Subpopulacja pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. Zgon lub progresja choroby wystąpiły u 91,4% chorych włączonych do grupy interwencji oraz u 91,2% pacjentów w grupie kontrolnej. Mediana PFS była równa kolejno 4,7 miesiąca i 4,2 miesiąca. Przekładało się to na brak istotnych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR = 0,85 (95% CI: 0,68; 1,06), p = 0,151. Należy zaznaczyć, że zastosowanie PFS w ocenie terapii immunologicznych, w tym atezolizumabu, wiąże się z pewnymi ograniczeniami (nie uwzględnia w ocenie złożoności odpowiedzi immunologicznej). Mediana PFS często nie odzwierciedla długotrwałych korzyści ze stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, obejmujących wydłużenie przeżycia całkowitego, które mogą wystąpić pomimo początkowych oznak progresji.

Analiza w podgrupach: W ocenianych podgrupach, wyróżnionych w obrębie populacji ITT, odnotowano, że w grupie interwencji (ATEZO) ryzyko zgonu lub progresji choroby w analizowanym okresie było niższe lub zbliżone do ryzyka obserwowanego w grupie kontrolnej (CHT). W zdecydowanej większości analiz nie

wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie PFS.

Odpowiedź na leczenie. Populacja ITT. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 17% chorych w grupie ATEZO (CR: 1%, PR: 16%), oraz u 8% pacjentów w grupie CHT (CR: 0%, PR: 8%). Różnica odsetków ORR pomiędzy obiema interwencjami (ATEZO vs CHT) wyniosła **8,9% (95% CI: 2,4; 15,5), p = 0,010** (obliczenia autorów badania), a prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, **RB = 2,13 (95% CI: 1,17; 3,86), p = 0,0135, RD = 0,09 (95% CI: 0,03; 0,15), NNT = 12, p = 0,0037** (obliczenia własne), co wskazywało na istotną statystycznie przewagę atezolizumabu nad chemioterapią. Przy uwzględnieniu poszczególnych składowych ORR, odnotowano istotną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do PR: **RB = 1,96 (95% CI: 1,07; 3,58), p = 0,0289, RD = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,14), NNT = 14, p = 0,0120**. Odpowiedź całkowita (CR) wystąpiła jedynie u kilku pacjentów w grupie interwencji i u żadnego chorego z grupy kontrolnej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie: **RB = 4,51 (95% CI: 0,24; 83,31), p = 0,3109, RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,03), p = 0,1130**. Zarówno w grupie ATEZO, jak i w grupie CHT, kontrolę choroby osiągnięto u ponad połowy pacjentów, w obu grupach odsetki DCR były zbliżone: 57,3% vs 56,3%, **RB = 1,02 (95% CI: 0,86; 1,21), p = 0,8411, RD = 0,01 (95% CI: -0,09; 0,11), p = 0,8406**.

Subpopulacja pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. Odsetki ORR wyniosły 18,3% w grupie interwencji (PR: 16,8%, CR: 1,5%) oraz 8,0% w grupie kontrolnej (PR: 8,0%, CR: 0,0%). Przekładało się to na istotną przewagę atezolizumabu nad

chemioterapią w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego: różnica odsetków ORR była równa **10,3% (95% CI: 3,2; 17,3), $p = 0,006$** (obliczenia autorów badania), a w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie uzyskano następujące wartości: **RB = 2,28 (95% CI: 1,22; 4,24), $p = 0,0094$, RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,17), NNT = 10, $p = 0,0020$** . W ocenach uwzględniających poszczególne kategorie odpowiedzi odnotowano, że prawdopodobieństwo uzyskania PR było znacznie wyższe w grupie ATEZO niż w grupie CHT (**RB = 2,09 [95% CI: 1,12; 3,91], $p = 0,0210$, RD = 0,09 [95% CI: 0,02; 0,15], NNT = 12, $p = 0,0071$**), w przypadku CR nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami (RB = 4,62 [95% CI: 0,25; 85,14], $p = 0,3036$, RD = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,03], $p = 0,1102$).

Czas trwania odpowiedzi (DoR). Populacja ITT. U 51 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie atezolizumabem, mediana DoR wyniosła 14,0 miesiąca, a wśród 12 chorych leczonych chemioterapią, z odpowiedzią na stosowaną terapię, mediana DoR była równa 7,8 miesiąca. Czas trwania odpowiedzi był istotnie dłuższy w grupie ATEZO niż w grupie CHT: **HR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,85), $p = 0,014$** .

Subpopulacja pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. W analizie uwzględniono 49 chorych z grupy interwencji oraz 11 chorych z grupy kontrolnej, u których wystąpiła odpowiedź na stosowane leczenie. Mediana DoR była równa 14,5 miesiąca w grupie ATEZO oraz 8,2 miesiąca w grupie CHT, co przekładało się na znamienne statystycznie przewagę atezolizumabu nad chemioterapią w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego: **HR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,91), $p = 0,024$** .

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL). Populacja ITT. Ocena HRQoL była prowadzona

w oparciu o wyniki wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dodatkowego, QLQ-LC13. Wyjściowo, odpowiednie kwestionariusze zostały wypełnione przez 97% pacjentów w każdej z grup, a następnie te odsetki spadły, do 48. Tygodnia wynosząc: >70% chorych z grupy ATEZO oraz około 55% pacjentów z grupy CHT.

W ocenie HRQoL uwzględniono następujące parametry obliczane na podstawie wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13: średnia zmiana wyniku punktowego dla danej domeny obserwowana po 48 tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowej oraz czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD), definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia danego parametru, utrzymującego się w 2 kolejnych ocenach, albo istotnie klinicznego pogorszenia, ze zgonem z dowolnej przyczyny, następującym w ciągu 6 lub 9 tygodni po wykonaniu ostatniej oceny (6 tygodni: do 48 tygodnia badania, 9 tygodni: po tym okresie).

Średnia zmiana wyniku punktowego, po 48 tygodniach, względem wartości wyjściowej; ocena według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

- Zarówno w grupie ATEZO, jak i w grupie CHT odnotowano pewną poprawę w zakresie ogólnej jakości życia i stanu zdrowia (GHS/QoL), średnia zmiana wyniku to kolejno: 6,44 pkt. i 4,86 pkt.
- W grupie interwencji odnotowano poprawę lub utrzymanie stanu wyjściowego dla większości domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne (średnia zmiana: 7,44 pkt.), funkcjonowanie emocjonalne (5,04 pkt.), funkcjonowanie społeczne (1,89 pkt.) i pełnienie ról społecznych (4,92 pkt.), a niewielkie

pogorszenie dotyczyło jedynie funkcjonowania poznawczego (-1,89 pkt.).

- W grupie kontrolnej odnotowano pogorszenie w zakresie większości domen opisujących funkcjonowanie chorego, w tym: pełnienia ról społecznych (średnia zmiana: -2,78 pkt.), funkcjonowania emocjonalnego (-3,47 pkt.), funkcjonowania poznawczego (-11,11 pkt.) i funkcjonowania społecznego (-5,56 pkt.), zaobserwowano również nieistotną klinicznie poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego (2,22 pkt.).
- W grupie ATEZO odnotowano poprawę w następujących objawów: zmęczenie (średnia zmiana: -6,72 pkt.), ból (-9,85 pkt.), duszność (-7,58 pkt.), bezsenność (-6,20 pkt.), spadek apetytu (-10,85 pkt.), zaparcia (-10,61 pkt.), w odniesieniu do pozostałych ocenianych objawów wystąpiła niewielka poprawę lub utrzymanie stanu wyjściowego.
- W grupie CHT odnotowano różnorodne zmiany w zakresie poszczególnych objawów: poprawę, pogorszenie lub utrzymywanie się na względnie stabilnym poziomie przez cały czas leczenia. Poprawa dotyczyła bólu (średnia zmiana: -11,11 pkt.) i duszności (-3,03 pkt.), a pogorszenie odnosiło się do bezsenności (2,78 pkt.), spadku apetytu (5,56 pkt.) czy zmęczenia (1,85 pkt.). Jednak, niejednokrotnie, w trakcie leczenia występowały wahania średnich wartości danego parametru, w zależności od momentu oceny i liczby pacjentów uwzględnionych w analizie i ocena końcowa nie zawsze dobrze odzwierciedlają zmiany zachodzące na wcześniejszych etapach leczenia.

Średnia zmiana wyniku punktowego, po 48 tygodniach, względem wartości wyjściowej; ocena według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13:

- W grupie interwencji, odnotowano zmniejszenie nasilenia większości ocenianych objawów, specyficznych dla raka płuca: kaszel (średnia zmiana: -15,91 pkt. [zmiana istotna klinicznie]), ból klatki piersiowej (-17,83 pkt. [zmiana istotna klinicznie]), duszność (-4,84 pkt.), ból w obrębie jamy ustnej i języka (-5,30 pkt.), dysfagia (-5,30 pkt.), ból w innych lokalizacjach (-4,65 pkt.), krwiotłucie (-3,79 pkt.) i ból ramienia i barku (-1,52 pkt.). Pewne pogorszenie zaobserwowano jedynie w przypadku neuropatii obwodowej i łysienia.
- W grupie chemioterapii odnotowano poprawę w zakresie bólu w innych lokalizacjach (średnia zmiana: -15,15 pkt.), bólu ramienia i barku (-6,06 pkt.), krwiotłucia (-5,56 pkt.) i bólu jamy ustnej i barku (-2,78 pkt.). Jednak, większość ocenianych objawów utrzymywała się na stabilnym poziomie (kaszel, dysfagia) lub odnotowano zwiększenie ich nasilenia (neuropatia obwodowa: 8,33 pkt., łysienie: 13,89 pkt., ból w klatce piersiowej: 3,03 pkt., duszność: 1,85 pkt.).

Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD); ocena według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w czasie do potwierdzonego pogorszenia w zakresie duszności (HR = 1,01 [95% CI: 0,57; 1,78], p=0,975)

i zmęczenia (HR = 0,89 [95% CI: 0,55; 1,42], p=0,620).

Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD); ocena według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

- W grupie ATEZO zaobserwowano istotne wydłużenie czasu do potwierdzonego pogorszenia bólu w klatce piersiowej w porównaniu do grupy CHT, **HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,97), p=0,036**.
- W przypadku kaszlu, duszności i bólu barku lub ramienia, mediany TTCD dla danego objawu często były dłuższe w grupie leczonej atezolizumabem niż w grupie chemioterapii, jednak obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, kolejno: HR = 1,16 (95% CI: 0,60; 2,26), p=0,653, HR = 0,70 (95% CI: 0,45; 1,11), p=0,125 oraz HR = 0,75 (95% CI: 0,41; 1,39), p=0,362.
- W odniesieniu do złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie pogorszenia kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej, stwierdzono znamienne przewagę atezolizumabu nad chemioterapią w zakresie TTCD, **HR = 0,68 (95% CI: 0,46; 0,99), p=0,041**.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 300 chorych z grupy interwencji i 147 pacjentów z grupy kontrolnej, którzy otrzymali leczenie (ATEZO lub CHT). Do daty odcięcia danych, w grupie interwencji mediana czasu leczenia atezolizumabem wyniosła 3,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej mediana ekspozycji na chemioterapię była równa 2,3 miesiąca.

Ogólne kategorie AEs. Ryzyko występowania następujących kategorii AEs było istotnie niższe w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT):

- AEs ogółem: RR = 0,94 (95% CI: 0,90; 0,98), p = 0,0075, RD = -0,06 (95% CI: -0,10; -0,02), NNT = 18, p = 0,0071,
- TRAEs: RR = 0,71 (95% CI: 0,63; 0,81), p < 0,000, RD = -0,23 (95% CI: -0,32; -0,15), NNT = 5, p < 0,0001,
- TRAEs 3-4 stopnia: RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,69), p < 0,0001, RD = -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), NNT = 6, p = 0,0001,
- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania leku: RR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p = 0,0006, RD = -0,16 (-0,26; -0,07), NNT = 7, p = 0,0009.

Dla następujących kategorii AEs odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ATEZO) względem grupy kontrolnej (CHT):

- SAEs: RR = 1,35 (95% CI: 1,06; 1,72), p = 0,0163, RD = 0,13 (95% CI: 0,03; 0,22), NNH = 8, p = 0,0101,
- AESI: RR = 1,85 (95% CI: 1,27; 2,69), p = 0,0013, RD = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,24), NNH = 7, p = 0,0002.

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie występowania następujących kategorii AEs:

- AEs 3-4 stopnia: RR = 0,94 (95% CI: 0,76; 1,16), p = 0,5511, RD = -0,03 (-0,13; 0,07), p = 0,5550,
- AEs 5 stopnia: RR = 1,32 (95% CI: 0,72; 2,42), p = 0,3696, RD = 0,03 (95% CI: -0,03; 0,09), p = 0,3445,

- TRAEs 1-2 stopnia: RR = 0,90 (95% CI: 0,71; 1,13), p = 0,3526; RD = -0,05 (95% CI: -0,14; 0,05), p = 0,3604,
- TRAEs 5 stopnia: RR = 0,37 (95% CI: 0,08; 1,62), p = 0,1861; RD = -0,02 (95% CI: -0,05; 0,01), p = 0,2384,
- SAEs związane z leczeniem: RR = 0,75 (95% CI: 0,46; 1,21), p = 0,2382, RD = -0,04 (95% CI: -0,11; 0,03), p = 0,2587.,
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: RR = 0,96 (95% CI: 0,58; 1,58), p = 0,8588, RD = -0,01 (95% CI: -0,07; 0,06), p = 0,8599.

Poszczególne TEAEs (bez względu na stopień nasilenia). W grupie interwencji najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (49,7%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (49,0%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (46,7%). Z kolei, w grupie kontrolnej najczęściej obserwowano zaburzenia żołądka i jelit (53,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (49,7%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (46,3%). Ryzyko występowania następujących kategorii zdarzeń było istotnie wyższe w grupie ATEZO niż w grupie CHT: zaburzenia żołądka i jelit (RR = 0,79 [95% CI: 0,65; 0,96], p = 0,0193; RD = -0,11 [95% CI: -0,21; -0,02]; NNH = 9, p = 0,0226) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (RR = 0,46 [95% CI: 0,35; 0,61], p < 0,0001; RD = -0,25 [95% CI: -0,34; -0,16], NNH = 5, p < 0,0001). Istotnie statystycznie różnic na korzyść chemioterapii zaobserwowano w przypadku: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR = 1,39 [95% CI: 1,08; 1,77], p = 0,0098; RD = 0,14 [95% CI: 0,04; 0,23], NNT = 8, p = 0,0053), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (RR = 1,29 [95% CI: 1,01; 1,66], p = 0,0406; RD = 0,11 [95% CI: 0,01; 0,20], NNT = 10, p = 0,0302) oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania (RR = 1,38 [95% CI: 1,05; 1,82],

p = 0,0191; RD = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,21], NNT = 9, p = 0,0117).

Ryzyko występowania następujących TEAEs było istotnie niższe w grupie interwencji (ATEZO) względem grupy kontrolnej (CHT):

- nudności: RR = 0,45 (95% CI: 0,29; 0,69), p = 0,0003, RD = -0,13 (95% CI: -0,21; -0,05), NNT = 8, p = 0,0008,
- wymioty: RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), p = 0,0200; RD = -0,07 (95% CI: -0,14; -0,01), NNT = 14, p = 0,0312,
- niedokrwistość: RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,69), p < 0,0001, RD = -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), NNT = 6, p = 0,0001,
- neutropenia: RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,22), p < 0,0001, RD = -0,12 (95% CI: -0,18; -0,07), NNT = 9, p < 0,0001,
- zmniejszenie liczby neutrofilów: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,21), p = 0,0005; RD = -0,11 (95% CI: -0,16; -0,06), NNT = 9, p < 0,0001,
- zmniejszenie liczby leukocytów: RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,30), p = 0,0004; RD = -0,09 (95% CI: -0,14; -0,04), NNT = 12, p = 0,0003,
- leukopenia: RR = 0,18 (95% CI: 0,06; 0,55), p = 0,0027; RD = -0,06 (95% CI: -0,11; -0,02), NNT = 17 (10; 59), p = 0,0067.

Następujące TEAEs występowały znamienne częściej w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT):

- kaszel: RR = 2,22 (95% CI: 1,26; 3,92), p = 0,0057, RD = 0,11 (95% CI: 0,04; 0,17), NNH = 10, p = 0,0010;
- duszność: RR = 1,84 (95% CI: 1,10; 3,08), p = 0,0206, RD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), NNH = 11, p = 0,0083,

- świąd: RR = 3,76 (95% CI: 1,15; 12,31), p = 0,0288; RD = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,09), NNH = 18, p = 0,0035,
- wysypka: RR = 2,94 (95% CI: 1,16; 7,42), p = 0,0225, RD = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,11), NNH = 16, p = 0,0039,
- niedoczynność tarczycy: RR = 19,18 (95% CI: 1,17; 315,41), p = 0,0387; RD = 0,06 (95% CI: 0,03; 0,09), NNH = 16, p < 0,0001.

Dla pozostałych analizowanych TEAEs dowolnego stopnia nasilenia (zmęczenie, spadek apetytu, biegunka, gorączka, zaparcia, ból stawów, astenia, ból pleców, ból głowy, zakażenie dróg moczowych, obrzęk obwodowy i zapalenie płuc wywołane przez drobnoustrojowe chorobotwórcze) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie ryzyka ich występowania.

TEAEs $\geq$ 3 stopnia nasilenia. W większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie ryzyka występowania ocenianego zdarzenia – dotyczy to: niedokrwistości, zatorowości płucnej, nadciśnienia, wysięku opłucnowego, limfopenii, leukopenii, duszności, zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustrojowe chorobotwórcze i hiponatremii.

Jedynie istotne statystycznie różnice dotyczyły następujących TEAEs, występujących rzadziej w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT):

- neutropenia: RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,30), p = 0,0004, RD = -0,09 (95% CI: -0,14; -0,04), NNT = 12, p = 0,0003,
- zmniejszenie liczby leukocytów: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,57), p = 0,0190, RD = -0,05 (95% CI: -0,08; -0,01), NNT = 21, p = 0,0088,

- zmniejszenie liczby neutrofilów: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,36), p = 0,0076, RD = -0,07 (95% CI: -0,12; -0,03), NNT = 14, p = 0,0007.

SAEs. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u $\geq 2\%$ pacjentów włączonych do jednej z porównywanych grup (ATEZO vs CHT) należały: zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (11,0% vs 7,5%), sepsa (0,0% vs 2,7%), zapalenie dolnych dróg oddechowych (1,7% vs 2,7%), wysięk opłucnowy (3,0% vs 1,4%), gorączka neutropeniczna (0,0% vs 2,0%) i inne. Dla wszystkich ocenianych SAEs nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI). Zgodnie z oczekiwaniami, AESI występowały istotnie częściej w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT). Oprócz AESI ogółem dotyczyło to:

- AESI 1-2 stopnia: RR = 1,61 (95% CI: 1,07; 2,44), p = 0,0230, RD = 0,10 (95% CI: 0,02; 0,18), NNT = 10, p = 0,0117,
- AESI związanych z leczeniem: RR = 2,24 (95% CI: 1,42; 3,54), p = 0,0005, RD = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,24), NNT = 7, p < 0,0001,
- ciężkich (*serious*) AESI: RR = 4,90 (95% CI: 1,16; 20,68), p = 0,0305, RD = 0,05 (95% CI: 0,02; 0,09), NNH = 19, p = 0,0021,
- ciężkich (*serious*) AESI związanych z leczeniem: RR = 8,33 (95% CI: 1,12; 61,99), p = 0,0384; RD = 0,05 (95% CI: 0,02; 0,08), NNH = 21, p = 0,0009,
- AESI wymagających stosowania kortykosteroidów: RR = 2,38 (95% CI: 1,08;

5,24), $p = 0,0313$; RD = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,12), NNH = 16, $p = 0,0096$.

Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie częstości występowania AESI 3-4 stopnia nasilenia, AESI 5 stopnia nasilenia, AESI związanych z leczeniem 3-4 stopnia, AESI związanych z leczeniem 5 stopnia, AESI prowadzących do zakończenia leczenia i AESI prowadzących do modyfikacji dawkowania lub czasowego przerwania leczenia.

Spośród poszczególnych AESI, w grupie interwencji (ATEZO) najczęściej obserwowano występowanie: wysypki o podłożu immunologicznym (15%), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (11%) i niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym (9%). Zarówno wysypka, jak i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym występowały znamienne częściej w grupie ATEZO niż w grupie CHT, kolejno: RR = 2,00 (95% CI: 1,07; 3,76), $p = 0,0302$, RD = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,13), NNH = 14, $p = 0,0120$ oraz RR = 13,23 (95% CI: 1,82; 96,41), $p = 0,0108$, RD = 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12), NNH = 13, $p < 0,0001$. Ryzyko występowania zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, RR = 1,74 (95% CI: 0,85; 3,55), $p = 0,1268$, RD = 0,05 (95% CI: -0,01; 0,10), $p = 0,0878$.

Dla pozostałych AESI (reakcje związane z wlewem, schorzenia o podłożu immunologicznym: zapalenie płuc, nadczynność tarczycy, cukrzyca, zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki, niewydolność kory nadnerczy, miastenia rzekomoporażna, zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie nerek) nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Wnioski

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i stanowi główną przyczynę zgonów związanych z nowotworami. Szczególnym wyzwaniem jest leczenie pacjentów z zaawansowanym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, ale gorszym stanem sprawności, oraz wszystkich z niższą ekspresją, którzy w obu przypadkach z różnych powodów nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynach (np. z uwagi na wiek >80 lat lub ECOG 2 albo wiek >70 lat i istotne klinicznie choroby współtowarzyszące związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc), u których brak jest obecnie możliwości zastosowania zarówno zalecanego i optymalnego leczenia obejmującego immunoterapię (w monoterapii lub w skojarzeniu z platynami, w zależności od ekspresji PD-L1), jak również nawet standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny. W związku z tym jedyną możliwością leczenia tej grupy chorych jest zastosowanie mało skutecznej chemioterapii jednolekowej. Widoczna jest zatem niezaspokojona potrzeba zdrowotna tej populacji, wynikająca z braku dostępu do nowych opcji terapeutycznych, charakteryzujących się wysoką skutecznością i mniej toksycznych od chemioterapii.

Atezolizumab (produkt Tecentriq) to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1). Jest to terapia o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowana na różnych etapach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i innych chorób nowotworowych, która w

Polsce jest refundowana w części zarejestrowanych wskazań.

W wiarygodnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy *IPSOS*, dedykowanym dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na pochodnych platyny, wykazano, że atezolizumab w monoterapii stosowany w I linii leczenia zaawansowanego NDRP skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz wykazuje wyższą skuteczność w zakresie osiągnięcia długotrwałych odpowiedzi na leczenie w porównaniu do standardowej chemioterapii jednolekowej. Ponadto, terapia atezolizumabem nie wpływa na pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z wcześniejszymi obserwacjami.

Wnioskowany program lekowy dotyczy pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, bez określonych zmian genetycznych (bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK/ROS1*), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Refundacja atezolizumabu we wnioskowanej populacji oznaczałaby zapewnienie tym chorym pierwszej nowoczesnej opcji terapeutycznej. Uwzględnienie atezolizumabu w algorytmie postępowania pozwoliłoby na poprawę wyników leczenia tej populacji, przy zachowaniu dobrej tolerancji terapii i utrzymaniu dobrego stanu funkcjonalnego.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu (produkt leczniczy Tecentriq®) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 15 maja 2025 r.):

- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) z lat 2016-2024;
- World Conference on Lung Cancer (WCLC) z lat 2016-2024;
- Congress of European Society for Medical Oncology (ESMO) z lat 2016-2024;
- World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) z lat 2016-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

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

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

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab[all] OR atezolizumab[nm]
2	"non small cell lung cancer"[all]
3	"NSCLC"[tw]
4	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
5	#2 OR #3 OR #4
6	#1 AND #5
7	ineligible[tw] OR unfit[tw] OR frail[tw] OR "poor performance"[tw] OR unsuitable[tw] OR "performance status"[tw] OR "not eligible"[tw] OR elderly[tw] OR elder[tw] OR older[tw] OR "not suitable"[tw]
8	#6 AND #7

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

Nr	Kwerendy
1	('atezolizumab'/exp OR atezolizumab) AND [embase]/lim
2	'non small cell lung cancer' AND [embase]/lim
3	nsclc AND [embase]/lim
4	'non small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim
5	#2 OR #3 OR #4
6	#1 AND #5
7	(ineligible OR unfit OR frail OR 'poor performance' OR unsuitable OR 'performance status' OR 'not eligible' OR elderly OR elder OR older OR 'not suitable') AND [embase]/lim
8	#6 AND #7

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

Nr	Kwerendy
1	atezolizumab
2	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
3	NSCLC
4	"non small cell lung cancer"

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Nr	Kwerendy
5	#2 OR #3 OR #4
6	#1 AND #5
7	ineligible OR unfit OR frail OR "poor performance" OR unsuitable OR "performance status" OR "not eligible" OR elderly OR elder OR older OR "not suitable"
8	#6 AND #7

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tecentriq 2025*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek powyżej 18 roku życia - ECOG 0-2 - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca - wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia) - obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych - obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny	- populacja inna niż określona - obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego - obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub wątrobie Dopuszczano także badania prowadzone w szerszej populacji w odniesieniu do kryteriów szczegółowych (jak ECOG lub wykluczenie specyficznych lokalizacji przerzutów) poszukując następnie wyników w podgrupach docelowych
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	atezolizumab w monoterapii stosowany w dawkowaniu zgodnym z aktualną ChPL (ATEZO)	leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	standardowa chemioterapia jedno-lekowa (CHT)	- dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL - inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - odpowiedź na leczenie (ORR) - jakość życia - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- badania wczesnej, I/II fazy - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa atezolizumabu stosowanego w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, poszukiwano także badań obserwacyjnych i opisów rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały atezolizumab w populacji chorych z NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy ([REDACTED]) za pomocą jednolitego formularza

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2024*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 15 maja 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 121 w Pubmed, 1066 w Embase oraz 150 w Cochrane (łącznie 1337, w tym 194 duplikaty). Wśród nich zidentyfikowano 220 opracowań wtórnych, spośród których 20 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo atezolizumabu w monoterapii stosowanego w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (ze względu na podeszły wiek, zły stan sprawności lub występowanie istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania leczenia opartego na pochodnych platyny).

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria selekcji i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

Opracowania wtórne analizowane w pełnym tekście, potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

Opracowania wtórne analizowane w pełnym tekście wraz ze szczegółowymi przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 15 maja 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 121 w Pubmed, 1066 w Embase oraz 150 w Cochrane (łącznie 1337). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 194.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1143) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1119 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 247;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 53;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 330.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (8), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (261) oraz opracowania wtórne (220). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (24) rekordy, spośród których 23 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieprawidłowa interwencja: 4;
- nieodpowiednia populacja: 5;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 14.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 1 doniesienie konferencyjne, z którego wykorzystano dane dotyczące wyników badania IPSOS. Dodatkowo, w analizie uwzględniono również raport EPAR dotyczący preparatu Tecentriq (*EPAR Tecentriq 2024*), a także dane z portalu

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

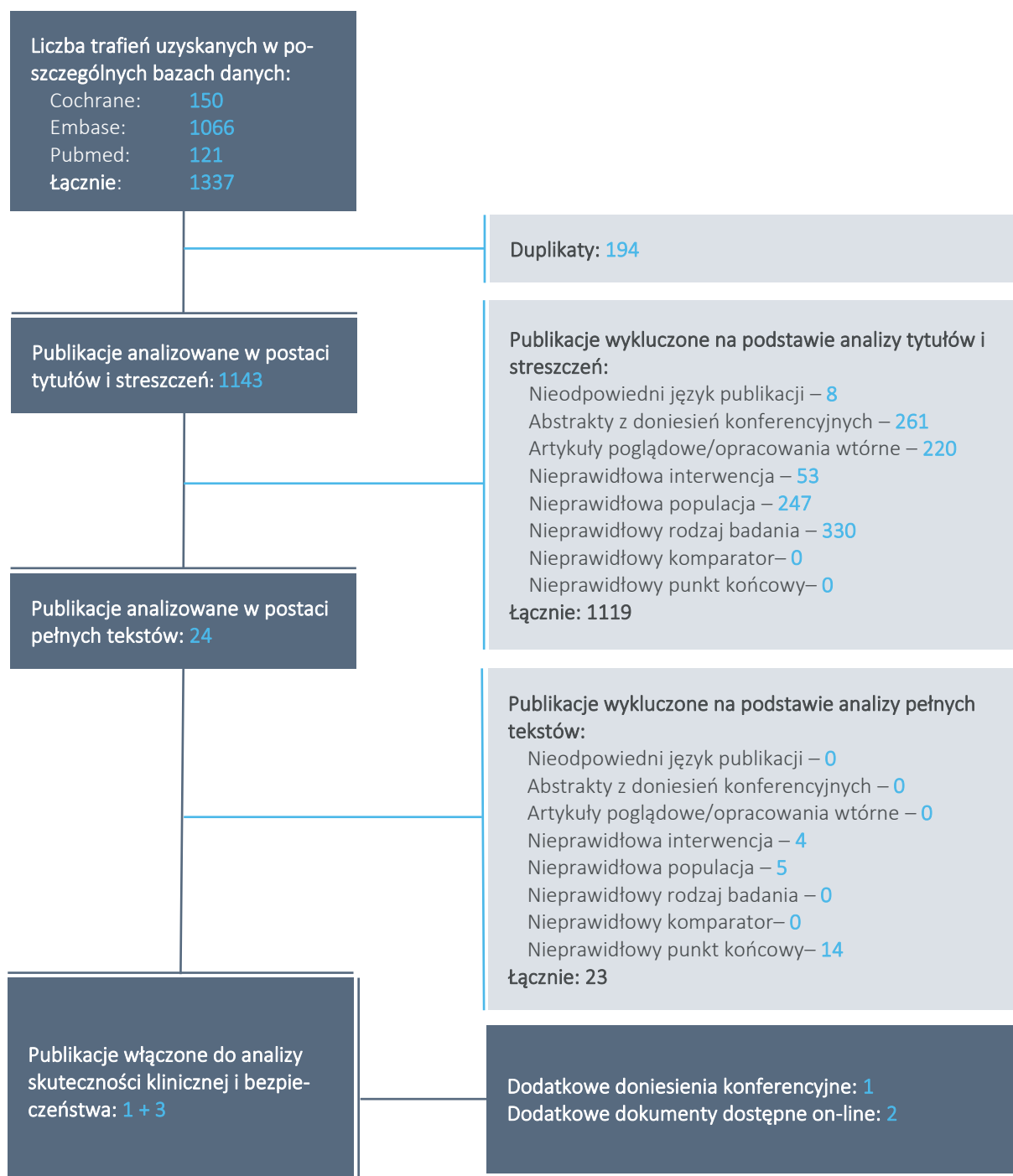
clinicaltrials.gov, dotyczące opisywanego badania IPSOS (*CT-IPSOS 2025*). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono zatem 1 publikację zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 3 pozycje dodatkowe (abstrakty i inne publikacje). Włączona publikacja (*Lee 2023*) przedstawiała wyniki badania RCT IPSOS, porównującego atezolizumab z chemioterapią; dodatkowe materiały (doniesienie *Lee 2022*, *EPAR Tecentriq 2024*, *CT-IPSOS 2025*) również dotyczyły tego badania.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Atezolizumab w monoterapii vs chemioterapia standardowa – badanie RCT *IPSOS*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające atezolizumab w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, w porównaniu do standardowej chemioterapii jednolekowej (monoterapia gemcytabiną lub winorelbina) – badanie *IPSOS*.

Badanie *IPSOS* (NCT03191786) to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją i równoległą grupą kontrolną, w której prowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w monoterapii (ATEZO) i wybranych jednolekowych schematów chemioterapii standardowej (CHT) w docelowej populacji. Badanie zostało przeprowadzone w 91 ośrodkach leczniczych zlokalizowanych w 23 krajach Azji, Europy, Ameryki Płn. i Ameryki Płd., w tym w Polsce (2 ośrodki). W okresie od 11 września 2017 r. do 23 września 2019 r. do badania *IPSOS* zrekrutowano 453 pacjentów, spełniających przyjęte przez autorów kryteria włączenia, przy czym w wyniku przeprowadzonej randomizacji 302 osoby włączono do grupy interwencji (atezolizumab), a 151 chorych przypisano do grupy kontrolnej (chemioterapia).

W toku procedury rejestracyjnej Europejskiej Agencji Leków, rozszerzającej wskazania do stosowania atezolizumabu w Unii Europejskiej o leczenie pierwszej linii NDRP u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, badanie *IPSOS* zostało poddane szczegółowej ocenie przez analityków EMA (*EPAR Tecentriq 2024*). Jednym z podstawowych wymagań jakie musieli spełnić pacjenci włączani do badania *IPSOS* był brak możliwości zastosowania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, według oceny badacza. Zgodnie z protokołem, badacz powinien uznać pacjenta za nieodpowiedniego kandydata do takiego leczenia, ze względu na zły stan sprawności (ECOG PS 2-3), a w przypadku pacjentów w wieku ≥ 70 lat ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, ze względu na stwierdzenie istotnej choroby współistniejącej lub przeciwwskazania do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. W ramach wykonanej oceny EMA zwrócono uwagę na brak powszechnie stosowanych, standaryzowanych kryteriów pozwalających na ocenę czy pacjent z NDRP kwalifikuje się do zastosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Uznano, że kryteria zastosowane przez autorów badania *IPSOS* były niewystarczająco ściśle zdefiniowane i w dużej mierze opierały się na indywidualnej ocenie klinicznej badacza, a ze względu na ograniczenia dotyczące raportowania danych, niemożliwa była pełna weryfikacja na jakiej podstawie badacz uznał pacjenta za

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

nieodpowiedniego kandydata do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Zakwestionowano, czy zastosowanie takich kryteriów pozwoli na wyłonienie grupy chorych dobrze odpowiadającej populacji docelowej i uzyskanie reprezentatywnych wyników. Z tego względu uzgodniono nowy zestaw kryteriów definiujących, czy pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, które powinny być możliwe do odtworzenia w praktyce klinicznej:

- wiek >80 lat i/lub
- ECOG PS 3; i/lub
- ECOG PS 2 + określone choroby współistniejące,
- wiek ≥ 70 lat + określone choroby współistniejące.

Za istotne klinicznie choroby współistniejące uznano choroby związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny w ocenie lekarza prowadzącego.

Po zastosowaniu wyżej wymienionych kryteriów u pacjentów włączonych do badania *IPSOS* jako chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny uznano 268 chorych z grupy interwencji oraz 137 pacjentów z grupy kontrolnej. Następnie, dla tak zdefiniowanej podgrupy, obejmującej 89% populacji ogólnej badania *IPSOS* (405 z 453 pacjentów), wykonana została analiza eksploracyjna dla najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej. Podgrupa wyłoniła w opisywany powyżej sposób opisywana jest w dalszej części rozdziału jako: „subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA”.

Badanie *IPSOS* jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Badanie było finansowane przez *F Hoffmann-La Roche* i *Genentech Inc.*

Szczegóły dotyczące metodyki badania *IPSOS* zawiera poniższa tabela.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *IPSOS*, ATEZO vs CHT (*Lee 2023*).

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>IPSOS</i>	<i>superiority</i>	II A / 3(R2;B0;W1)	mediana: 41,0 mies. (IQR 36,7-47,8) ¹	Tak	populacja ogólna (ITT): ATEZO vs CHT: 302 vs 151 subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA: ATEZO vs CHT: 268 vs 137	Skuteczność: ITT ² Bezpieczeństwo: populacja bezpieczeństwa ³	Wieloośrodkowe (91 ośrodków w 23 krajach, w tym w Polsce) ⁴	F Hoffmann-La Roche, Genentech Inc.

- 1 dotyczy populacji ITT, dodatkowe dane: 95% CI: 39,9; 43,1; dane z podziałem na grupy: dla grupy ATEZO: mediana była równa 41,4 mies. (95% CI: 40,0; 44,2, IQR: 38,2-47,8), a dla grupy CHT: 39,9 mies. (95% CI: 36,5; 52,7, IQR: 34,3-52,7); dane dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA: mediana 41,0 mies. (IQR: 36,8-48,0; 95% CI: 39,9; 44,2), dane dla grupy ATEZO: mediana 41,3 mies. (95% CI: 40,0; 44,2, IQR: 38,2-48,0), dla grupy CHT: 39,9 mies. (95% CI: 36,5; NDO, IQR: 36,5-52,7) (*EPAR Tecentriq 2024*);
- 2 analiza skuteczności klinicznej została wykonana w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; liczebność grup uwzględnionych w analizie (populacja ogólna) wyniosła 302 chorych w grupie interwencji oraz 151 chorych w grupie kontrolnej;
- 3 analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku (atezolizumabu lub chemioterapeutyku); liczebność grup uwzględnionych w analizie wyniosła 300 chorych w grupie interwencji oraz 147 chorych w grupie kontrolnej;
- 4 ośrodki uczestniczące były zlokalizowane w 23 krajach Azji, Europy, Ameryki Płn. i Ameryki Płd., w tym 2 ośrodki polskie (*Lee 2023*); w dokumencie *EPAR Tecentriq 2024* podano, że zrekrutowano pacjentów w 85 ośrodkach (*EPAR Tecentriq 2024*).

Większość danych dotyczących badania *IPSOS* odnaleziono w publikacji pełnotekstowej *Lee 2023*, zawierającej opis metodyki badania oraz wyniki końcowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (ATEZO vs CHT), przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 30 kwietnia 2022 r. Ponadto w załączniku do wymienionej publikacji umieszczono pełny protokół badania *IPSOS*. Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, informacje prezentowane w niniejszym rozdziale pochodzą z publikacji *Lee 2023*. Część przedstawionych poniżej informacji zaczerpnięto z następujących źródeł: doniesienie konferencyjne *Lee 2022*, rekord ze strony *clinicaltrials.gov* dla badania o numerze NCT03191786: *CT-IPSOS 2025* oraz Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dla produktu Tecentriq (atezolizumab), podsumowujące procedurę rozszerzania wskazań do stosowania atezolizumabu o poszukiwaną populację (leczenie pierwszej linii NDRP u pacjentów niekwalifikujących się chemioterapii opartej na pochodnych platyny): *EPAR Tecentriq 2024*. We wszystkich źródłach uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej odnaleziono wyniki dotyczące końcowej analizy badania *IPSOS* (DCO: 30.04.2022).

W poniższej tabeli podsumowano informacje na temat wykorzystanych źródeł danych dla badania *IPSOS*.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 6. Źródła danych prezentujące wyniki badania *IPSOS*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
IPSOS	Lee 2023		publikacja główna; metodyka badania ² oraz wyniki końcowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ATEZO vs CHT
	Lee 2022 ¹		dodatkowe dane, nieuwzględnione w publikacji głównej
		mediana: 41,0 mies. (IQR 36,7-47,8)	
	EPAR Tecentriq 2024	DCO: 30.04.2022	dodatkowe dane, nieuwzględnione w publikacji głównej (dodatkowe informacje dotyczące metodyki, szczegółowa analiza bezpieczeństwa, analiza w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA)
	CT-IPSOS 2025		dodatkowe dane, nieuwzględnione w publikacji głównej (szczegółowa ocena HRQoL)

1 doniesienie konferencyjne (abstrakt + prezentacja);

2 najważniejsze informacje odnośnie metodyki badania przedstawiono w tekście głównym publikacji jako załącznik zawarto również pełny protokół badania *IPSOS*.

W badaniu *IPSOS* analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia atezolizumabem w monoterapii nad standardową chemioterapią jednolekową, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*). Założono, że w trakcie badania wypadnie 10% włączonych pacjentów, a okres zbierania danych zaplanowano na 24 miesiące. Oszacowano, że włączenie do badania około 441 chorych, powinno przełożyć się na odnotowanie 380 zdarzeń (zgonów) w zakładanym okresie obserwacji, co przy uwzględnieniu przyjętych założeń powinno pozwolić na uzyskanie 90% mocy statystycznej w wykrywaniu HR równego 0,7 dla przeżycia całkowitego, co odpowiada wydłużeniu mediany OS z 7 miesięcy w grupie kontrolnej do 10 miesięcy w grupie interwencji (dwustronny test log-rank, $\alpha=5\%$). W ramach oceny pierwszorzędnego punktu końcowego, zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy *interim*, po wystąpieniu 304 zgonów w populacji ITT, co odpowiada 80% całkowitej spodziewanej liczby zdarzeń (w celu kontrolowania ogólnego poziomu błędów typu I na zakładanym poziomie, poziom istotności przyjęty w analizie *interim* określono przy wykorzystaniu funkcji Lan-DeMets oraz użyto metody granic O'Brien-Fleming). Analiza końcowa powinna zostać przeprowadzona po odnotowaniu 380 zdarzeń (zgonów) lub osiągnięciu 54 miesięcy obserwacji, po włączeniu do badania pierwszego pacjenta. W analizie drugorzędowych punktów końcowych nie zastosowano korekty poziomu istotności dla porównań wielokrotnych.

Zgodnie z założeniem, analiza *interim* została wykonana po odnotowaniu 304 zdarzeń (zgonów), a w oparciu o wyniki dostępne na tym etapie, Niezależny Komitet ds. Monitorowania Danych (IDMC, z ang. *Independent Data Monitoring Committee*) zarekomendował kontynuowanie badania, do wykonania analizy końcowej. Wyniki wspomnianej analizy końcowej są opisane w dalszej części rozdziału, na podstawie następujących źródeł: Lee 2023, Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024 i CT-IPSOS 2025. Zbieranie

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

danych dla opisywanej analizy zostało zakończone 30 kwietnia 2022, po odnotowaniu 379 zdarzeń (zgonów), po upływie 55 miesięcy od randomizacji pierwszego pacjenta.

Poniżej podsumowano założenia dotyczące mocy statystycznej oraz wymaganej wielkości próby, określonych na potrzeby porównania atezolizumabu z chemioterapią w badaniu *IPSOS*.

Tabela 7. Ocena mocy w badaniu *IPSOS* (Lee 2023).

Badanie (źródło)	Ocena	Opis
<i>IPSOS</i> (Lee 2023)	Tak	- Oceniano liczebność grupy wymaganą do wykazania wyższości leczenia atezolizumabem nad chemioterapią jednolekową, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>) - Założono, że w trakcie badania wypadnie 10% włączonych pacjentów - Okres zbierania danych ma wynieść 24 miesiące - Randomizacja zostanie przeprowadzona w stosunku 2:1 - Przy uwzględnieniu powyższych założeń, oszacowano, że do badania należy włączyć około 441 chorych, co powinno się przełożyć na odnotowanie 380 zdarzeń w zakładanym okresie obserwacji. Przy uwzględnieniu przyjętych założeń powinno to pozwolić na uzyskanie 90% mocy statystycznej w wykrywaniu HR równego 0,7 dla przeżycia całkowitego, co odpowiada wydłużeniu mediany OS z 7 miesięcy w grupie kontrolnej do 10 miesięcy w grupie interwencji (dwustronny test log-rank, $\alpha=5\%$) - Zaplanowano wykonanie jednej analizy <i>interim</i> i analizy końcowej - Analiza <i>interim</i> ma zostać wykonana po wystąpieniu 304 zdarzeń (80% całkowitej spodziewanej liczby zdarzeń) - Analiza końcowa ma zostać wykonana po wystąpieniu 380 zdarzeń (100% całkowitej spodziewanej liczby zdarzeń) lub osiągnięciu 54 miesięcy obserwacji, po włączeniu do badania pierwszego pacjenta

Jak wspomniano powyżej, podstawowym celem badania *IPSOS* było porównanie skuteczności leczenia atezolizumabem w monoterapii ze standardową chemioterapią jednolekową, w odniesieniu do przeżycia całkowitego. W analizie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji uwzględniono również ocenę prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych (po 6, 12, 18 i 24 miesiącach) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*). W badaniu *IPSOS*, OS definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, a PFS jako czas od randomizacji do pierwszego odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu (którekolwiek wystąpi wcześniej). Analizowano również odpowiedź na leczenie, ocenianą przez badacza według kryteriów RECIST 1.1. Dokonywano pomiaru następujących parametrów: odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*) obejmującą odpowiedź częściową i całkowitą, odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*), uwzględniający pacjentów, u których uzyskano chorobę stabilną oraz pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią i odsetki pacjentów osiągających jako najlepszą odpowiedź: odpowiedź częściową (PR), odpowiedź całkowitą (CR), chorobę stabilną (StD) lub progresję choroby (PD). Ponadto, oceniano czas

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) definiowany jako czas od wystąpienia udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie do odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1, lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej). W analizach uwzględniono również ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) i ocenę bezpieczeństwa.

Analizę skuteczności klinicznej wykonano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, których analizowano zgodnie z przypisaną grupą (populacja ITT). Dla wybranych punktów końcowych wykonano analizy dodatkowe i analizy w podgrupach, w tym analizę eksploracyjną w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA. Bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku (atezolizumabu lub chemioterapeutyku).

Badanie *IPSOS* obejmowało następujące etapy: okres skryningu, proces randomizacji, właściwe leczenie atezolizumabem lub chemioterapią i okres *follow-up* następujący po zakończeniu badanej terapii. Etap skryningu obejmował okres 28 dni przed przeprowadzeniem randomizacji. Na tym etapie weryfikowano, czy pacjent spełnia przyjęte kryteria selekcji oraz oceniano wyjściowy stan chorego, przed rozpoczęciem leczenia. Radiologiczna ocena zaawansowania choroby nowotworowej powinna obejmować badanie TK lub MRI klatki piersiowej i jamy brzusznej (z kontrastem, przy braku przeciwwskazań), TK miednicy mniejszej i TK lub MRI głowy. Należy uwidocznąć wszystkie znane lokalizacje choroby, w razie wskazań klinicznych, wykonane powinny być scyntygrafia kości i TK szyi, lub inne badania obrazowe, według oceny badacza.

Do badania *IPSOS* kwalifikowano chorych bez względu na status ekspresji PD-L1 w guzie nowotworowym. Wymagano jednak, aby wszyscy włączani pacjenci dostarczyli próbkę guza, pozwalającą na wykonanie centralnej oceny ekspresji PD-L1 (próbka pobrana podczas skryningu lub próbka archiwalna, w postaci bloku utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie). Zgodnie z pierwotnym planem, na etapie randomizacji, ocenę przeprowadzono za pomocą testu SP142, mierzącego liczbę komórek nowotworowych i komórek odpornościowych naciekających nowotwór, wykazujących ekspresję PD-L1. Wyniki raportowano według systemu punktowego od 0 do 4, gdzie kolejne liczby odpowiadają określonym odsetkom PD-L1-pozytywnych komórek nowotworowych (TC0/1/2/3, przy czym: TC0: <1% kom. PD-L1-pozytywnych, TC1: ≥1% do <5%, TC2: ≥5% do <50%, TC3: ≥50%) i komórek odpornościowych naciekających nowotwór (IC0/1/2/3, IC0: <1% kom. PD-L1-pozytywnych, IC1: ≥1% do <5%, IC2: ≥5% do <10%, IC3: ≥10%). Dane pochodzące z takiej oceny wykorzystano w stratyfikacji randomizacji, przyjmując następujące definicje:

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- wysoka ekspresja PD-L1: TC3 lub IC3,
- niska ekspresja PD-L1 lub brak ekspresji: TC0/1/2 i IC0/1/2;
- status nieznany.

Ze względu na zaobserwowane w trakcie badania postępy w zakresie diagnostyki onkologicznej, wprowadzono poprawkę do protokołu i zaplanowano przeprowadzenie retrospektywnej analizy dostępnych próbek guza za pomocą testu immunohistochemicznego SP263. W teście SP263 ocenia się odsetek komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1, a wyniki prezentowane są w następujący sposób:

- brak ekspresji PD-L1: TC <1%,
- obecna ekspresja PD-L1: TC ≥1%,
- niska ekspresja PD-L1: TC 1-49%,
- wysoka ekspresja PD-L1: TC ≥50%,
- status nieznany.

Ocena wybranych punktów końcowych skuteczności klinicznej (OS, PFS) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 w guzie nowotworowym, wyodrębnioną w oparciu o wyniki testu SP263 została zdefiniowana jako jeden z drugorzędowych punktów końcowych. Ogółem, test SP263 był podstawowym sposobem oceny ekspresji PD-L1, wykorzystywanym na etapie analizy skuteczności klinicznej. Ocena dla podgrup zdefiniowanych przy zastosowaniu testu SP142 miała charakter eksploracyjny.

Randomizacja metodą permutacji blokowej została przeprowadzona centralnie, za pomocą internetowego/telefonicznego interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS, *Interactive web/phone Response System*). Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 2:1 do jednej z dwóch grup, leczonych atezolizumabem lub wybranym jednolekowym schematem chemioterapii (ATEZO vs CHT). W procesie randomizacji zastosowano stratyfikację względem podtypu histologicznego NDRP (rak płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), występowania przerzutów do mózgu (tak vs nie) i poziomu ekspresji PD-L1 ocenianego w teście immunohistochemicznym SP142 (wysoka ekspresja PD-L1 vs niska ekspresja PD-L1 lub brak ekspresji vs nieznany).

W grupie interwencji, pacjentów leczono atezolizumabem, podawanym dożylnie w dawce 1200 mg w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W grupie kontrolnej chorzy stosowali jednolekowy schemat chemioterapii, wybrany przez badacza spośród następujących: monoterapia gemcytabiną i.v. lub

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

monoterapia winorelbina p.o. lub i.v., podawane w 3- lub 4-tygodniowych cyklach, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami. Nie dopuszczano *crossover* pomiędzy grupami. Leczenie przydzielone w wyniku randomizacji stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 z objawowym pogorszeniem stanu chorego, nieakceptowalnej toksyczności związanej z leczeniem, stanu, w którym kontynuacja terapii stwarzałaby zagrożenie dla bezpieczeństwa chorego, zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej, niedozwolonej protokołem lub zajścia w ciążę. Dodatkowo, w protokole badania przewidziano możliwość kontynuacji terapii atezolizumabem po stwierdzeniu progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 u pacjentów odnoszących korzyści ze stosowanego leczenia aż do utraty korzyści klinicznych z dalszej terapii, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, zgonu lub zakończenia badania przez sponsora pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów:

- dowody na korzyść kliniczną z leczenia, według badacza (brak objawowego pogorszenia przypisywanego progresji choroby w ocenie prowadzonej na podstawie zintegrowanej analizy danych z badań radiologicznych, wyników biopsji [jeśli są dostępne], stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych),
- brak nieakceptowalnej toksyczności,
- brak pogorszenia stanu sprawności według ECOG związanego z progresją choroby,
- brak progresji w krytycznych lokalizacjach (np. w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych) niemożliwych do opanowania za pomocą interwencji dopuszczonych protokołem.

Pacjenci, dla których istnieją dostępne opcje terapeutyczne muszą wyrazić pisemną zgodę na ich odroczenie do czasu zakończenia udziału w badaniu.

W trakcie badania, u każdego pacjenta zaplanowano wykonywanie odpowiednich badań obrazowych, oceniających zaawansowanie choroby nowotworowej w następujących punktach czasowych: co 6 tygodni (± 5 dni) przez pierwsze 48 tygodni trwania badania, a następnie co 9 tygodni (± 5 dni). Każdorazowo, radiologiczna ocena zaawansowania nowotworu powinna obejmować wykonanie TK lub MRI klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz badania pozwalające na uwidocznienie wszystkich znanych lokalizacji choroby. Wymagania odnośnie TK miednicy mniejszej są zależne od wskazań klinicznych i lokalnych wytycznych praktyki klinicznej. Jeśli jest to wykonalne, zaleca się, aby u danego pacjenta każdorazowo wykorzystywać taką samą metodę obrazowania. Dopuszcza się wykonywanie dodatkowych badań, w zależności od wskazań klinicznych. Wyniki wykonanych badań obrazowych były analizowane przez badacza

według kryteriów RECIST 1.1, a okresową ocenę zaawansowania nowotworu prowadzono do czasu progresji choroby, a u pacjentów kontynuujących terapię atezolizumabem, po wystąpieniu progresji choroby aż do czasu zakończenia leczenia. Dodatkowo, na kolejnych zaplanowanych wizytach kontrolnych pacjenci powinni wypełniać kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13, przeznaczone do oceny wybranych aspektów funkcjonowania chorego oraz objawów chorobowych, wpływających na jakość życia. Monitorowanie pacjentów pod kątem bezpieczeństwa prowadzono od rozpoczęcia leczenia aż do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku lub po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej (którekolwiek wystąpi wcześniej). W odniesieniu do występowania SAEs i AESI w analizie uwzględniono wydłużony okres obserwacji, obejmujący 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku lub rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Zbieranie danych uzupełniających, w tym informacje o kolejnych terapiach przeciwnowotworowych, kontynuowano do czasu zgonu pacjenta, wycofania zgody chorego na udział w badaniu, utraty z obserwacji lub zakończenia badania przez sponsora, którekolwiek wystąpi pierwsze.

W badaniu *IPSOS* nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Takie postępowanie zostało zastosowane z powodu odmiennych schematów dawkowania leków stosowanych w grupie interwencji (atezolizumab i.v. w dawce 1200 mg podawany w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu) i w grupie kontrolnej (chemioterapia jednolekowa: monoterapia gemcytabiną i.v. lub winorelbina p.o. lub i.v., dawkowane zgodne z lokalnie obowiązującą, odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego, podawane w 3- lub 4-tygodniowych cyklach; lub co tydzień) oraz różnych wymagań odnośnie premedykacji przed podawaniem kolejnych dawek leków. Dodatkowo, występowanie różnic w zakresie znanych profilów działań niepożądanych, charakterystycznych dla analizowanych terapii może utrudniać lub uniemożliwiać utrzymanie rzeczywistego zaślepienia względem stosowanej interwencji. Aby zapewnić odpowiednią wiarygodność danych, pomimo braku zaślepienia, autorzy badania zaplanowali wykonywanie ocen choroby nowotworowej z taką samą częstością w obu grupach chorych i prowadzenie analiz zgodnie z wcześniej ustaloną strategią, co zostało określone w protokole badania i

Jakość próby *IPSOS* oceniano w 5-punktowej skali Jadada; punkty przyznano za prawidłowy sposób randomizacji i opis wykluczenia pacjentów, jednak zarówno pacjenci, jak i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, w związku z czym nie przyznano punktów za zastosowanie zaślepienia i badanie oceniono na 3 punkty w skali Jadada.

W tabeli poniżej przedstawiona ocena jakości badania *IPSOS* w skali Jadada wraz z komentarzami.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 8. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *IPSOS* (Lee 2023).

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>IPSOS</i> (Lee 2023)	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 do grup ATEZO vs CHT, za pomocą internetowego/telefonicznego interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS); Czynniki stratyfikacji: ▪ podtyp histologiczny (rak płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), ▪ występowanie przerzutów do mózgu (tak vs nie) ▪ poziom ekspresji PD-L1 mierzony w teście immunohistochemicznym SP142 (TC3 lub IC3 vs TC0/1/2 i IC0/1/2 vs nieznany).	Brak zaślepienia.	Tak

Skryningowi pod kątem spełnienia kryteriów selekcji do badania *IPSOS* poddano 843 osób. Na tym etapie wykluczono 390 pacjentów, najczęściej było to spowodowane niespełnieniem wszystkich wymaganych kryteriów włączenia (174 chorych), odnotowaniem kryteriów wykluczenia (45 osób), decyzją pacjenta lub badacza (32 pacjentów), brakiem możliwości wykonania analizy laboratoryjnej ze względu na niedostępność próbki guza nowotworowego wystarczającej do analizy (30 osób) lub zgonem pacjenta (21). Rzadziej jako powody wykluczenia odnotowano wystąpienie progresji klinicznej lub stanu wykluczającego możliwość zastosowania chemioterapii, stwierdzenie nieakceptowalnych odchyłań laboratoryjnych, przekroczenie dopuszczalnego okresu skryningu i inne przyczyny. Ostatecznie, w procesie randomizacji uwzględniono 453 pacjentów, w tym 302 chorych przydzielono do grupy interwencji (atezolizumab) a 151 pacjentów – do grupy kontrolnej (chemioterapia). Przypisane leczenie otrzymało 300 osób z grupy interwencji (99,3%) i 147 pacjentów z grupy kontrolnej (97,4%). W tym gemcytabinę zastosowano u 63 chorych, a pozostałych 84 pacjentów otrzymywało winorelbinę.

W momencie zakończenia zbierania danych (30.04.2022) leczenie atezolizumabem kontynuowało 15 chorych z grupy interwencji (5,0%), żaden chory z grupy chemioterapii nie stosował wówczas leczenia. Pozostali chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (285 chorych w grupie ATEZO i 147 pacjentów w grupie CHT) zakończyli już terapię, najczęściej było to spowodowane wystąpieniem progresji choroby (50,3% vs 51,0%). Ponadto jako przyczyny zakończenia leczenia należy wskazać: zdarzenia niepożądane (12,7% vs 13,6%), zgon (20,0% vs 12,2%), decyzję pacjenta (9,0% vs 8,2%), decyzję badacza (1,0% vs 11,6%) i inne powody. W grupie interwencji, 86 pacjentów (28,7%) kontynuowało leczenie atezolizumabem, po wystąpieniu progresji choroby (zgodnie z protokołem, było to dozwolone u pacjentów odnoszących korzyści kliniczne z dalszej terapii). Do daty odcięcia danych udział w badaniu zakończyło 287 chorych (95,0%) włączonych do grupy interwencji i wszyscy pacjenci (100%) z grupy kontrolnej,

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

a najczęstszą przyczyną utraty chorych z badania były zgony (zmarło 78,1% pacjentów z grupy ATEZO i 84,1% chorych z grupy CHT). Rzadziej było to spowodowane decyzją pacjenta, utratą z obserwacji, zakończeniem badania przez sponsora i decyzją badacza.

W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, liczebność porównywanych grup (ATEZO vs CHT) wyniosła 302 vs 151 chorych. Bezpieczeństwo analizowano w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku: 300 chorych z grupy leczzonej atezolizumabem oraz 147 pacjentów z grupy chemioterapii.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *IPSOS*.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu *IPSOS* (Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024).

Etap badania	IPSOS ^	
	ATEZO	CHT
Źródło	Lee 2023	
Ramy czasowe badania	11.09.2017-23.09.2019 ¹	
Skryning	843	
▪ Wykluczenie	390 pacjentów, w tym: – niespełnienie kryteriów włączenia (n=174), – kryteria wyłączenia (n=45), – decyzja pacjenta lub badacza (n=32), – próbka niewystarczająca do analizy laboratoryjnej lub brak wyników (n=30), – zgon (n=21), – progresja kliniczna lub stan wykluczający możliwość zastosowania chemioterapii (n=21), – nieakceptowalne odchylenia laboratoryjne (n=19), – nie podano przyczyny (n=17), – przekroczenie 28-dniowego okresu skryningu (n=14), – nieakceptowalna historia medyczna (n=9), – nieakceptowalne procedury (n=9), – inne przyczyny (n=11).	
Randomizacja	453	
	302 (100%)	151 (100%)
Otrzymanie leczenia	300 (99,3%) ²	147 (97,4%) ³
		GEM: 63 WIN: 84
Zakończenie leczenia	285 (94,4%)	147 (97,4%)
- AEs	38/300 (12,7%) #	20/147 (13,6%) #
- Zgon	60/300 (20,0%) #	18/147 (12,2%) #
- Progresja choroby	151/300 (50,3%) #	75/147 (51,0%) #
- Utrata z obserwacji	1/300 (0,3%) #	1/147 (0,7%) #
- Non-compliance	3/300 (1,0%) #	0/147 (0,0%) #

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Etap badania	IPSOS ^	
	ATEZO	CHT
- Decyzja pacjenta	27/300 (9,0%) #	12/147 (8,2%) #
- Zakończenie badania przez sponsora	1/300 (0,3%) #	0/147 (0,0%) #
- Decyzja badacza	3/300 (1,0%) #	17/147 (11,6%) #
- Inne	1/300 (0,3%) #	4/147 (2,7%) #
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie, po wystąpieniu progresji choroby	86 (28,7%) #	0 (0,0%) #
Kontynuacja leczenia	15 (5,0%)	0 (0,0%)
Zakończenie udziału w badaniu	287 (95,0%)	151 (100%)
- Zgon	236 (78,1%)	127 (84,1%)
- Decyzja pacjenta	26 (8,6%)	16 (10,6%)
- Utrata z obserwacji	9 (3,0%)	3 (2,0%)
- Zakończenie badania przez sponsora	15 (5,0%) ⁴	5 (3,3%)
- Decyzja badacza	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Analiza skuteczności	302 (100%) ⁵	151 (100%) ⁵
Analiza bezpieczeństwa	300 (99,3%) ⁶	147 (97,4%) ⁶

^ tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji Lee 2023;

źródło danych: EPAR Tecentriq 2024;

1 w tym okresie prowadzono rekrutację pacjentów do badania;

2 wśród 2 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia: 1 pacjent wycofał zgodę na dalszy udział w badaniu, a u 1 pacjenta stwierdzono odstępstwo od protokołu;

3 wśród 4 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia: 3 pacjentów wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu, u 1 pacjenta stwierdzono progresję choroby;

4 30 kwietnia 2022 (data odcięcia danych) sponsor rozpoczął włączanie pacjentów do programu dalszego dostępu do atezolizumabu, co zostało odnotowane w karcie obserwacji klinicznej (eCRF) jako „zakończenie badania przez sponsora”.

5 w analizie skuteczności klinicznej uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

6 w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie (dowolna ilość atezolizumabu lub chemioterapeutyku).

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu IPSOS przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wyniki tej analizy dla najważniejszych punktów końcowych (OS, PFS, ORR, ocena HRQoL i ocena bezpieczeństwa) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *IPSOS* według narzędzia RoB2.

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

Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako niskie. Proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację blokową do dwóch grup (ATEZO vs CHT) w stosunku 2:1, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: podtyp histologiczny NDRP (rak płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), występowanie przerzutów do mózgu (tak vs nie) i poziom ekspresji PD-L1 oceniany w teście immunohistochemicznym SP142 (wysoka ekspresja PD-L1 vs niska ekspresja PD-L1 lub brak ekspresji vs nieznany). Utajenie alokacji utrzymano dzięki centralnemu przeprowadzeniu randomizacji, przy wykorzystaniu internetowego/telefonicznego interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS). Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były w większości dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami (niewielkie różnice dotyczyły jedynie pojedynczych parametrów).

W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. W ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych zastosowano jednak prawidłową metodą analityczną – skuteczność oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, a bezpieczeństwo – w populacji randomizowanych chorych, którzy otrzymali dowolną ilość leku. Nie odnotowano znaczących odstępstw od zaplanowanych interwencji, które mogłyby wynikać z kontekstu badania. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji ocenione zostało na niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Do daty odcięcia danych, mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby i zgonem albo AEs (decyzja pacjenta: 8,6% w grupie ATEZO vs 10,6% w grupie CHT, utrata z obserwacji: 3,0% vs 2,0%, decyzja badacza: 0,3% vs 0,0%). Zgodnie z przyjętym postępowaniem, w analizie skuteczności klinicznej, dla następujących

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

punktów końcowych: OS, PFS, ORR została wykonana w populacji ITT (wszystkich pacjentów poddanych randomizacji). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku, co odpowiadało 99,3% chorych przypisanych do grupy interwencji i 97,4% chorych włączonych do grupy kontrolnej. Jedynie w przypadku oceny HRQoL, ze względu na zmniejszającą się w czasie liczbę pacjentów wypełniających zadane kwestionariusze (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13) obserwowano pewien spadek w zakresie dostępności danych. Niewątpliwie, przyczyniła się do tego występująca w czasie utrata pacjentów z badania. Należy zauważyć, że nie odnotowano istotnych dysproporcji w tym zakresie pomiędzy grupami, i jako zjawisko typowe dla długoterminowych, eksperymentalnych badań klinicznych, nie jest prawdopodobne, aby mogło to być zależne od uzyskanych wartości. Ogółem, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych zostało ocenione na niskie.

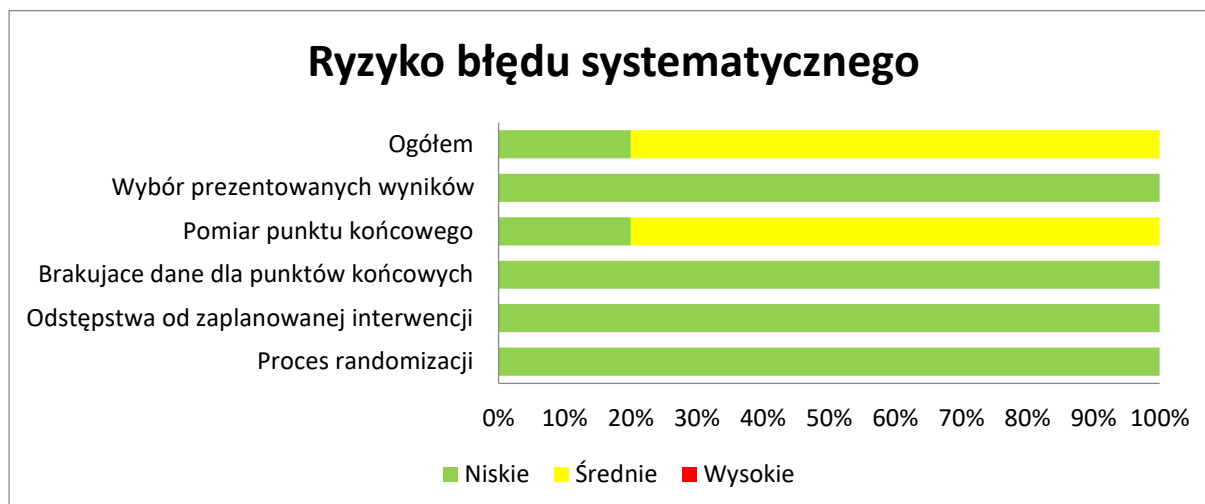
Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *IPSOS* była ocena przeżycia całkowitego. Jest to punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny, w związku z czym brak zaślepienia osób oceniających jego występowanie nie miał wpływu na analizę i dla oceny OS ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie. W ocenie pozostałych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody pomiaru. PFS i ORR było oceniane przez badacza zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1., występowanie zdarzeń niepożądanych było raportowane przez pacjentów, zgodnie z terminologią MedDRA, ich nasilenie oceniano według kryteriów CTCAE (wersja 4.0), a jakość życia była oceniana przez pacjentów za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy, właściwych dla tych chorych: EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13. Ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji, istniała pewna możliwość wystąpienia zakłóceń w ocenie wymienionych punktów końcowych, jednak ze względu na zastosowanie odpowiednich, zwalidowanych skal i kwestionariuszy oraz identyczne metody pomiaru w obu porównywanych grupach było to mało prawdopodobne i ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego zostało ocenione na średnie.

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

Informacje odnośnie ryzyka błędu systematycznego w badaniu *IPSOS* podsumowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

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

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *IPSOS* włączano dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem NDRP w stadium zaawansowanym lub nawrotowym (stopień IIIB, nienadający się do leczenia wielomodalnego) lub przerzutowym (stopień IV), według 7. edycji klasyfikacji AJCC. Wymagano, aby każdy włączony pacjent został uznany przez badacza za nieodpowiedniego kandydata do chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny ze względu na zły stan ogólny (ECOG PS 2-3), lub, w przypadku pacjentów w wieku ≥ 70 lat ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, ze względu na stwierdzenie istotnej choroby współistniejącej lub występowanie przeciwwskazań do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów z chorobą mierzalną (według kryteriów RECIST 1.1) i spodziewaną długością życia wynoszącą ≥ 8 tygodni, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego NDRP na etapie choroby zaawansowanej, nawrotowej lub przerzutowej. U każdego chorego, wymagano wykluczenia obecności w guzie nowotworowym mutacji aktywującej w genie *EGFR* (L858R lub delecje egzonu 19) lub rearanżacji *ALK*. Kolejnym wymaganiem była dostępność odpowiedniej próbki tkanki guza, przy czym dopuszczano zarówno próbki uzyskane przed rozpoczęciem badania (próbki archiwalne), jak i próbki pobrane w trakcie skryningu. Do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów z leczonymi, bezobjawowymi przerzutami do mózgu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów, obejmujących: występowanie choroby mierzalnej poza OUN, ograniczenie występowania przerzutów do lokalizacji nadnamiotowej i/lub mózdzku, brak konieczności stosowania kortykosteroidów, brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni przed

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

randomizacją lub radioterapią całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją i brak dowodów na progresję choroby pomiędzy zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN a badaniem skryningowym. Ponadto jako kryteria włączenia, wymagane na etapie rekrutacji pacjentów do badania należy wymienić: stwierdzenie odpowiedniej czynności szpiku kostnego i innych kluczowych narządów, zdefiniowanych na podstawie odpowiednich wyników badań laboratoryjnych i zdolność do przestrzegania wymagań określonych w protokole badania.

Do udziału w badaniu *IPSOS* nie dopuszczano pacjentów z aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN, w tym z niewyleczonym lub niestabilnym zespołem ucisku rdzenia kręgowego, z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych lub z krwotokiem śródczaszkowym związanym z przerzutami do OUN w historii ani chorych, u których utrzymywały się objawy niepożądane związane z wcześniejszym leczeniem. Jako kryteria wykluczenia należy wymienić ponadto obecność niekontrolowanych objawów związanych z chorobą nowotworową, takich jak: ból, hiperkalcemia oraz wysięk w jamie opłucnowej, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze, wymagające powtarzalnych zabiegów odbarczających (do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów z cewnikami założonymi na stałe). U pacjentów, u których na etapie choroby bez przerzutów, zastosowano neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia wymagano utrzymania co najmniej 6-miesięcznej przerwy pomiędzy zakończeniem ostatniej, poprzednio stosowanej terapii a randomizacją. Jako kryterium wyłączenia należy wymienić także stwierdzenie wybranych chorób współistniejących, takich jak: inne nowotwory złośliwe, istotne choroby sercowo-naczyniowa, wybrane schorzenia płuc lub choroby autoimmunizacyjne czy występujące w ostatnim czasie poważne zakażenia. Do udziału w badaniu nie dopuszczano chorych z dowolnym schorzeniem wykluczającym bezpieczny udział pacjenta w badaniu, zakłócającym przestrzeganie wymaganych procedur lub wpływającym na interpretację uzyskanych wyników. Niedozwolone było leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym o założeniu terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją.

Jako kryteria wyłączenia związane ze stosowaniem atezolizumabu należy wymienić: poważną reakcję alergiczną, anafilaktyczną lub inną reakcję nadwrażliwości na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane, lub białko fuzyjne w historii oraz znaną nadwrażliwość na dowolny składnik wykorzystany przy wytwarzaniu atezolizumabu. Niedozwolone było stosowanie doustnej lub dożylniej antybiotykoterapii (wymagano, aby pacjenci wyzdrowieli z infekcji wymagającej stosowania antybiotyków) lub leczenie za pomocą kortykosteroidów systemowych lub innych leków immunosupresyjnych. Do badania nie dopuszczano pacjentów, którzy otrzymali żywą, atenuowaną szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

randomizacją ani chorych stosujących systemowe leki immunostymulujące w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed randomizacją (którekolwiek jest krótsze). Kryterium wyłączenia stanowiło również wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (dopuszczano włączenie takich pacjentów, przy spełnieniu określonych warunków). Jako kryterium wykluczenia związane z chemioterapią należy wymienić znaną nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania winorelbiny (p.o., i.v.) i gemcytabiny (i.v.).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *IPSOS* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *IPSOS* (Lee 2023).

Parametr	badanie <i>IPSOS</i> [na podstawie protokołu badania]
	Kryteria włączenia
	▪ Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym lub nawrotowym (stopień IIIB, nienadający się do leczenia wielomodalnego) lub przerzutowym (stopień IV), według 7. edycji klasyfikacji AJCC ▪ Brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego NDRP w stadium zaawansowanym lub nawrotowym (stopień IIIB, nienadający się do leczenia wielomodalnego) lub przerzutowym (stopień IV), według 7. edycji klasyfikacji AJCC ▪ Brak wykrytej mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> (L858R lub delecje egzonu 19) lub rearanżacji <i>ALK</i>¹ ▪ Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1: ○ Zmiany wcześniej napromieniane mogą być uznane za mierzalne tylko wtedy, gdy jednoznacznie udokumentowano wystąpienie progresji choroby w tym miejscu od czasu napromieniania i jeśli nie jest to jedyna lokalizacja choroby. ▪ Pacjenci z leczonymi, bezobjawowymi przerzutami do OUN mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów: a) Choroba mierzalna obecna poza OUN b) Przerzuty zlokalizowane są jedynie nadnamiotowo i/lub w mózdku (tj. brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego i rdzenia kręgowego) c) Obecnie, brak konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu choroby OUN; dozwolone jest stosowanie leków przeciwdrgawkowych w stabilnej dawce d) Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni przed randomizacją lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją. e) Brak dowodów na progresję choroby występującą pomiędzy zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN a badaniem obrazowym wykonywanym podczas skryningu. Pacjenci, u których podczas skryningu zostały wykryte nowe, bezobjawowe przerzuty do OUN, muszą zostać poddani radioterapii i/lub operacji ukierunkowanej na te zmiany. Po otrzymaniu odpowiedniego leczenia, pacjenci mogą być zakwalifikowani do badania, bez konieczności dodatkowego badania neuroobrazowego przed randomizacją, pod warunkiem spełnienia wszystkich pozostałych kryteriów włączenia, w tym brak dowodów na progresję choroby OUN. ▪ Reprezentatywna próbka tkanki guza w postaci bloku utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie, uzyskana w trakcie trwania choroby, przed rozpoczęciem badania (próbka archiwalna) lub w momencie skryningu
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	
Kryteria demograficzne	▪ Osoby płci męskiej lub żeńskiej, w wieku ≥ 18 lat

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr	badanie <i>IPSOS</i> [na podstawie protokołu badania]
Kryteria związane ze stanem pacjenta	▪ Uznanie pacjenta przez badacza za nieodpowiedniego kandydata do chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny ze względu na zły stan ogólny (ECOG PS 2-3). Dopuszczano również pacjentów w wieku ≥ 70 lat ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, pod warunkiem stwierdzenia: a) istotnej choroby współistniejącej lub b) przeciwwskazań do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny ▪ Spodziewana długość życia ≥ 8 tygodni ▪ Odpowiednia czynność szpiku kostnego i innych kluczowych narządów, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 14 dni przed randomizacją: a) ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$, bez wspomagania G-CSF b) WBC $> 2500/\mu\text{l}$ c) Liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$ d) Stężenie albuminy w surowicy $\geq 2,5$ g/dl e) PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, utrzymujące się bez przetoczeń (brak transfuzji w ciągu 2 tygodni przed badaniem kwalifikacyjnym) f) Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl (dopuszczalne były przetoczenia krwi lub stosowanie erytropoetyny, w celu utrzymania wymaganego poziomu Hb) g) INR lub APTT $\leq 1,5 \times$ GGN — dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom INR/APTT powinien być utrzymywany w zakresie terapeutycznym przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją h) AST, ALT i ALP $\leq 2,5 \times$ GGN, z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do wątroby, u których aktywność AST i/lub ALT powinna wynosić $\leq 5 \times$ GGN i pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości, u których aktywność ALP powinna wynosić $\leq 5 \times$ GGN i) Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (u pacjentów z zespołem Gilberta dopuszczano stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące do $3 \times$ GGN). j) Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN ▪ Zdolność do przestrzegania wymagań określonych w protokole badania, według oceny badacza
Inne	▪ Pacjentki płci żeńskiej, o potencjale rozrodczym przydzielone do grupy leczonej atezolizumabem: zgoda na abstynencję seksualną (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji (z odsetkiem niepowodzeń $< 1\%$ rocznie, przy konsekwentnym, prawidłowym stosowaniu) przez cały okres leczenia i co najmniej 5 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki atezolizumabu. ○ Kobieta jest uznawana za zdolną do rozrodu, jeśli przeżyła pierwszą miesiączkę, nie osiągnęła stanu pomenopauzalnego (utrzymujący się przez ≥ 12 miesięcy brak miesiączki, bez innej niż menopauza przyczyny takiego stanu) i nie przeszła operacji sterylizacyjnej (usunięcie jajników i/lub macicy) ○ Przykłady metod antykoncepcyjnych z odsetkiem niepowodzeń $< 1\%$ rocznie: obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizacja partnera, prawidłowo stosowana antykoncepcja hormonalna hamująca owulację, wkładki domaciczne: miedziane i hormonalne. ○ Wiarygodność deklarowanej abstynencji należy ocenić w kontekście czasu trwania badania i preferowanego stylu życia pacjentki. Okresowa abstynencja i stosunek przerywany nie są uznawane za skuteczne metody antykoncepcji. ▪ Pacjentki płci żeńskiej o potencjale rozrodczym oraz pacjenci płci męskiej mający partnerki w wieku rozrodczym, przydzieleni do grupy leczonej chemioterapią jednolekową powinni stosować antykoncepcję przez co najmniej 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku. Dozwolone metody: dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna, jednolekowa antykoncepcja hormonalna stosowana łącznie z dodatkową metodą barierową z środkiem plemnikobójczym: hormonalna wkładka domaciczna, obustronne podwiązanie jajowodów, partner po wazektomii (pod warunkiem braku innych partnerów) lub abstynencja seksualna. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii.

Parametr	badanie <i>IPSOS</i> [na podstawie protokołu badania]
	o Doustna antykoncepcja hormonalna musi być zawsze połączona z dodatkową metodą antykoncepcyjną. Takie same zasady dotyczą uczestników płci męskiej, mających partnerki w wieku rozrodczym. Pacjenci płci męskiej zawsze muszą stosować prezerwatywy.
	▪ Kobiety, które nie są w okresie pomenopauzalnym (utrzymujący się przez ≥ 12 miesięcy brak miesiączki, niezwiązany z leczeniem) ani nie przebyły sterylizacji chirurgicznej muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego z surowicy wykonanego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia
	▪ Wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane ze stanem pacjenta	▪ Pacjenci młodszy od 70 lat, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN, uwidocznione w badaniu TK lub MRI mózgowia wykonanym podczas skryningu oraz we wcześniejszych badaniach neuroobrazowych a) Zespół ucisku rdzenia kręgowego, który nie został definitywnie wyleczony operacyjnie i/lub radioterapią lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego, bez dowodów na utrzymywanie się stabilnego stanu klinicznego przez >2 tygodnie przed randomizacją b) Zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych c) Krwotok śródczaszkowy związany z przerzutami do OUN w historii ▪ Niekontrolowany ból związany z nowotworem a) Pacjenci wymagający terapii przeciwbólowych, powinni stosować leki stabilnie dawkowane b) Objawowe zmiany możliwe do opanowania za pomocą paliatywnej radioterapii (np. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) powinny być leczone przed włączeniem do badania i do czasu włączenia, u chorego powinny ustąpić efekty radioterapii (nie ma wymaganego minimalnego czasu rekonwalescencji) c) Bezobjawowe przerzuty, których dalszy wzrost mógłby spowodować wystąpienie deficytów czynnościowych lub trudnego do opanowania bólu (np. przerzuty zewnątrzoponowe bez obecnie występującego ucisku rdzenia kręgowego) powinny być leczone miejscowo, jeśli to właściwe, przed włączeniem do badania.
	▪ Niekontrolowany wysięk w jamie opłucnej, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające powtarzalnych zabiegów odbarczających (raz w miesiącu lub częściej). Dopuszczano pacjentów z cewnikami założonymi na stałe (np. PleurX®). ▪ Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (stężenie wapnia zjonizowanego $>1,5$ mmol/l lub stężenie wapnia całkowitego >12 mg/dl, lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> GGN$) ▪ Występowanie objawów niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia (według NCI CTCAE v4.0), spowodowanych wcześniejszym leczeniem, np. radioterapią (z wyjątkiem alopecji), które nie uległy poprawie i uznaje się, że zakłócają stosowanie badanego leku ▪ U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię z intencją wyleczenia, na etapie choroby bez przerzutów, wymagana jest co najmniej 6-miesięczna przerwa od leczenia (czas od zakończenia ostatniej, poprzednio stosowanej terapii do randomizacji)
Kryteria dotyczące chorób współistniejących i innych stanów medycznych	▪ Inny nowotwór złośliwy występujący w ciągu 5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem nowotworów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. przewidywane 5-letnie przeżycie $>90\%$), leczonych z założeniem radykalnym (np. odpowiednio leczony rak szyjki macicy <i>in situ</i>, rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, miejscowo ograniczony rak gruczołu krokowego leczony radykalnie, przewodowy rak piersi <i>in situ</i> leczony chirurgicznie z intencją wyleczenia) ▪ Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w czasie trwania badania. Kobiety o potencjalnie rozrodczym, w tym kobiety po podwiązaniu jajowodów, muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego z surowicy wykonanego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia

Parametr	badanie <i>IPSO</i> [na podstawie protokołu badania]
	▪ Choroba autoimmunizacyjna w historii, w tym m.in.: miastenia rzekomoporaźna, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, zakrzepica związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenia naczyń, kłębuszkowe zapalenie nerek ○ Dopuszczano pacjentów z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy, stosujących terapię zastępczą hormonem tarczycy w stabilnej dawce ○ Dopuszczano pacjentów z kontrolowaną cukrzycą typu 1, stosujących insulinę w stabilnej dawce
	▪ Pacjenci z egzemą (wypryskiem), łuszczycą, liszajem prostym przewlekłym lub bielactwem, u których występują wyłącznie objawy skórne mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia poniższych warunków: a) Wysypka obejmuje <10% powierzchni ciała b) Choroba jest dobrze kontrolowana i wymaga jedynie miejscowego stosowania kortykosteroidów o małej sile działania c) Brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wymagających leczenia psolarenem z fototerapią PUVA, metotreksatem, retinoidami, lekami biologicznymi, inhibitorami kalcyneuryny lub glikokortykosteroidami doustnymi lub silnymi
	▪ W historii: idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (np. zarostowe zapalenie oskrzeli), zapalenie płuc wywołane lekami, idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody na aktywne zapalenie płuc, widoczne w badaniu TK klatki piersiowej wykonanym podczas skryningu. Dozwolona jest przebiecie popromiennego zapalenia płuc w polu napromieniania (włóknienie).
	▪ Znany, dodatni wynik testu na obecność HIV ○ Badanie na obecność HIV nie jest wymagane przy braku objawów klinicznych sugerujących zakażenie ○ Pacjenci z zakażeniem HIV w historii lub z objawami sugerującymi zakażenie mogą zostać włączeni do badania jedynie, jeśli wyniki testów serologicznych są ujemne
	▪ Znane aktywne zapalenie wątroby typu B (przewlekłe lub ostre, zdefiniowane przez dodatni wynik testu na obecność HBsAg podczas skryningu) lub znane, aktywne zapalenie wątroby typu C ○ Pacjenci, którzy przebyli zakażenie HBV lub u których ustąpiło zakażenie (HBsAg+, HBsAg-) mogą być włączeni. U tych pacjentów, przed randomizacją należy wykonać test na obecność DNA HBV. Pacjenci z obecnymi przeciwciałami anti-HCV mogą zostać włączeni, pod warunkiem ujemnego wyniku testu na obecność RNA HCV.
	▪ Aktywna gruźlica
	▪ Poważne zakażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, w tym hospitalizacja z powodu powikłań infekcji, bakteriemia lub ciężkie zapalenie płuc
	▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa: choroba serca z objawami klasy II lub wyższej wg NYHA, zawał serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilne arytmie lub niestabilna dławica piersiowa ○ Pacjenci z chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniający powyższych kryteriów, lub z frakcją wyrzutową lewej komory <50% muszą być na stabilnym leczeniu, zoptimalizowanym według lekarza prowadzącego, po konsultacji z kardiologiem, jeśli to właściwe
	▪ Duży zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem zabiegu mającego na celu ustalenie rozpoznania) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub spodziewana konieczność wykonania dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania
	▪ Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego lub transplantacja narządu litego w przeszłości
	▪ Inne poważne schorzenia (w tym zaburzenia metaboliczne i odchylenia w badaniu przedmiotowym) lub nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza wykluczają bezpieczny udział pacjenta w badaniu i jego ukończenie lub mogą zakłócić interpretację wyników, lub spowodować znaczące ryzyko wystąpienia powikłań leczenia

Parametr	badanie <i>IPSOS</i> [na podstawie protokołu badania]
Kryteria związane z atezolizumabem	▪ Dowolna choroba lub stan, która może zakłócić zdolność i gotowość pacjenta do przestrzegania protokołu, według badacza
	▪ Leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym o założeniu terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją
	▪ Poważna reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inna reakcja nadwrażliwości na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane, lub białko fuzyjne w historii
	▪ Znana nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub jakiegokolwiek składnik wykorzystany przy wytwarzaniu atezolizumabu
	▪ Doustna lub dożylna antybiotykoterapia. Pacjenci muszą wyzdrowieć z infekcji wymagającej stosowania antybiotyków. Dopuszczalne jest profilaktyczne stosowanie antybiotyków (w celu zapobiegania zakażeniom dróg moczowych lub zapobiegania zaostrzeniom POChP).
	▪ Otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub spodziewana konieczność podania takiej szczepionki podczas trwania badania ○ Dozwolone jest podanie szczepionki przeciw grypie podczas sezonu grypowego (za wyjątkiem podania żywej, atenuowanej szczepionki przeciw grypie, np. FluMist® w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, przez cały czas trwania badania i przez 5 miesięcy po ostatniej dawce atezolizumabu)
	▪ Wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (przeciwciała anti-PD-1 i anti-PD-L1). Pacjenci leczeni przeciwciałami anti-CTLA-4 mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia następujących wymagań: a) Co najmniej 6 tygodni upłynęło od ostatniej dawki leku b) Brak poważnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z leczeniem anti-CTLA-4 (stopień 3 lub 4 wg NCI CTCAE)
	▪ Stosowanie systemowych leków immunostymulujących (np. interferony, IL-2) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed randomizacją, którekolwiek jest krótsze
	▪ Stosowanie kortykosteroidów systemowych lub innych leków immunosupresyjnych (np. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, inhibitory anti-TNF) ○ Pacjenci krótkotrwale stosujący niskie dawki ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych (np. jednorazowe podanie deksametazonu z powodu nudności) mogą zostać włączeni, po dyskusji i uzyskaniu zgody monitora medycznego ○ Dozwolone jest stosowanie steroidów wziewnych w leczeniu POChP, terapia mineralokortykoidami (np. fludrokortyzon) u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym i suplementacja kortykosteroidów w małej dawce u chorych z niewydolnością nadnerczy ○ U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna na kontrast dożylny, wymagających premedykacji steroidami, preferowanym badaniem obrazowym jest MRI
	▪ Pacjenci, którzy nie wykazują chęci zaprzestania stosowania tradycyjnych preparatów ziołowych
Kryteria związane z chemioterapią	▪ Znana nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania winorelbiny (p.o., i.v.) i gemcytabiny (i.v.)
1	ocena statusu mutacji w genach <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> jest konieczna u wszystkich włączanych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Testowanie molekularne nie jest wymagane u chorych z rakiem płaskonabłonkowym, z wyjątkiem pacjentów nigdy nie palących oraz chorych z mieszaną histologią raka płuca.

5.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W populacji ITT uwzględniono 453 chorych, których poddano randomizacji. Do grupy interwencji, w której stosowano atezolizumab (ATEZO) włączono 302 chorych, a do grupy kontrolnej leczonej chemioterapią jednolekową (CHT) zakwalifikowano 151 pacjentów. Przy zastosowaniu kryteriów selekcji uzgodnionych i zaakceptowanych przez EMA, z populacji ogólnej (ITT) wyodrębniono podgrupę obejmującą 89% chorych włączonych do badania *IPSOS* (tzw. subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA); liczebność analizowanych grup wyniosła 268 chorych z grupy interwencji oraz 137 pacjentów z grupy kontrolnej.

W populacji ITT, zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej mediana wieku wyniosła 75,0 lat. Największy odsetek analizowanej populacji stanowiły osoby w wieku 70-79 lat (41% grupy ATEZO vs 43% grupy CHT). Pozostałe grupy wiekowe to chorzy w wieku ≥ 80 lat, którzy stanowili 32% grupy interwencji vs 28% grupy kontrolnej oraz pacjenci < 70 r.ż., odpowiednio: 26% vs 28%. W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA odnotowano następujące wyniki: mediana wieku była równa 75,5 lat dla grupy ATEZO oraz 76,0 lat dla grupy CHT, a odsetki pacjentów należących do odpowiednich grup wiekowych wyniosły kolejno: 28,4% vs 24,1% dla chorych w wieku ≥ 80 lat, 48,5% vs 48,2% dla pacjentów w wieku 70-79 lat oraz 23,1% vs 27,7% dla chorych < 70 r.ż.

Większość pacjentów włączonych do badania *IPSOS* stanowiły osoby ze stanem sprawności równym 2 wg ECOG; w populacji ITT było to 75% chorych włączonych do grupy interwencji oraz 77% pacjentów w grupie kontrolnej, a w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA odpowiednio: 72,8% vs 74,5%. Stan sprawności został oceniony na 3 według ECOG u kilkunastu pacjentów w każdej z grup (ATEZO vs CHT) (w populacji ITT: 6% vs 11%, w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA: 6,7% vs 11,7%). Pozostali włączeni chorzy to osoby wieku ≥ 70 lat i stanem sprawności ECOG PS 0 lub 1, którzy zostali zakwalifikowani do badania ze względu na obecność istotnej choroby współistniejącej lub przeciwwskazań do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W przypadku populacji ITT dotyczyło to 18,5% w grupie ATEZO i 12,6% w grupie CHT, a w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA, odpowiednio: 20,5% vs 13,9% osób. Zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA w obu grupach (ATEZO vs CHT) odsetek pacjentów płci męskiej wyniósł ponad 70%, a większość włączonych chorych to osoby rasy białej lub azjatyckiej, o przynależności etnicznej innej niż Hiszpańska lub Latynoska.

W populacji ITT, występowanie płaskonabłonkowego raka płuca stwierdzono u 43% chorych w grupie ATEZO oraz 42% pacjentów w grupie CHT. U większości pacjentów obecna była choroba w IV stadium zaawansowania klinicznego: 86% w grupie ATEZO vs 86% w grupie CHT. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia u pozostałych chorych obecny był rak płuca w stopniu IIIB. Liczba miejsc przerzutowych wyniosła mniej niż 3 u 41% chorych w grupie interwencji oraz u 48% osób w grupie kontrolnej, a u 47% chorych leczonych atezolizumabem i u 39% pacjentów otrzymujących chemioterapię przerzuty były obecne w ≥ 3 lokalizacjach. U większości chorych nie stwierdzono przerzutów do mózgu (90% vs 91%) lub do wątroby (85% vs 83%). W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA odnotowano zbliżone wyniki: odsetki pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wyniosły 44,8% dla grupy interwencji oraz 42,3% dla grupy kontrolnej, chorobę w IV stopniu zaawansowana stwierdzono odpowiednio u 86,9% vs 85,4% pacjentów, a przerzuty do mózgu lub wątroby były nieobecne u kolejno, 93,3% vs 93,4% oraz 86,6% vs 83,9% pacjentów.

Wszyscy pacjenci włączani do badania *IPSOS* musieli dostarczyć próbkę guza nowotworowego, przeznaczoną do oceny ekspresji PD-L1 w laboratorium centralnym. W badaniu uwzględniono wyniki oceny prowadzonej za pomocą dwóch testów immunohistochemicznych: SP142 i SP263. Test SP142 wykonywano przy włączaniu pacjentów do badania, a jego wyniki wykorzystywano jako jeden z czynników stratyfikacyjnych uwzględnionych w procesie randomizacji. Ocenę za pomocą testu SP263 wykonywano retrospektywnie, był to podstawowy sposób testowania stosowany na etapie analizy skuteczności klinicznej. W teście SP142 ocenia się liczbę komórek nowotworowych i komórek naciekających nowotwór wykazujących ekspresję PD-L1. Następnie, odsetek odpowiedniego typu komórek PD-L1-pozytywnych przekładany jest na wynik punktowy w skali od 0 do 4, gdzie wyższa punktacja odpowiada większemu poziomowi ekspresji PD-L1. W ramach testu SP263 ocenia się odsetek PD-L1-pozytywnych komórek nowotworowych. W ocenie prowadzonej za pomocą testu SP142 w populacji ITT, u większości włączonych chorych na komórkach nowotworowych i na komórkach odpornościowych naciekających nowotwór stwierdzono niską ekspresję PD-L1 lub jej brak (TC0/1/2 i IC0/1/2), co dotyczyło 89,1% chorych włączonych do grupy ATEZO oraz 89,4% osób w grupie CHT. Wysoką ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych i na komórkach odpornościowych naciekających nowotwór (TC3 i IC3) odnotowano u 6% pacjentów z grupy interwencji oraz u 7% chorych z grupy kontrolnej, a status ekspresji PD-L1 był nieznany odpowiednio u 5% vs 4% chorych. W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA odnotowano podobne wyniki: ekspresja PD-L1 została oceniona na TC0/1/2 i IC0/1/2 u 90,8% chorych w grupie ATEZO i 88,3% pacjentów w grupie CHT, na TC3 lub IC3 odpowiednio u 5,2% vs 7,3% pacjentów, a status ekspresji PD-L1 był nieznany u 4,1% vs 4,4% pacjentów. Przy uwzględnieniu wyników testu

SP263, w populacji ITT u 75,5% chorych z grupy interwencji oraz u 75,5% pacjentów z grupy kontrolnej, ekspresja PD-L1 została wykryta na <50% komórek nowotworowych, a w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA było to odpowiednio 78,7% vs 75,2% chorych. W obu analizowanych populacjach, w grupie interwencji odsetek pacjentów, u których nie wykryto ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC <1%) był nieco wyższy niż w grupie kontrolnej (50% vs 40% dla populacji ITT, 51,5% vs 40,1% dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA), a odsetek chorych z niską ekspresją PD-L1 (TC 1–49%) był niższy (25% vs 35% dla populacji ITT, 27,2% vs 35,0% dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA). Wysoką ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC ≥50%) stwierdzono u kilkunastu procent w każdej z analizowanych grup (17% vs 17% w populacji ITT, 14,6% vs 16,1% w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA), a u pozostałych chorych status ekspresji PD-L1 był nieznan (8% vs 8% w populacji ITT, 6,7% vs 8,8% w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA).

Informacje dotyczące chorób współistniejących występujących u włączonych pacjentów były dostępne wyłącznie dla populacji ITT. Mediana liczby chorób współistniejących przypadających na jednego pacjenta wyniosła 6,0 dla grupy leczonej atezolizumabem oraz 5,0 dla grupy chemioterapii, przy czym co najmniej jedno schorzenie było obecne u 97% chorych włączonych do grupy interwencji oraz u 97% pacjentów w grupie kontrolnej. Do najczęściej obserwowanych chorób współistniejących należały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (66% w grupie ATEZO vs 64% w grupie CHT), zaburzenia naczyniowe (59% vs 56%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (51% vs 57%). Zaburzenia żołądka i jelit obserwowano nieco częściej w grupie interwencji (32%) niż w grupie kontrolnej (20%), pozostałe schorzenia (w tym: zaburzenia serca czy zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej) występowały z podobną częstością w obu grupach chorych.

Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne pacjentów włączonych do populacji ITT oraz chorych uwzględnionych w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA były zbliżone. W obu analizowanych populacjach odnotowano, że charakterystyki były w większości dobrze zbalansowane pomiędzy grupami ATEZO vs CHT (jedynie dla pojedynczych parametrów obserwowano niewielkie różnice pomiędzy grupami, co dotyczyło m.in. występowania współistniejących schorzeń żołądka i jelit czy ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych mierzonej za pomocą testu SP263).

Szczegółowe informacje odnośnie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów włączonych do badania *IPSOS*, dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *IPSOS*; populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; ATEZO vs CHT (*Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024*).

Parametr	Populacja ITT		Subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA	
	ATEZO, N=302	CHT, N=151	ATEZO, N=268 &	CHT, N=137 &
Charakterystyka demograficzna				
Wiek				
Mediana (IQR) [lata]	75,0 (IQR: 69,0-81,0) ¹	75,0 (IQR: 68,0-80,0) ²	75,5 ³	76,0 ⁴
Średnia (SD) [lata]	73,6 (9,1) &	73,8 (8,5) &	74,7 (8,0)	74,4 (7,9)
Podgrupa wiekowa- I podział, n (%)	≥80 lat	97 (32%)	43 (28%)	76 (28,4%)
	70-79 lat	125 (41%)	65 (43%)	130 (48,5%) *
	<70 lat	80 (26%)	43 (28%)	62 (23,1%)
Podgrupa wiekowa – II podział, n (%)	<65	46 (15,2%) &	19 (12,6%) &	33 (12,3%)
	65–74	100 (33,1%) &	51 (33,8%) &	87 (32,5%)
	75–84	141 (46,7%) &	72 (47,7%) &	133 (49,6%)
	>85	15 (5,0%) &	9 (6,0%) &	15 (5,6%)
Płeć, n (%)				
Mężczyźni, n (%)	220 (73%)	108 (72%)	194 (72,4%)	96 (70,1%)
Kobiety, n (%)	82 (27%)	43 (28%)	74 (27,6%)	41 (29,9%)
Rasa, n (%)				
Biała	203 (67%)	95 (63%)	194 (72,4%)	91 (66,4%)
Azjatycka	75 (25%)	38 (25%)	52 (19,4%)	31 (22,6%)
Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	12 (4%)	9 (6%)	10 (3,7%)	8 (5,8%)
Czarna lub Afroamerykanie	2 (1%)	1 (1%)	2 (0,7%)	1 (0,7%)
>1 rasa	6 (2%)	6 (4%)	6 (2,2%)	4 (2,9%)
Nieznana	4 (1%)	2 (1%)	4 (1,5%)	2 (1,5%)
Przynależność etniczna, n (%)				
Hiszpańska lub Latynoska	47 (15,6%) &	23 (15,2%) &	39 (14,6%)	21 (15,3%)
Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	242 (80,1%) &	125 (82,8%) &	217 (81,0%)	113 (82,5%)
Nie raportowano	9 (3,0%) &	3 (2,0%) &	8 (3,0%)	3 (2,2%)
Nieznana	4 (1,3%) &	0 (0,0%) &	4 (1,5%)	0 (0,0%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)				
0	7 (2,3%) &	0 (0,0%) &	6 (2,2%)	0 (0,0%)
1	49 (16,2%) &	19 (12,6%) &	49 (18,3%)	19 (13,9%)
2	228 (75%)	116 (77%)	195 (72,8%)	102 (74,5%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr		Populacja ITT		Subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA	
		ATEZO, N=302	CHT, N=151	ATEZO, N=268 &	CHT, N=137 &
3		18 (6%)	16 (11%)	18 (6,7%)	16 (11,7%)
ECOG 0/1 i wiek ≥ 70		56 (18,5%) &	19 (12,6%) &	55 (20,5%)	19 (13,9%)
<u>Historia palenia tytoniu, n (%)</u>					
Byli palacze		209 (69%)	103 (68%)	182 (67,9%)	97 (70,8%)
Obecni palacze		58 (19%)	28 (19%)	56 (20,9%)	25 (18,2%)
Osoby nigdy niepalące papierosów		35 (12%)	20 (13%)	30 (11,2%)	15 (10,9%)
<u>Waga</u>					
Średnia (SD) [kg]		65,72 (15,29) &	66,14 (15,75) &	66,19 (15,79)	66,60 (15,81)
Mediana (zakres) [kg]		65,00 (31,0; 130,7) &	65,00 (35,0; 128,5) &	65,00 (31,0, 130,7)	65,00 (35,0, 128,5)
Charakterystyka kliniczna					
<u>Podtyp histologiczny, n (%)</u>					
Niepłaskonabłonkowy		173 (57%) ⁵	87 (58%) ⁶	148 (55,2%) ⁷	79 (57,7%) ⁸
Płaskonabłonkowy		129 (43%)	64 (42%)	120 (44,8%)	58 (42,3%)
<u>Stopień zaawansowania klinicznego, n (%)</u>					
IIIB		41 (14%)	21 (14%)	35 (13,1%)	20 (14,6%)
IV		261 (86%)	130 (86%)	233 (86,9%)	117 (85,4%)
<u>Choroba przerzutowa</u>					
Przerzuty do mózgu, n (%)	Tak	27 (9%)	13 (9%)	18 (6,7%)	9 (6,6%)
	Nie	273 (90%)	137 (91%)	250 (93,3%)*	128 (93,4%)*
Przerzuty do wątroby, n (%)	Tak	44 (15%)	26 (17%)	36 (13,4%)	22 (16,1%)
	Nie	258 (85%)	125 (83%)	232 (86,6%)*	115 (83,9%)*
Liczba miejsc przerzutowych, n (%)	<3 lokalizacje	124 (41%)	73 (48%)	bd.	bd.
	≥3 lokalizacje	141 (47%)	59 (39%)	bd.	bd.
	Brakujące dane	37 (12%)	19 (13%)	bd.	bd.
Liczba miejsc przerzutowych, mediana (zakres)		3,0 (1-8) ^{9, 10} [N=265] &	2,0 (1-7) ^{11, 12} [N=132] &	3,0 (1-8) ^{13, 14} [N=236]	2,0 (1-7) ^{15, 16} [N=119]
<u>Przebieg choroby</u>					
Najdłuższy wymiar zmiany docelowej, mediana (zakres) [mm]		83,00 (10,0-317,00) &	85,00 (13,0-290,0) &	80,50 (10,0-317,0) {n=268}	80,00 (13,0, 290,0) [N=137]
Czas od początkowej diagnozy do rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [mies.]		2,10 (0,5-118,2) [N=293] &	1,87 (0,5-189,1) [N=146] &	2,10 (0,5-118,2) [N=259]	1,84 (0,5-189,1) [N=134]
Czas od rozpoznania choroby miejscowo zaawansowanej lub		1,71 (0,1-114,1) [N=291] &	1,64 (0,1-76,8) [N=145] &	1,71 (0,1-114,1) [N=257]	1,61 (0,1-76,8) [N=132]

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr		Populacja ITT		Subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA	
		ATEZO, N=302	CHT, N=151	ATEZO, N=268 &	CHT, N=137 &
przerzutowej do rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [mies.]					
Status mutacji genetycznych					
Mutacje genu <i>EGFR</i>	Mutacje inne niż Leu858Arg lub delecja egzonu 19	1 (<1%)	1 (1%)	1 (0,4%)	1 (0.7%)
	Brak mutacji	269 (89%)	131 (87%)	239 (89,2%)	118 (86.1%)
	Nie wykonano oceny	32 (11%)	19 (13%)	28 (10,4%)	18 (13.1%)
Rearanżacje <i>ALK</i>	Nieobecna	266 (88%)	130 (86%)	236 (88,1%)	117 (85.4%)
	Nieemożliwe do oceny	3 (1%)	1 (1%)	3 (1,1%)	1 (0.7%)
	Nie wykonano oceny	33 (11%)	20 (13%)	29 (10,8%)	19 (13.9%)
Poziom ekspresji PD-L1					
test SP142 [#]	TC0 i IC0	157 (52%)	79 (52%)	141 (52,6%)	71 (51,6%)
	TC1/2/3 lub IC1/2/3	130 (43%)	66 (44%)	116 (43,3%)	60 (43,8%)
	TC2/3 lub IC2/3	54 (18%)	40 (26%)	bd.	bd.
	TC3 lub IC3	18 (6%)	10 (7%)	14 (5,2%)	10 (7,3%)
	TC0/1/2 i IC0/1/2	269 (89,1%) &	135 (89,4%) &	243 (90,8%)	121 (88,3%)
	Nieznane	15 (5%)	6 (4%)	11 (4,1%)	6 (4,4%)
Test SP263	TC <1%	151 (50%)	61 (40%)	138 (51,5%)	55 (40,1%)
	TC ≥1%	127 (42%)	78 (52%)	112 (41,8%)	70 (51,1%)
	TC 1–49%	77 (25%)	53 (35%)	73 (27,2%)	48 (35,0%)
	TC ≥50%	50 (17%)	25 (17%)	39 (14,6%)	22 (16,1%)
	TC <50%	228 (75,5%) &	114 75,5%) &	211 (78,7%)	103 (75,2%)
	Nieznane	24 (8%)	12 (8%)	18 (6,7%)	12 (8,8%)
Inne cechy kliniczne					
Aktywność LDH, n (%)	Wysoka	116 (38,4%) &	52 (34,4%) &	95 (35,4%)	40 (29.2%)
	Prawidłowa	169 (56,0%) &	90 (59,6%) &	157 (58,6%)	88 (64.2%)
	Niska	13 (4,3%) &	7 (4,6%) &	13 (4,9%)	7 (5.1%)
	Brak danych	4 (1,3%) &	2 (1,3%) &	3 (1,1%)	2 (1.5%)
CrCl n (%)	<45 ml/min	bd.	bd.	37 (13,8%)	21 (15.3%)
	≥45 ml/min	bd.	bd.	231 (86,2%)	116 (84.7%)
Choroby współistniejące					
Liczba chorób współistniejących przypadających na 1 pacjenta, mediana (IQR)		6,0 (3,0-9,0)	5,0 (3,0-8,0)	bd.	bd.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr	Populacja ITT		Subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA	
	ATEZO, N=302	CHT, N=151	ATEZO, N=268 &	CHT, N=137 &
Pacjenci z ≥ 1 chorobą współistniejącą, n (%)	293 (97%)	146 (97%)	bd.	bd.
– Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	198 (66%)	96 (64%)	bd.	bd.
– Zaburzenia naczyniowe	179 (59%)	84 (56%)	bd.	bd.
– Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	155 (51%)	86 (57%)	bd.	bd.
– Zaburzenia serca	106 (35%)	51 (34%)	bd.	bd.
– Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	100 (33%)	54 (36%)	bd.	bd.
– Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	96 (32%)	54 (36%)	bd.	bd.
– Zaburzenia żołądka i jelit	97 (32%)	30 (20%)	bd.	bd.
– Zaburzenia układu nerwowego	60 (20%)	25 (17%)	bd.	bd.
– Zaburzenia nerek i dróg moczowych	49 (16%)	20 (13%)	bd.	bd.
– Zaburzenia psychiczne	47 (16%)	21 (14%)	bd.	bd.
– Zaburzenia krwi i układu chłonnego	38 (13%)	29 (19%)	bd.	bd.
– Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	47 (16%)	17 (11%)	bd.	bd.
– Badania diagnostyczne	35 (12%)	22 (15%)	bd.	bd.
– Zaburzenia endokrynologiczne	32 (11%)	13 (9%)	bd.	bd.
– Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	27 (9%)	9 (6%)	bd.	bd.
– Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	25 (8%)	11 (7%)	bd.	bd.
– Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	23 (8%)	8 (5%)	bd.	bd.
– Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24 (8%)	6 (4%)	bd.	bd.
– Zaburzenia oka	20 (7%)	8 (5%)	bd.	bd.
– Zaburzenia ucha i błędnika	20 (7%)	7 (5%)	bd.	bd.
– Zaburzenia układu immunologicznego	11 (4%)	5 (3%)	bd.	bd.
– Uwarunkowania społeczne	11 (4%)	3 (2%)	bd.	bd.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr	Populacja ITT		Subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA	
	ATEZO, N=302	CHT, N=151	ATEZO, N=268 &	CHT, N=137 &
– Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	10 (3%)	3 (2%)	bd.	bd.
– Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4 (1%)	4 (3%)	bd.	bd.
– Procedury medyczne i chirurgiczne	2 (1%)	0 (0%)	bd.	bd.

^ tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji Lee 2023;

& źródło danych: EPAR Tecentriq 2024;

wyniki raportowano według systemu punktowego od 0 do 4, gdzie kolejne liczby odpowiadają określonym odsetkom PD-L1-pozytywnych komórek nowotworowych (TC0/1/2/3, przy czym: TC0: <1% kom. PD-L1-pozytywnych, TC1: ≥1% do <5%, TC2: ≥5% do <50%, TC3: ≥50%) i komórek odporno-ściowych naciekających nowotwór (IC0/1/2/3, IC0: <1% kom. PD-L1-pozytywnych, IC1: ≥1% do <5%, IC2: ≥5% do <10%, IC3: ≥10%). Dane pochodzące z takiej oceny wykorzystano w stratyfikacji randomizacji, przyjmując następujące definicje: wysoka ekspresja PD-L1: TC3 lub IC3, niska ekspresja PD-L1 lub brak ekspresji: TC0/1/2 i IC0/1/2; status nieznan;

1 zakres: 33-94 (EPAR Tecentriq 2024);

2 zakres: 37-89 (EPAR Tecentriq 2024);

3 zakres: 47-94 (EPAR Tecentriq 2024);

4 zakres: 49-89 (EPAR Tecentriq 2024);

5 najczęściej: gruczolakorak (n=156, 90,2%) (EPAR Tecentriq 2024);

6 najczęściej: gruczolakorak (n=81, 93,1%) (EPAR Tecentriq 2024);

7 najczęściej: gruczolakorak (n=133, 89,9%) (EPAR Tecentriq 2024);

8 najczęściej: gruczolakorak (n=74, 93,7%) (EPAR Tecentriq 2024);

9 średnia liczba miejsc przerzutowych: 2,7 (SD: 1,3) (EPAR Tecentriq 2024);

10 najczęstsze lokalizacje przerzutów to płuco (n=204, 67,5%) i węzły chłonne (n=175, 57,9%) (EPAR Tecentriq 2024);

11 średnia liczba miejsc przerzutowych: 2,6 (SD: 1,2) (EPAR Tecentriq 2024);

12 najczęstsze lokalizacje przerzutów to płuco (n=102, 67,5%) i węzły chłonne (n=90, 59,6%) (EPAR Tecentriq 2024);

13 średnia liczba miejsc przerzutowych: 2,7 (SD: 1,3) (EPAR Tecentriq 2024);

14 najczęstsze lokalizacje przerzutów to płuco (n=180, 67,2%) i węzły chłonne (n=151, 56,3%) (EPAR Tecentriq 2024);

15 średnia liczba miejsc przerzutowych: 2,5 (SD: 1,2) (EPAR Tecentriq 2024);

16 najczęstsze lokalizacje przerzutów to płuco (n=90, 65,7%) i węzły chłonne (n=80, 58,4%) (EPAR Tecentriq 2024).

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Zarówno do proponowanego programu lekowego, jak i do badania *IPSOS* włączani są dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca. W obu przypadkach wymagane jest stwierdzenie choroby w stadium zaawansowanym lub nawrotowym, bez możliwości leczenia radykalnego (stopień IIIB) lub przerzutowym (stopień IV). Niedozwolone jest wcześniejsze otrzymanie leczenia systemowego NDRP na tym etapie. Do badania *IPSOS* i do wnioskowanego programu lekowego kwalifikowani powinni być pacjenci, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach guza. U chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP (rak gruczolowy, wielkokomórkowy lub niedrobnokomórkowy rak płuca NOS) konieczne jest wykluczenie obecności wybranych zaburzeń genetycznych: mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* (w przypadku programu lekowego dotyczy to także rearanżacji genu *ROS1*, zgodnie z najnowszymi zaleceniami). Wykonywanie testów

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

molekularnych pod kątem wymienionych zmian genetycznych nie jest wymagane w każdym przypadku u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca.

Jednym z podstawowych kryteriów definiujących populację, która ma być leczona atezolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego jest obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny. W badaniu *IPSOS* również wymagano, aby wszyscy włączani pacjenci nie kwalifikowali się do zastosowania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, według badacza. Odpowiednie kryteria zostały szczegółowo zdefiniowane przez autorów badania jako: zły stan sprawności (ECOG PS 2-3) lub, w przypadku pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, w wieku ≥ 70 lat, stwierdzenie istotnej choroby współistniejącej lub przeciwwskazań do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. Dodatkowo, z populacji ogólnej badania *IPSOS* wyróżniono podgrupę, wyodrębnioną przy zastosowaniu u włączonych pacjentów innego zestawu kryteriów definiujących brak możliwości zastosowania pochodnych platyny. Są to kryteria zgodne z zapisami ChPL: wiek > 80 lat i/lub ECOG PS 3; i/lub ECOG PS 2 + określone choroby współistniejące i/lub wiek ≥ 70 lat + określone choroby współistniejące. Wyłoniona w taki sposób podgrupa obejmowała 89% populacji ogólnej badania *IPSOS* (405 z 453 pacjentów). Bez względu na zastosowany zestaw kryteriów definiujących przeciwwskazania do zastosowania pochodnych platyny obserwowano wyższą skuteczność atezolizumabu niż chemioterapii w odniesieniu do wydłużania przeżycia całkowitego i zwiększania prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. Wyniki analiz wykonanych w obu grupach chorych były zbliżone.

Do wnioskowanego programu lekowego włączani mają być wyłącznie pacjenci bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym i wątrobie. Na etapie kwalifikacji chorych do badania *IPSOS* nieobecność przerzutów w wymienionych lokalizacjach nie była wymagana. W przypadku przerzutów do OUN podano, że dozwolona była obecność leczonych, bezobjawowych przerzutów do mózgu, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. Jednak, u większości pacjentów włączonych do badania *IPSOS* nie stwierdzono obecności przerzutów do mózgu czy wątroby, odpowiednio: 90,5% oraz 84,5% chorych, w związku z czym analizowana populacja dość dobrze odpowiada grupie, która ma być leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Kolejnym kryterium włączenia do proponowanego programu lekowego stanowi stwierdzenie stanu sprawności 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG. Do badania *IPSOS* kwalifikowano chorych ze stanem sprawności od 0 do 3 według ECOG. Jak wspomniano powyżej, wszyscy włączani pacjenci musieli zostać uznani za nieodpowiednich kandydatów do chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. Zły stan ogólny pacjenta zdefiniowany jako ECOG PS 2-3 był jednym z kryteriów, pozwalających

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

na uznanie, że pacjent nie kwalifikuje się do takiego leczenia. Jednak, do udziału w badaniu dopuszczano również osoby ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, pod warunkiem spełnienia dodatkowych wymagań. Ostatecznie, większość pacjentów włączonych do badania stanowiły osoby ze stanem sprawności ocenionym na 2 wg ECOG (75,9%). Odsetek chorych ze stanem sprawności równym 0-1 według ECOG wyniósł 16,6, a pacjenci z ECOG PS 3 stanowili najmniejszy odsetek pacjentów włączonych do badania (7,5% chorych). W wykonanych przez autorów badania *IPSOS* analizach OS dla podgrup wyróżnionych pod względem stanu sprawności nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami, chociaż kierunek efektu wskazywał na przewagę atezolizumabu nad chemioterapią, wyniki oszacowań OS wyniosły kolejno: HR = 0,64 (95% CI: 0,36; 1,13) dla chorych z ECOG PS 0-1, HR = 0,86 (95% CI: 0,67; 1,10) dla chorych z ECOG PS 2 oraz HR = 0,74 (95% CI: 0,35; 1,57) dla chorych z ECOG PS 3. W nielicznej grupie chorych ze stanem sprawności równym 3 wg ECOG, mediany przeżycia były krótsze niż u pacjentów z ECOG PS 0-1 lub 2 (dotyczyło to zarówno grupy interwencji, jak i grupy kontrolnej): u chorych z ECOG PS 0-1 było to 11,3 vs 8,3 mies., u chorych z ECOG PS 2: 9,7 vs 10,4 mies., a u chorych z ECOG PS 3: 5,5 vs 5,3 mies. Osoby nieujęte w programie lekowym (ECOG PS 3) stanowiły zatem niewielki odsetek pacjentów włączonych do badania (7,5%), a wyniki uzyskane w ocenianej próbie powinny dobrze odzwierciedlać potencjalne efekty leczenia dla wnioskowanej populacji. Należy zauważyć ponadto, że ze względu na nieuwzględnienie w programie lekowym chorych w najgorszym stanie ogólnym (ECOG PS 3) wyniki leczenia populacji wnioskowanej, ograniczonej do osób ze stanem sprawności od 0 do 2 na pewno nie powinny być gorsze od efektów obserwowanych w badaniu.

Pozostałe kryteria włączenia chorych do wnioskowanego programu lekowego i do badania *IPSOS* były zgodne, dotyczyły: nieobecności chorób autoimmunologicznych, adekwatnej czynności szpiku kostnego, wątroby i nerek oraz wykluczenia współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w uwzględnionym w analizie klinicznej badaniu RCT *IPSOS* bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Kryteria włączenia i wykluczenia chorych do proponowanego programu lekowego oraz do badania *IP-SOS*, wraz z komentarzem dotyczącym ich zgodności, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wiarygodność zewnętrzna badania *IPSOS*.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>IPSOS</i>	Wiarygodność zewnętrzna
Kryteria kwalifikacji¹		
Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca.	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie NDRP.	ZGODNE
Wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane).	Brak wykrytej mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> (L858R lub delecje egzonu 19) lub rearanżacji <i>ALK</i> . (ocena statusu mutacji w genach <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> jest konieczna u wszystkich pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Testowanie molekularne nie jest wymagane u chorych z rakiem płaskonabłonkowym, z wyjątkiem osób nigdy nie palących oraz chorych z guzem o mieszanej histologii).	ZGODNE
Stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia).	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym lub nawrotowym (stopień IIIB, nienadający się do leczenia wielomodalnego) lub przerzutowym (stopień IV), według 7. edycji klasyfikacji AJCC.	ZGODNE
Obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych.	Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1.	ZGODNE
Obecność przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny.	Uznanie pacjenta przez badacza za nieodpowiedniego kandydata do chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny ze względu na zły stan ogólny (ECOG PS 2-3). Dopuszczano również pacjentów w wieku ≥70 lat ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG PS, pod warunkiem stwierdzenia: istotnej choroby współistniejącej lub przeciwwskazań do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny.	ZGODNE Zarówno do programu lekowego, jak i do badania włączani mają być pacjenci z przeciwwskazaniami do zastosowania pochodnych platyny. W badaniu <i>IPSOS</i> kryteria uznania pacjenta za nieodpowiedniego kandydata do chemioterapii opartej na pochodnych platyny zostały szczegółowo zdefiniowane przez autorów. Oprócz przeprowadzenia oceny dla populacji ogólnej badania <i>IPSOS</i> (ITT), wyłonionej przy zastosowaniu kryteriów selekcji określonych przez autorów badania, wykonano analizę dla podgrupy wyodrębnionej z populacji ITT przy zastosowaniu innych kryteriów selekcji dotyczących braku możliwości zastosowania terapii opartej na pochodnych platyny. są to kryteria zgodne z zapisami ChPL: wiek >80 lat i/lub ECOG PS 3; i/lub ECOG PS 2 + określone

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>IPSOS</i>	Wiarygodność zewnętrzna
		choroby współistniejące i/lub wiek ≥ 70 lat + określone choroby współistniejące. Podgrupa wyłoniona w opisany powyżej sposób obejmowała 89% populacji ogólnej badania <i>IPSOS</i> . Bez względu na zastosowany zestaw kryteriów definiujących przeciwwskazania do zastosowania pochodnych platyny obserwowano wyższą skuteczność atezolizumabu niż chemioterapii w odniesieniu do wydłużania przeżycia całkowitego i zwiększania prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. Charakterystyki wyjściowe oraz wyniki analiz wykonanych w obu grupach chorych były zbliżone. Należy założyć, że w ramach polskiej praktyki klinicznej i leczenia w programie lekowym określenie przez lekarzy kryteriów przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny będzie zgodne z rejestracją zapisaną w ChPL.
Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym.	Nie wymagano, aby u wszystkich włączanych pacjentów nieobecne były przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Dozwolona była obecność leczonych, bezobjawowych przerzutów do OUN, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. W populacji ITT brak przerzutów do mózgu stwierdzono u 90% (273/302) chorych z grupy interwencji oraz 91% (137/151) pacjentów z grupy kontrolnej.	CZĘŚCIOWO ZGODNE Na etapie kwalifikacji pacjentów do badania <i>IPSOS</i> nie wymagano braku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (dopuszczano pacjentów z leczonymi, bezobjawowymi przerzutami do OUN, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów). Jednak, przerzuty do mózgu były nieobecne u zdecydowanej większości włączonych pacjentów (90,5%).
Nieobecność przerzutów w wątrobie.	Nie wymagano, aby u wszystkich włączanych pacjentów nieobecne były przerzuty do wątroby. W populacji ITT brak przerzutów do wątroby stwierdzono u 85% (258/302) chorych z grupy interwencji oraz 83% (125/151) pacjentów z grupy kontrolnej.	CZĘŚCIOWO ZGODNE Na etapie kwalifikacji pacjentów do badania <i>IPSOS</i> nie wymagano stwierdzenia braku przerzutów do wątroby. Jednak, przerzuty do wątroby były nieobecne u większości włączonych pacjentów (84,5%).
Wiek powyżej 18 roku życia.	Osoby w wieku ≥ 18 lat.	ZGODNE
Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.	Kryterium włączenia stanowił brak możliwości zastosowania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny (według badacza). Jednym z warunków pozwalających na uznanie pacjenta za nieodpowiedniego kandydata do takiego leczenia stanowił zły stan ogólny pacjenta: ECOG PS 2-3. Do badania dopuszczano również osoby ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG w wieku ≥ 70 lat, pod warunkiem stwierdzenia: istotnej choroby współistniejącej lub	CZĘŚCIOWO ZGODNE Do badania <i>IPSOS</i> włączano pacjentów ze stanem sprawności wynoszącym od 0 do 3 według ECOG (w przypadku osób z ECOG PS 0-1 wymagano spełnienia dodatkowych kryteriów). Jednak, zdecydowaną większość włączanej populacji stanowiły osoby ze stanem sprawności ocenionym na 2 wg ECOG: 75,9% chorych. Odsetek chorych ze stanem sprawności równym 0-1 według ECOG to 16,6%. Osoby z ECOG PS 3 stanowiły niewielki

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>IPSOS</i>	Wiarygodność zewnętrzna
	przeciwwskazań do chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. W populacji ITT uwzględniono pacjentów ze stanem sprawności od 0 do 3 według ECOG. Ich liczebność (ATEZO vs CHT) przedstawiała się następująco: ECOG 0-1: 18,5% (n=56) vs 12,6% (n=19) ECOG 2: 75% (n=228) vs 77% (n=116) ECOG 3: 6% (n=18) vs 11% (n=16).	odsetek pacjentów włączonych do badania: 7,5%. W analizach OS dla podgrup wyróżnionych pod względem stanu sprawności nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami, chociaż kierunek efektu wskazywał na przewagę atezolizumabu nad chemioterapią, wyniki oszacowań OS wyniosły kolejno: HR = 0,64 (95% CI: 0,36; 1,13) dla chorych z ECOG PS 0-1, HR = 0,86 (95% CI: 0,67; 1,10) dla chorych z ECOG PS 2 oraz HR = 0,74 (95% CI: 0,35; 1,57) dla chorych z ECOG PS 3. W nielicznej grupie chorych ze stanem sprawności równym 3 wg ECOG, mediany przeżycia były krótsze niż u pacjentów z ECOG PS 0-1 lub 2 (dotyczyło to zarówno grupy interwencji, jak i grupy kontrolnej): dla chorych z ECOG PS 0-1: 11,3 vs 8,3 mies., dla chorych z ECOG PS 2: 9,7 vs 10,4 mies., dla chorych z ECOG PS 3: 5,5 vs 5,3 mies. Osoby nieujęte w programie lekowym (ECOG PS 3) stanowiły niewielki odsetek pacjentów włączonych do badania (7,5%), w związku z czym wyniki uzyskane w ocenianej próbie powinny dobrze odzwierciedlać potencjalne efekty leczenia wnioskowanej populacji. Należy zauważyć ponadto, że ze względu na nieuwzględnienie w programie lekowym chorych w najgorszym stanie ogólnym (ECOG PS 3) wyniki leczenia populacji wnioskowanej, ograniczonej do osób ze stanem sprawności od 0 do 2 nie powinny być gorsze od efektów obserwowanych w badaniu.
Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, tarczycy i bielactwa.	Kryterium wyłączenia stanowiła: choroba autoimmunizacyjna w historii, w tym m.in.: miastenia rzekomoporażna, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, zakrzepica związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenia naczyń, kłębuszkowe zapalenie nerek. Dopuszczano pacjentów z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy, stosujących terapię zastępczą hormonem tarczycy w stabilnej dawce.	ZGODNE Zarówno w programie lekowym, jak i w ocenianym badaniu kryterium włączenia stanowiła nieobecność chorób autoimmunologicznych. W obu przypadkach dopuszczano pewne wyjątki, dotyczące przede wszystkim niedoczynności tarczycy i cukrzycy typu 1, kontrolowanych leczeniem.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>IPSOS</i>	Wiarygodność zewnętrzna
	Dopuszczano pacjentów z kontrolowaną cukrzycą typu 1, stosujących insulinę w stabilnej dawce.	
Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL.	Odpowiednia czynność szpiku kostnego, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 14 dni przed randomizacją, w tym: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$, bez wspomaganie G-CSF, WBC $> 2500/\mu\text{l}$, liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$ PLT $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, utrzymujące się bez przetoczeń (brak transfuzji w ciągu 2 tygodni przed badaniem kwalifikacyjnym), stężenie hemoglobiny $\geq 9,0\text{ g/dl}$ (dopuszczalne były przetoczenia krwi lub stosowanie erytropoetyny, w celu utrzymania wymaganego poziomu Hb).	ZGODNE Kryteria włączenia pacjentów do badania <i>IPSOS</i> , dotyczące wymaganej czynności krwiotwórczej szpiku kostnego są bardziej szczegółowe niż zapisy ChPL wykorzystywane na potrzeby programu lekowego (<i>ChPL Tecentriq 2025</i>). Zdefiniowane przez autorów badania wymagania odpowiadają ogólnie przyjętym normom określającym adekwatną wydolność szpiku kostnego, pozwalającą na stosowanie leczenia bez zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta i należy je uznać za zgodne z zapisami ChPL i programu lekowego.
Czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL.	Odpowiednia czynność kluczowych narządów, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 14 dni przed randomizacją, w tym: AST, ALT i ALP $\leq 2,5 \times \text{GGN}$, z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do wątroby, u których aktywność AST i/lub ALT powinna wynosić $\leq 5 \times \text{GGN}$ i pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości, u których aktywność ALP powinna wynosić $\leq 5 \times \text{GGN}$, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (u pacjentów z zespołem Gilberta dopuszczano stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące do $3 \times \text{GGN}$), stężenie albuminy w surowicy $\geq 2,5\text{ g/dl}$, INR lub APTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ — dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom INR/APTT powinien być utrzymywany w zakresie terapeutycznym przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją, stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$.	ZGODNE Zgodnie z zapisami aktualnej ChPL (<i>ChPL Tecentriq 2025</i>) nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby. Wskazano, że produkt Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, a dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji. Należy uznać, że zapisy programu lekowego (na podstawie ChPL) oraz kryteria włączenia do badania, w zakresie odnoszącym się do wymaganej czynności nerek i wątroby są zasadniczo zgodne – w obu przypadkach leczenie atezolizumabem jest dopuszczalne u chorych bez ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub nerek.
Nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu zgodnie z aktualną ChPL.	Kryteria wyłączenia stanowiły: poważna reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inna reakcja nadwrażliwości na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane, lub białko fuzyjne w historii, znana nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub jakiegokolwiek składnik	ZGODNE Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania atezolizumabu zdefiniowanym w aktualnej ChPL dla atezolizumabu (<i>ChPL Tecentriq 2025</i>) jest nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, kwas

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>IPSOS</i>	Wiarygodność zewnętrzna
	wykorzystany przy wytwarzaniu atezolizumabu. Ponadto, wykluczano kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w czasie trwania badania. niedozwolone było stosowanie kortykosteroidów systemowych lub innych leków immunosupresyjnych (dopuszczano pewne wyjątki).	octowy lodowaty, sacharoza, polisorbit 20, woda do wstrzykiwań). Ponadto, w sekcji „specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” wymieniono wybrane działania niepożądane o podłożu immunologicznym i wskazano, że w przypadku wystąpienia objawów o znacznym nasileniu konieczne może być przerwanie leczenia. Podano, że należy unikać stosowania systemowych kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem (dopuszczalne jest ich stosowanie w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem atezolizumabem), nie należy stosować leku podczas ciąży (chyba że stan kliniczny pacjentki tego wymaga). Zarówno z zapisów aktualnej ChPL, jak i z kryteriów selekcji do badania <i>IPSOS</i> wynika zatem, że atezolizumab nie powinien być stosowany u osób ze znaną nadwrażliwością na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą ani u kobiet w ciąży.
Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.	Kryterium wyłączenia to: inny nowotwór złośliwy występujący w ciągu 5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem nowotworów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. przewidywane 5-letnie przeżycie >90%), leczonych z założeniem radykalnym (np. odpowiednio leczony rak szyjki macicy <i>in situ</i> , rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, miejscowo ograniczony rak gruczołu krokowego leczony radykalnie, przewodowy rak piersi <i>in situ</i> leczony chirurgicznie z intencją wyleczenia).	ZGODNE

- 1 kryteria kwalifikacji do leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem substancji czynnej atezolizumab dotyczą chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) niezależnie od wartości ekspresji PD-L1.

Legenda:

pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności
----------------	--------------------	----------------

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

Interwencję ocenianą w badaniu *IPSOS* stanowił atezolizumab w monoterapii (ATEZO) stosowany dożylnie w stałej dawce 1200 mg. Wlewy atezolizumabu podawano w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Przed pierwszorazowym podaniem ATEZO niewskazana była premedykacja. Dopuszczano jednak zastosowanie leków przeciwhistaminowych i/lub leków przeciwgorączkowych/przeciwbólowych, według uznania badacza, przed drugim i kolejnymi wlewami atezolizumabu (jeśli u pacjenta, podczas dowolnej wcześniejszej infuzji wystąpiła reakcja związana z wlewem). W każdym przypadku wskazane było monitorowanie stanu klinicznego pacjenta przed rozpoczęciem infuzji, a w razie wskazań, także w trakcie jej trwania i po zakończeniu wlewu. Zgodnie z protokołem, redukcja stosowanej dawki leku atezolizumabu była niedopuszczalna. Leczenie mogło zostać czasowo przerwane z powodu AEs, na okres nie dłuższy niż 12 tygodni (jak podano, w przypadku konieczności przerwania leczenia na okres dłuższy niż 12 tygodni, należało trwale zakończyć stosowanie atezolizumabu, chociaż wydłużenie tego okresu było dopuszczalne w wyjątkowych sytuacjach). Dopuszczano również czasowe przerwanie terapii atezolizumabem z innych przyczyn (np. zabieg chirurgiczny).

Pacjenci włączeni do grupy kontrolnej otrzymywali jeden z następujących jednoskładnikowych schematów chemioterapii standardowej: winorelbina (WIN) podawana doustnie lub dożylnie, lub gemcytabina (GEM) podawana dożylnie. Lek stosowany u danego pacjenta był wybierany przez badacza, przy uwzględnieniu lokalnych uwarunkowań rejestracyjnych. Każdy z leków stosowano w trzy- lub czterotygodniowych cyklach, w zależności od lokalnych zasad postępowania. Podano, że dawkowanie winorelbiny i gemcytabiny powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą, odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego. W protokole, dopuszczalne schematy dawkowania zdefiniowano jako:

- dla winorelbiny: 25-30 mg/m² dożylnie, podawane w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu; lub 60-80 mg/m² doustnie, podawane w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu; lub cotygodniowo
- dla gemcytabiny: 1000-1250 mg/m² dożylnie, podawane w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu.

Należy zwrócić uwagę na przeciwwskazania do stosowania wymienionych chemioterapeutyków, a w trakcie terapii i po jej zakończeniu wskazane jest monitorowanie leczonych pacjentów pod kątem znanych toksyczności związanych z ich stosowaniem (w szczególności: mielosupresja). Zasady dotyczące modyfikacji dawkowania gemcytabiny i winorelbiny powinny być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i wytycznymi praktyki klinicznej.

Leczenie przypisanym lekiem (ATEZO, CHT) kontynuowano do czasu wystąpienia: progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 z objawowym pogorszeniem stanu chorego, nieakceptowalnej toksyczności

związanej z leczeniem, stanu, w którym kontynuacja terapii stwarzałaby zagrożenie dla bezpieczeństwa chorego, zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej, niedozwolonej protokołem lub ciąży. Dodatkowo, dopuszczano kontynuację terapii atezolizumabem po stwierdzeniu progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 u pacjentów odnoszących korzyści ze stosowanego leczenia aż do utraty korzyści klinicznych z dalszej terapii, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, zgonu lub zakończenia badania przez sponsora pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów (dowody na korzyść kliniczną, według uznania badacza, tj. brak objawowego pogorszenia przypisywanego progresji choroby, brak nieakceptowalnej toksyczności, brak pogorszenia stanu sprawności według ECOG związanego z progresją choroby, brak progresji w lokalizacjach krytycznych, niemożliwe do opanowania za pomocą interwencji dopuszczonych protokołem).

Informacje odnośnie dawkowania atezolizumabu, winorelbiny i gemcytabiny oraz zasady dotyczące leczenia towarzyszącego stosowanego u pacjentów włączonych do badania *IPSOS* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu *IPSOS*, ATEZO vs CHT (Lee 2023).

Parametr	Interwencja	Kontrola
	Atezolizumab (ATEZO) dożylnie w stałej dawce 1200 mg podawany w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu	Chemioterapia (CHT) jednolekowa, wybór badacza spośród następujących: - winorelbina (WIN) podawana doustnie lub dożylnie, zgodnie z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego - gemcytabina (GEM) podawana dożylnie, zgodnie z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego Chemioterapia stosowana w 3- lub 4-tygodniowych cyklach, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami.
Dawkowanie leków	Szczegółowe zasady dawkowania ATEZO: - każdy wlew atezolizumabu powinien być wykonany w warunkach monitorowanych, przy możliwości natychmiastowej interwencji wykwalifikowanego personelu i zapewnieniu odpowiedniego sprzętu i leków potrzebnych do opanowania potencjalnych, ciężkich skutków ubocznych - pierwszorazowo atezolizumab w dawce 1200 mg rozpuszczony w 250 ml 0,9% NaCl należy podać w 60-minutowym wlewie dożylnym (± 15 min), nie należy stosować premedykacji w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych związanych z podaniem atezolizumabu, należy monitorować stan kliniczny pacjenta przez 60 minut przed rozpoczęciem infuzji, a także w trakcie jej trwania i 30 minut po jej zakończeniu (± 10 min), w razie wskazań	Szczegółowe zasady dawkowania WIN: - dawkowanie winorelbiny powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i wytycznymi praktyki klinicznej, dopuszczalne schematy dawkowania: podanie i.v. w dawce 25-30 mg/m² w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu; podanie p.o. w dawce 60-80 mg/m² w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu; zaleca się także dawkowanie cotygodniowe - wszyscy pacjenci leczeni winorelbina powinni być monitorowani pod kątem występowania mielosu-presji, w trakcie terapii i po jej zakończeniu - winorelbina nie powinna być stosowana u pacjentów z liczbą granulocytów <1 000 komórek/mm³

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr	Interwencja	Kontrola
	- kolejne dawki atezolizumabu są podawane we wlewach 60-minutowych (± 15 min) (jest to konieczne, jeśli w trakcie wcześniejszej infuzji wystąpiła reakcja związana z wlewem) lub 30-minutowych (± 10 min) (jest to dopuszczalne, jeśli pacjent dobrze tolerował poprzednie infuzje, bez reakcji związanych z wlewem) - jeśli u pacjenta, podczas dowolnej wcześniejszej infuzji wystąpiła reakcja związana z wlewem, w kolejnych cyklach (za wyjątkiem 1. cyklu) można stosować premedykację lekami przeciwhistaminowymi lub lekami przeciwgorączkowymi/przeciwbólowymi, według uznania badacza - przy podawaniu drugiej i każdej kolejnej dawki atezolizumabu należy monitorować stan kliniczny pacjenta przez 60 minut przed rozpoczęciem infuzji, a także w trakcie jej trwania i 30 minut po jej zakończeniu (± 10 min), w zależności od sytuacji klinicznej i przebiegu poprzednich infuzji - postępowanie w sytuacji wystąpienia reakcji związanych z wlewem, podczas pierwszorazowej infuzji atezolizumabu: - o stopień 1: zmniejszenie szybkości wlewu atezolizumabu o połowę, po ustąpieniu objawów należy obserwować pacjenta i kontynuować infuzję o zmniejszonej prędkości przepływu przez ≥ 30 minut, a przy dobrej tolerancji, po 30 minutach dopuszcza się ponowne zwiększenie szybkości wlewu z powrotem do wyjściowej szybkości - o stopień 2: przerwanie wlewu atezolizumabu i intensywne leczenie objawowe (doustne lub dożylnie leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe, glikokortykosteroidy, epinefryna, leki rozkurczające oskrzela, tlenoterapia), po ustąpieniu objawów należy wznowić infuzję atezolizumabu z szybkością zmniejszoną o połowę, a przed podaniem kolejnych dawek leku należy stosować odpowiednią premedykację i ściśle monitorować pacjenta pod kątem występowania reakcji niepożądanych - o stopień 3-4: zatrzymanie wlewu atezolizumabu i intensywne leczenie objawowe (doustne lub dożylnie leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe, glikokortykosteroidy, epinefryna, leki rozkurczające oskrzela, tlenoterapia), należy trwale zakończyć stosowanie atezolizumabu i skontaktować się z monitorem medycznym (w wybranych przypadkach, możliwe jest wznowienie terapii atezolizumabem u pacjentów odnoszącym korzyści z takiego postępowania, po całkowitym ustąpieniu objawów niepożądanych) - postępowanie w sytuacji wystąpienia reakcji związanych z wlewem, podczas kolejnych infuzji atezolizumabu: zgodne z wytycznymi postępowania obowiązującymi w danym ośrodku	- podczas leczenia winorelbina, nie jest konieczne stosowanie innych terapii Szczegółowe zasady dawkowania GEM: - dawkowanie gemcytabiny powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i wytycznymi praktyki klinicznej, dopuszczalne schematy dawkowania: podanie i.v. w dawce 1000-1250 mg/m² w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. dniu 4-tygodniowego cyklu - podczas stosowania gemcytabiny należy zwrócić uwagę na występowanie mielosupresji jako najważniejsze zdarzenie ograniczające dawkę leku - podczas leczenia gemcytabiną, nie jest konieczne stosowanie innych terapii

Parametr	Interwencja	Kontrola
	Po zakończeniu udziału w badaniu, sponsor zapewnia dalszy dostęp do terapii atezolizumabem pacjentom spełniającym odpowiednie kryteria (zagrożający życiu lub poważny stan medyczny, wymagający dalszej terapii atezolizumabem, brak alternatywnych opcji leczniczych, spełnienie wymagań regulacyjnych), pod warunkiem braku innego dostępu do atezolizumabu i braku zagrożenia dla bezpieczeństwa chorego.	
Czas leczenia	Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia: progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 z objawowym pogorszeniem stanu chorego (ocena badacza, na podstawie danych z badań radiologicznych, wyników biopsji i stanu klinicznego), nieakceptowalnej toksyczności ¹ związanej z leczeniem, stanu, w którym kontynuacja terapii stwarzałaaby zagrożenie dla bezpieczeństwa chorego, zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej, niedozwolonej protokołem lub ciąży.	
	Dopuszczano kontynuację stosowania atezolizumabu po wystąpieniu progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1, u pacjentów odnoszących korzyści z dalszej terapii, do czasu utraty korzyści klinicznych, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, zgonu lub zakończenia badania przez sponsora pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: dowody na korzyść kliniczną, według uznania badacza (brak objawowego pogorszenia przypisywanego progresji choroby w ocenie prowadzonej na podstawie zintegrowanej analizy danych z badań radiologicznych, wyników biopsji [jeśli są dostępne], stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych), brak nieakceptowalnej toksyczności, brak pogorszenia stanu sprawności według ECOG związanego z progresją choroby, brak progresji w krytycznych lokalizacjach (np. opony mózgowo-rdzeniowe) niemożliwych do opanowania za pomocą interwencji dopuszczonych protokołem. Pacjenci, dla których istnieją dostępne opcje terapeutyczne muszą wyrazić pisemną zgodę na ich odroczenie do czasu zakończenia udziału w badaniu.	
Modyfikacja dawkowania	Redukcja dawki leku nie jest dozwolona. Stosowanie atezolizumabu może zostać czasowo przerwane z powodu AEs, na okres nie dłuższy niż 12 tygodni (w przypadku konieczności przerwania leczenia na okres >12 tygodni, należy trwale zakończyć stosowanie atezolizumabu. Wydłużenie tego okresu jest dopuszczalne w razie konieczności stopniowego odstawiania steroidów stosowanych w leczeniu AEs, do czasu ich całkowitego odstawienia lub redukcji dawkowania do ≤10 mg prednizonu dziennie [lub równoważnik], przy czym akceptowalny czas przerwania leczenia w tej sytuacji powinien zostać uzgodniony przez badacza i monitora medycznego). Dopuszczalne jest czasowe przerwanie terapii atezolizumabem z innego powodu niż toksyczność (np. zabieg chirurgiczny), co powinno zostać uzgodnione przez badacza i monitora medycznego.	WIN: modyfikacje dawkowania winorelbiny powinny być prowadzone zgodnie z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego GEM: modyfikacje dawkowania gemcytabiny powinny być prowadzone zgodnie z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i wytycznymi praktyki klinicznej
Leczenie towarzyszące	Leczenie dozwolone: ■ opieka na pacjentem powinna być prowadzona zgodnie z lokalnymi wytycznymi ■ dozwolone jest stosowanie następujących: doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, leki przeciwzakrzepowe (stosowane w celach profilaktycznych lub leczniczych, np. heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna w stabilnej dawce), radioterapia paliatywna (np. w leczeniu przerzutów do kości), jeśli nie zakłóca to oceny docelowych zmian nowotworowych, inaktywowane szczepionki przeciw grypie, Megastrol stosowany w celu pobudzenia łaknienia, kortykosteroidy	CHT: Ze względu na ryzyko interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, wymagane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania terapii przeciwzakrzepowej i zwiększenie częstości monitorowania poziomu INR. WIN: ■ Stosowanie terapii towarzyszących powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego ■ Winorelbina powinna być stosowana z wyjątkową ostrożnością u pacjentów po wcześniejszym

Parametr	Interwencja	Kontrola
	wziewne w leczeniu POChP, mineralokortykoidy, kortykosteroidy w niskiej dawce u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub niewydolnością kory nadnerczy - reakcje związane z wlewem powinny być leczone objawowo, za pomocą acetaminofenu, ibuprofenu, difenhydraminy i/lub famotydyny lub innego antagonisty receptora H2, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zastosować postępowanie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych (suplementacja tlenu, agoniści receptorów β_2-adrenergicznych) - podczas terapii atezolizumabem nie rekomenduje się stosowania leków ziołowych (może to być dopuszczone, w zależności od uznania badacza) Leczenie niedozwolone: - inne terapie przeciwnowotworowe, zarejestrowane i eksperymentalne stosowane w okresie opisanym w protokole (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia, radioterapia, leczenie oceniane w badaniach, terapie ziołowe) - Dowolna żywa, atenuowana szczepionka podana w okresie: 4 tygodni przed randomizacją, przez cały czas leczenia i przez 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu - Systemowe leki immunostymulujące (np. interferony, IL-2) stosowane w okresie: 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem terapii (którekolwiek jest dłuższe) i przez cały czas leczenia Leczenie dozwolone, z ograniczeniami: - kortykosteroidy systemowe, leki immunosupresyjne i inhibitory anty-TNF-α (wymienione leki mogą osłabić korzyści ze stosowania atezolizumabu, dlatego w sytuacjach, w których wskazane jest ich rutynowe stosowanie, należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne, a jeśli zastosowanie innych leków nie jest wykonalne, badacz może dopuścić stosowanie kortykosteroidów systemowych, leków immunosupresyjnych lub inhibitorów anty-TNF-α) - kortykosteroidy systemowe lub leki immunosupresyjne mogą być wymagane do opanowania wybranych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem atezolizumabu, powinny być wówczas stosowane ostrożnie, według uznania lekarza	naświetlaniu lub chemioterapii, u których nadal utrzymują się efekty poprzednich terapii w postaci osłabienia czynności szpiku kostnego lub rezerwa szpiku kostnego mogła zostać znacznie zmniejszona - Podczas stosowania winorelbiny, pacjenci z neuropatią o dowolnej etiologii, występującą obecnie lub w przeszłości, powinni być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia nowych lub pogarszających się objawów neuropatii GEM: - Stosowanie terapii towarzyszących powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego - Ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby związanego z leczeniem oraz zaostrzenia wcześniej istniejących chorób wątroby, przed rozpoczęciem stosowania gemcytabiny, oraz okresowo w trakcie leczenia, należy wykonać ocenę czynności wątroby, a w razie wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby należy zakończyć terapię gemcytabiną - Gemcytabina nie powinna być stosowana łącznie z radioterapią

Źródło danych

Lee 2023

- nieakceptowalna toksyczność została zdefiniowana jako dowolna nietolerowana toksyczność, związana z leczeniem atezolizumabem (w tym: rozwój zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, uznanych przez badacza za nieakceptowalne, biorąc pod uwagę potencjalną odpowiedź na leczenie danego pacjenta i nasilenie zdarzenia), nietolerowana toksyczność związana z chemioterapią, lub dowolny stan medyczny, który może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta, jeśli będzie on kontynuował stosowanie leczenia.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

5.3.1 Zużycie leku

W populacji ITT, leczenie atezolizumabem zastosowano u 300 chorych włączonych do grupy interwencji, a chemioterapię jednolekową otrzymało 147 pacjentów z grupy interwencji, w tym 63 chorym podawano gemcytabinę a pozostałym 84 pacjentom – winorelbinę. Przeciętny czas leczenia był dłuższy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, mediany ekspozycji na leczenie wyniosły 3,5 miesiąca dla grupy ATEZO i 2,3 miesiąca dla grupy CHT, a wartości średnie były równe kolejno 8,4 miesiąca i 3,2 miesiąca. Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 6,0 dla atezolizumabu, 4,0 dla gemcytabiny i 3,0 dla winorelbiny, a intensywność dawki była równa kolejno: 99,0%, 95,5% i 99,7%.

Informacje odnośnie leczenia otrzymanego przez pacjentów włączonych do badania *IPSOS*, zaczerpnięte z publikacji *Lee 2023* i z dokumentu *EPAR Tecentriq 2024*, zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 15. Leczenie otrzymane przez pacjentów włączonych do badania *IPSOS*; ATEZO vs CHT (*Lee 2023*, *EPAR Tecentriq 2024*).

Parametr		interwencja		kontrola	
		ATEZO	CHT	GEM	WIN
Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie		N=300	N=147	N=63	N=84
Czas leczenia	Mediana (IQR) [mies.]	3,5 mies. (0,7-9,2) ¹ ^	2,3 mies. ² #	2,3 mies. (1,1; 3,4) ³ ^	1,8 mies. (1,0; 3,8) ⁴ ^
	Średnia (SD) [mies.]	8,4 mies. (11,5) #	3,2 mies. (3,7) #	2,8 mies. (2,4) #	3,5 mies. (4,4) #
Liczba cykli leczenia, mediana (IQR)		6,0 (2,0-14,0) ⁵ ^	-	4,0 (2,0-5,0) ⁶ ^	3,0 (2,0-6,0) ⁷ ^
Intensywność dawki, mediana (zakres) [%]		99,0 (51-105) #	-	95,5 (67-102) #	99,7 (57-103) #
Czas leczenia, n (%)	0 do ≤3 mies.	140 (46,7%) #	101 (68,7%) #	45 (71,4%) #	56 (66,7%) #
	>3 do ≤6 mies.	43 (14,3%) #	31 (21,1%) #	14 (22,2%) #	17 (20,2%) #
	>6 do ≤12 mies.	52 (17,3%) #	6 (4,1%) #	3 (4,8%) #	3 (3,6%) #
	>12 mies.	65 (21,7%) ⁸ #	9 (6,1%) #	1 (1,6%) #	8 (9,5%) #

^ źródło danych: *Lee 2023*;

źródło danych: *EPAR Tecentriq 2024*;

1 zakres: 0-51 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

2 zakres: 0-21 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

3 zakres: 0-13 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

4 zakres: 0-21 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

5 zakres: 1-73 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

6 zakres: 1-19 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

7 zakres: 1-31 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

8 w tym: >12-18 mies. 20 chorych, >18-24 mies.: 12 chorych, >24 mies.: 33 chorych (EPAR Tecentriq 2024).

5.3.2 Kolejne linie leczenia

Co najmniej jedną kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego otrzymało 61 spośród 302 pacjentów z grupy ATEZO (20%) oraz 45 z 151 chorych z grupy CHT (30%). W grupie interwencji (ATEZO) jako kolejną terapię przeciwnowotworową najczęściej stosowano chemioterapię (n=48, 16%), a w grupie kontrolnej (CHT) – immunoterapię przeciwnowotworową (n=28, 19%).

Dostępne dane dotyczące kolejnych linii leczenia, otrzymanych przez pacjentów włączonych do badania *IPSOS* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Kolejne terapie przeciwnowotworowe otrzymane przez pacjentów włączonych do badania *IPSOS* (Lee 2023).

Parametr	ATEZO N=302	CHT N=151
Liczba pacjentów, którzy otrzymali dowolną, kolejną terapię przeciwnowotworową, n (%)	61 (20%)	45 (30%)
Całkowita liczba kolejnych terapii	95	62
Chemioterapia	48 (16%)	16 (11%)
– Karboplatyna	16 (5%) ¹	7 (5%) ¹
– Pemetreksed	15 (5%)	4 (3%)
– Gemcytabina	16 (5%)	2 (1%)
– Docetaksel	5 (2%)	3 (2%)
– Winorelbina	7 (2%)	1 (1%)
– Paklitaksel	5 (2%)	2 (1%)
– Winian winorelbiny	4 (1%)	3 (2%)
– Cisplatyna	3 (1%) ¹	0 (0%) ¹
– Etopozyd	2 (1%)	0 (0%)
– Pemetreksed, sól disodowa	1 (<1%)	1 (1%)
– Chlorowodorek gemcytabiny	1 (<1%)	0 (0%)
– Lobaplatyna	0 (0%) ¹	1 (1%) ¹
Immunoterapia przeciwnowotworowa	4 (1%)	28 (19%)
– Niwolumab	1 (<1%)	13 (9%)
– Atezolizumab	1 (<1%)	9 (6%)
– Pembrolizumab	0 (0%)	5 (3%)
– TQ B2450	1 (<1%)	1 (1%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr	ATEZO N=302	CHT N=151
– Kamrelizumab	1 (<1%)	0 (0%)
Inhibitory kinaz tyrozynowych	10 (3%)	5 (3%)
– Catequentinib	3 (1%)	1 (1%)
– Erlotynib	2 (1%)	1 (1%)
– Afatynib	2 (1%)	0 (0%)
– Catequentinib hydrochloride	1 (<1%)	1 (1%)
– AI 2846	1 (<1%)	0 (0%)
– Kryzotynib	1 (<1%)	0 (0%)
– Dabrafenib	0 (0%)	1 (1%)
– Chlorowodorek erlotynibu	0 (0%)	1 (1%)
– Gefitynib	1 (<1%)	0 (0%)
– Trametynib	0 (0%)	1 (1%)
Inne	3 (1%)	1 (1%)
– Niesprecyzowane preparaty ziołowe i tradycyjne	1 (<1%)	1 (1%)
– Dowolny inny produkt terapeutyczny	1 (<1%)	0 (0%)
– Mesylan fentolaminy	1 (<1%)	0 (0%)
Liczba pacjentów żyjących po 1 roku	n=122	n=52
– Pacjenci żyjący po 1 roku, którzy otrzymali dowolną kolejną terapię przeciwnowotworową	40 (33%)	32 (62%)
– Pacjenci żyjący po 1 roku, którzy jako kolejną linię leczenia otrzymali immunoterapię przeciwnowotworową	4 (3%)	21 (40%)
Liczba pacjentów żyjących po 2 latach	n=64	n=16
– Pacjenci żyjący po 2 latach, którzy otrzymali dowolną kolejną terapię przeciwnowotworową	15 (23%)	13 (81%)
– Pacjenci żyjący po 2 latach, którzy jako kolejną linię leczenia otrzymali immunoterapię przeciwnowotworową	3 (5%)	9 (56%)

1 szczegółowe informacje na temat stosowania pochodnych platyny w kolejnych liniach leczenia przedstawiono w *EPAR Tecentriq 2024*: w grupie ATEZO takie leczenie otrzymało 18 pacjentów, w tym 1 pacjent otrzymał karboplatynę w monoterapii, 14 pacjentów leczono karboplatyną w skojarzeniu z innym lekiem (najczęściej: pemetreksedem), 2 chorych otrzymało terapię dwulekową z cisplatyną, 1 chory był leczony karboplatyną, cisplatyną i pemetreksedem; w grupie CHT było to łącznie 8 osób, w tym 7 otrzymało terapię dwulekową z karboplatyną, a 1 pacjent – terapię dwulekową z lobaplatyną. U 10/18 pacjentów w grupie interwencji i 3/8 chorych w grupie kontrolnej odnotowano poprawę stanu sprawności wg ECOG, w dowolnym momencie w trakcie trwania badania.
Uwaga: u jednego pacjenta z grupy interwencji nieprawidłowo zareportowano stosowanie karboplatyny i pemetreksedu (stan w momencie prowadzenia niniejszej oceny), dane zostały następnie skorygowane (pacjent otrzymywał najlepszą terapię wspomagającą) (*EPAR Tecentriq 2024*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

5.4 Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności klinicznej ATEZO vs CHT były dostępne w publikacji *Lee 2023*, dokumencie *EPAR Tecentriq 2024* i w doniesieniu konferencyjnym *Lee 2022*. We wszystkich wymienionych źródłach przedstawiono wyniki końcowej analizy skuteczności klinicznej, przeprowadzonej zgodnie z protokołem, dla której zbieranie danych zakończono 30 kwietnia 2022 r. W momencie odcięcia danych leczenie atezolizumabem kontynuowało 15 chorych w grupie interwencji (5,0%), do tego czasu wszyscy pacjenci włączeni do grupy kontrolnej zakończyli stosowanie chemioterapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *IPSOS* było porównanie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT). Do drugorzędowych punktów końcowych należały: ocena prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych (6-, 12-, 18- i 24-miesięczne OS), ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Response Duration*). Definicje wymienionych punktów końcowych, uwzględnionych w analizie skuteczności, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności; badanie *IPSOS*; ATEZO vs CHT (*Lee 2023*).

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Uwagi
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)	czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny ¹	▪ pierwszorzędownym punktem końcowym było porównanie OS pomiędzy grupami ATEZO vs CHT (analiza w populacji ITT) ▪ w ramach analiz drugorzędowych w obu grupach oceniano prawdopodobieństwo przeżycia w wybranych punktach czasowych (6-, 12-, 18- i 24-miesięczne OS) ▪ wykonano dodatkowe analizy OS i analizy w podgrupach²
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	czas od randomizacji do pierwszego odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej) ³	▪ drugorzędowny punkt końcowy ▪ wykonano dodatkowe analizy PFS i analizy w podgrupach¹
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response</i>) ¹	odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie, ocenianą przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 ³	▪ drugorzędowny punkt końcowy ▪ w analizie odpowiedzi na leczenie uwzględniono również następujące parametry: odsetek pacjentów osiągających jako najlepszą odpowiedź na leczenie: odpowiedź częściową (PR), odpowiedź całkowitą (CR), chorobę stabilną (StD) lub progresję choroby (PR) i odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby, DCR (tj.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Uwagi
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. <i>Response Duration</i>)	czas od wystąpienia udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie do odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej)	pacjenci z odpowiedzią częściową lub całkowitą oraz pacjenci z chorobą stabilną
		- drugorzędowy punkt końcowy - w analizie uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (częściowa lub całkowita)
1	w przypadku pacjentów, dla których nie były dostępne dane oprócz danych wyjściowych, dane cenzorowano w następującym momencie: data randomizacji + 1 dzień;	
2	w tym: analiza w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 stwierdzoną w teście immunohistochemicznym SP263, zdefiniowana jako drugorzędowy punkt końcowy.	
3	dla pacjentów żyjących, bez progresji choroby, obserwację ucinano w dniu ostatniej oceny zaawansowania nowotworu, a w przypadku pacjentów, dla których nie były dostępne dane oprócz danych wyjściowych, dane cenzorowano w następującym momencie: data randomizacji + 1 dzień.	

W analizie uwzględniono również ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), prowadzoną w oparciu o wypełniane przez pacjentów: kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i jego moduł dodatkowy QLQ-LC13 – dane przedstawione w dalszej części rozdziału.

Zgodnie z protokołem, analiza skuteczności klinicznej została wykonana w populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Liczebność porównywanych grup wyniosła 302 chorych włączonych do grupy interwencji oraz 151 pacjentów w grupie kontrolnej.

Jak opisano powyżej, na potrzeby procedury rejestracyjnej prowadzonej przez EMA wykonana została dodatkowa analiza skuteczności ATEZO vs CHT dla podgrupy wyodrębnionej z populacji ogólnej badania *IPSOS* przy zastosowaniu zaakceptowanych przez EMA kryteriów dotyczących niekwalifikowania się do leczenia opartego na pochodnych platyny (szczegółowo opis przedstawiono w części dotyczącej metodyki badania). Ta podgrupa opisywana w niniejszym rozdziale jako „subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA” obejmowała 89% pacjentów włączonych do populacji ITT (405 z 453 chorych ogółem), liczebność porównywanych grup wyniosła 268 chorych z grupy interwencji oraz 137 pacjentów z grupy kontrolnej. Należy założyć, że w ramach polskiej praktyki klinicznej i leczenia w programie lekowym określenie przez lekarzy kryteriów przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny będzie zgodne z rejestracją zapisaną w ChPL.

W dalszej części rozdziału prezentowano dane dotyczące zarówno populacji ITT, jak i subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA (jeśli były dostępne).

Dla populacji ITT mediana okresu obserwacji wyniosła 41,0 miesięcy (41,4 mies. dla grupy ATEZO i 39,9 mies. dla grupy CHT). W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA mediana *follow-up* była równa 41,0 miesięcy (41,3 mies. dla grupy ATEZO vs 39,9 mies. dla grupy CHT).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Jak wspomniano powyżej, podstawowym założeniem badania *IPSOS* było porównanie różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Analiza została oparta o stratyfikowany test log-rank, a wartości hazardu względnego (HR) oszacowano przy wykorzystaniu stratyfikowanego modelu regresji Cox'a, wraz z wyznaczeniem dwustronnego 95% przedziału ufności. W modelu uwzględniono predefiniowane czynniki stratyfikacji, które zostały wykorzystane w procesie randomizacji (podtyp histologiczny NDRP, obecność przerzutów do mózgu oraz poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza według testu SP142). W oparciu o metodologię Kaplana-Meiera oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia w wybranych punktach czasowych oraz wyznaczono mediany OS i skonstruowano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla każdej z analizowanych grup. Dwustronne, 95% przedziały ufności dla median OS zostały wyznaczone metodą Brookemeyer-Crowley, a w przypadku prawdopodobieństwa przeżycia w określonym momencie czasowym – za pomocą formuły Greenwooda. Ocena pozostałych punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” została wykonana w analogiczny sposób jak OS (w przypadku DoR porównanie różnic pomiędzy grupami miało wyłącznie charakter opisowy). Przy wyznaczaniu odsetków obiektywnej odpowiedzi na leczenie wraz z 95% przedziałem ufności dla każdej z grup wykorzystano metodę Cloppera-Pearsona. Różnice pomiędzy grupami w zakresie ORR porównywano za pomocą testu χ^2 , a przedziały ufności dla różnicy w odsetkach ORR wyznaczano wykorzystując przybliżenie normalne dla rozkładu dwumianowego.

W tabelach przedstawionych w dalszej części rozdziału, wyniki istotne statystycznie przy porównaniu analizowanych interwencji zaznaczono pogrubioną czcionką. Obliczenia własne, przeprowadzone na podstawie dostępnych danych, oznaczono symbolem *.

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dotyczące oceny przeżycia całkowitego w populacji ITT odnaleziono w publikacji głównej *Lee 2023* a dane dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA zidentyfikowano w dokumencie *EPAR Tecentriq 2024*. Dostępne dane dotyczące OS (w tym: liczby zdarzeń, mediany przeżycia całkowitego i prawdopodobieństwo przeżycia w określonych punktach czasowych) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; badanie *IPSOS*, ATEZO vs CHT (*Lee 2023*, *EPAR Tecentriq 2024*).

Parametr	ATEZO	CHT	ATEZO vs CHT	
			HR (95% CI)	różnica (95% CI)
populacja ITT (<i>Lee 2023</i>)				
N	302	151	-	-
l. zdarzeń, n (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)	-	-
mediana (95% CI) ¹ [mies.]	10,3 (9,4; 11,9) ²	9,2 (5,9; 11,2) ³	0,78 (0,63; 0,97), p=0,028 ⁴	-
6-mies. OS (95% CI) [%]	64,0% (58,6%; 69,5%)	57,5% (49,4%; 65,7%)	-	6,5% (-3,3%; 16,3%)
12-mies. OS (95% CI) [%]	43,7% (37,9%; 49,4%)	38,6% (30,5%; 46,7%)	-	5,1% (-4,9%; 15,0%)
18-mies. OS (95% CI) [%]	31,4% (26,0%; 36,8%)	24,0% (16,8%; 31,2%)	-	7,4% (-1,6%; 16,5%)
24-mies. OS (95% CI) [%]	24,3% (19,3%; 29,4%)	12,4% (6,7%; 18,0%)	-	11,9% (4,4%; 19,5%)
subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA (<i>EPAR Tecentriq 2024</i>)				
N	268	137	-	-
l. zdarzeń, n (%)	223 (83,2%)	120 (87,6%)	-	-
mediana (95% CI) ¹ [mies.]	10,3 (9,3; 12,0) ⁵	9,4 (5,9; 11,3) ⁶	0,79 (0,63; 0,99), p=0,041 ^{4,7}	-

1 95% CI wyznaczono metodą Brookmeyer-Crowley;

2 zakres: 0,1-51,5 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

3 zakres: 0,1-53,5 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

4 przy szacowaniu hazardu względnego z przedziałem ufności wykorzystano model Cox'a z grupą leczniczą jako współzmienną, ze stratyfikacją względem: podtypu histologicznego, obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) i poziomu ekspresji PD-L1 (dane wprowadzone do IxRS);

5 zakres: 0,1-51,5 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

6 zakres: 0,1-53,5 mies. (*EPAR Tecentriq 2024*);

7 dodatkowe dane dostępne w *EPAR Tecentriq 2024*: analiza niestratyfikowana: HR = 0,78 (95% CI: 0,63; 0,98), p=0,034 (*EPAR Tecentriq 2024*).

Do daty odcięcia danych, w populacji ITT odnotowano 379 zgonów, w tym 249 zdarzeń w grupie interwencji (82,5% spośród 302 pacjentów) i 130 zdarzeń w grupie kontrolnej (86,1% spośród 151 chorych). Wśród pacjentów leczonych atezolizumabem mediana przeżycia całkowitego wyniosła 10,3 miesiąca a w grupie chemioterapii była równa 9,2 miesiąca. Podczas stosowania atezolizumabu obserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia względem chemioterapii, HR = 0,78 (95% CI: 0,63; 0,97), p=0,028.

Zbliżone wyniki zaobserwowano w analizie ograniczonej do subpopulacji pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. Po uwzględnieniu odpowiednich 268 chorych z grupy interwencji i 137 pacjentów z grupy kontrolnej, odnotowano odpowiednio 223 (83,2%) i 120 (87,6%) zdarzeń. W grupie leczonej atezolizumabem mediana OS wyniosła 10,3 miesiąca a w grupie chemioterapii było

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

to 9,4 miesiąca, co przekładało się na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w analizowanym okresie dla grupy interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), p=0,041.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia w określonych punktach czasowych były dostępne wyłączone dla populacji ITT. Przy uwzględnieniu od 6 do 18 miesięcy obserwacji, wśród pacjentów leczonych atezolizumabem obserwowano o kilka punktów procentowych wyższe prawdopodobieństwo przeżycia w porównaniu do chorych stosujących chemioterapię (6-mies. OS: 64,0% vs 57,5%, 12-mies. OS: 43,7% vs 38,6%, 18-mies. OS: 31,4% vs 24,0%). W dłuższym okresie obserwacji, różnice na korzyść ocenianej interwencji (ATEZO) nad komparatorem (CHT) były wyraźniejsze – prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 24 miesiące oszacowano na 24,3% dla grupy interwencji i 12,4% dla grupy chemioterapii, a różnica w zakresie 24-mies. OS pomiędzy grupami wyniosła 11,9% (95% CI: 4,4%; 19,5%).

5.4.1.1 Analiza wrażliwości

W dokumencie *EPAR Tecentriq 2024* przedstawiono wyniki wykonanych przez autorów analiz wrażliwości dla populacji ITT, badających wpływ wybranych czynników na oszacowanie efektu – dostępne dane zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza wrażliwości; badanie *IPSOS*, ATEZO vs CHT (*EPAR Tecentriq 2024*).

Analiza [^]	ATEZO	CHT	ATEZO vs CHT
	mediana (95% CI) ¹ [mies.]	mediana (95% CI) ¹ [mies.]	HR (95% CI) różnica (95% CI)
Analiza główna			
Analiza główna (populacja ITT)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)	0,78 (0,63; 0,97), p=0,028^{2,3}
Analiza wrażliwości			
Analiza niestratyfikowana	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)	0,79 (0,64; 0,97); p=0,028
Analiza wrażliwości, uwzględniająca ryzyko nadmiernego wpływu stratyfikacji	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)	0,79 (0,63; 0,97)^{2,4}
Analiza wrażliwości, uwzględniająca wpływ potencjalnych błędów w stratyfikacji	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2),	0,79 (0,63; 0,98)^{2,5}
Analiza uwzględniająca wpływ zastosowania immunoterapii przeciwnowotworowej nie-uwzględnionej w protokole (model RPSFT)	10,3 (9,4; 11,9)	9,1 (5,9; 10,8)	0,74 (0,57; 0,97)^{2,6}

[^] w dokumencie *EPAR Tecentriq 2024* przedstawiono dane dla analizy wrażliwości, w której zastosowano inny sposób prezentacji danych (przedstawiano RMST a nie mediany). Była to analiza uwzględniająca wpływ przyjętego założenia nieproporcjonalności (*Non-proportionality Assumption*), wartości oszacowano na 16,1 mies. (95% CI: 14,2; 17,9) dla grupy ATEZO i 12,5 mies. (95% CI: 10,5; 14,4) dla grupy CHT. różnica: 3,6 (95% CI: 0,9; 6,3)

1 95% CI wyznaczono metodą Brookmeyer-Crowley;

2 w analizie wykorzystano model Cox'a z grupą leczniczą jako współzmienną;

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- 3 stratyfikacja względem: podtypu histologicznego, obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) i poziomu ekspresji PD-L1 (dane wprowadzone do IxRS);
- 4 jako czynnik stratyfikacji dodano podtyp histologiczny według IxRS;
- 5 czynniki stratyfikacji: podtyp histologiczny, obecność przerzutów do mózgu i status ekspresji PD-L1 (według eCRF/danych laboratoryjnych);
- 6 95% CI obliczano wykorzystując inflację błędu standardowego dla testu ITT.

Wyniki analiz wrażliwości były zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej dla populacji ITT i potwierdzały zaobserwowane w niej zależności: leczenie atezolizumabem charakteryzowało się istotnie wyższą skutecznością niż chemioterapia w odniesieniu do wydłużenia przeżycia całkowitego leczonych pacjentów.

5.4.1.2 Analiza w podgrupach

Dodatkowo, autorzy badania *IPSOS* wykonali analizę przeżycia całkowitego z podziałem na podgrupy wyodrębnione z populacji ITT, wyróżnione pod względem wybranych cech klinicznych i demograficznych. Dostępne dane przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach; badanie *IPSOS*, ATEZO vs CHT (Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024).

Podgrupa		ATEZO [^]		CHT [^]		ATEZO vs CHT [^] , HR (95% CI)
		n/N ¹	mediana [mies.]	n/N ¹	mediana [mies.]	
Populacja ITT		249/302	10,3	130/151	9,2	0,78 (0,63; 0,97)
Wiek (I podział)	≥80 lat	87/97	9,9	36/43	9,7	0,97 (0,66; 1,44)
	70-79 lat	105/125	10,3	58/65	6,1	0,68 (0,49; 0,94)
	<70 lat	57/80	11,9	36/43	9,8	0,75 (0,49; 1,14)
Wiek (II podział)	<65 lat	34/46 #	9,4 #	15/19 #	12,1 #	1,05 (0,57, 1,93) #
	65-74 lata	81/100 #	13,5 #	45/51 #	9,1 #	0,60 (0,41, 0,87) #
	75-84 lata	120/141 #	9,7 #	61/72 #	5,9 #	0,86 (0,63, 1,18) #
	≥85 lat	14/15 #	11,0 #	9/9 #	11,7 #	0,80 (0,33, 1,90) #
Płeć	Płeć męska	177/220	11,0	90/108	9,4	0,76 (0,59; 0,98)
	Płeć żeńska	72/82	8,5	40/43	5,9	0,86 (0,58; 1,27)
Rasa	Biała	178/203	9,5	89/95	8,3	0,86 (0,67; 1,11)
	Azjatycka	52/75	15,8	25/38	12,3	0,74 (0,46; 1,20)
	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	10/12 #	5,5 #	9/9 #	3,9 #	0,75 (0,29, 1,91) #
	Czarna lub Afroamerykanie	1/2 #	NO #	0/1 #	NO #	NO (NDO; NDO) #

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Podgrupa	ATEZO^		CHT^		ATEZO vs CHT^, HR (95% CI)	
	n/N ¹	mediana [mies.]	n/N ¹	mediana [mies.]		
Przynależność etniczna	Nieznana	4/4 #	10,7 #	2/2 #	4,2 #	0,17 (0,02, 1,93) #
	>1 rasa	4/6 #	23,2 #	5/6 #	7,1 #	0,36 (0,08, 1,51) #
	Hiszpańska lub Latynoska	41/47 #	7,9 #	22/23 #	7,1 #	0,70 (0,41, 1,20) #
	Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	196/242 #	11,0 #	105/125 #	9,8 #	0,80 (0,63, 1,01) #
Region	Nie raportowano/nieznana	12/13 #	9,5 #	3/3 #	5,5 #	0,46 (0,12, 1,78) #
	Europa i Bliski Wschód	158/179	9,5	81/86	7,2	0,82 (0,63; 1,08)
	Azja i Pacyfik	49/71	15,8	24/37	12,3	0,77 (0,47; 1,26)
	Ameryka Środkowa i Południowa	33/38	8,2	21/23	7,1	0,73 (0,42; 1,29)
Stan sprawności według ECOG	Ameryka Północna	9/14	11,1	4/5	10,8	0,79 (0,24; 2,57)
	0 lub 1	47/56	11,3	16/19	8,3	0,64 (0,36; 1,13)
	2	185/228	9,7	99/116	10,4	0,86 (0,67; 1,10)
	3	17/18	5,5	15/16	5,3	0,74 (0,35; 1,57)
Historia palenia papierosów	Byli palacze	175/209	10,0	91/103	9,7	0,83 (0,64; 1,08)
	Obecni palacze	48/58	10,4	24/28	4,4	0,65 (0,40; 1,07)
	Nigdy	26/35	12,0	15/20	12,3	0,70 (0,37; 1,35)
Podtyp histologiczny [eCRF] ²	Niepłaskonabłonkowy	139/173	11,3	75/87	9,4	0,77 (0,58; 1,03)
	Płaskonabłonkowy	110/129	9,5	55/64	7,2	0,80 (0,58; 1,12)
Podtyp histologiczny [IxRS]	Niepłaskonabłonkowy	139/173 #	11,0 #	75/87 #	9,4 #	0,77 (0,58; 1,02) #
	Płaskonabłonkowy	110/129 #	9,7 #	55/64 #	7,2 #	0,80 (0,58; 1,12) #
Stopień zaawansowania klinicznego	IIIB	35/41	9,9	18/21	10,3	0,69 (0,39; 1,24)
	IV	214/261	10,3	112/130	9,1	0,81 (0,64; 1,02)
Obecność przerzutów do mózgu	Tak	18/27	8,2	11/13	5,4	0,85 (0,40; 1,80)
	Nie	229/273	10,4	118/137	9,7	0,78 (0,62; 0,98)
Obecność przerzutów do wątroby	Tak	38/44	5,5	22/26	5,4	0,94 (0,55; 1,59)
	Nie	211/258	11,0	108/125	10,2	0,77 (0,61; 0,98)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Podgrupa		ATEZO^		CHT^		ATEZO vs CHT^, HR (95% CI)
		n/N ¹	mediana [mies.]	n/N ¹	mediana [mies.]	
Liczba miejsc przerzutowych	<3 lokalizacje	96/124	14,3	59/73	12,1	0,74 (0,53; 1,03)
	≥3 lokalizacje	121/141	7,7	54/59	5,5	0,78 (0,56; 1,07)
Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych [test SP263] ³	TC <1%	129/151	10,3 ⁴	52/61	7,1 ⁵	0,81 (0,58; 1,11)
	TC ≥1%	102/127	9,4 ⁶	69/78	10,3 ⁷	0,84 (0,62; 1,15)
	TC 1-49%	68/77	8,4	49/53	10,2	0,84 (0,57; 1,22)
	TC ≥50%	34/50	11,0	20/25	13,9	0,87 (0,50; 1,52)
	TC <50%	197/228 #	9,5 #	101/114 #	8,0 #	0,80 (0,63; 1,02) #
	Nieznany	18/24	16,9	9/12	9,4	0,49 (0,21; 1,14)
Poziom ekspresji PD-L1 [test SP142, dane z IxRS] ⁸	TC3 lub IC3	11/18 #	15,1 #	8/10 #	9,2 #	0,82 (0,33; 2,06) #
	TC0/1/2 i IC0/1/2	228/270 #	9,9 #	117/135 #	9,7 #	0,81 (0,65; 1,01) #
	Nieznane	10/14 #	16,9 #	5/6 #	5,2 #	0,22 (0,06, 0,74) #
Poziom ekspresji PD-L1 [test SP142, dane z laboratorium] ⁸	TC3 lub IC3	11/18 #	15,1 #	8/10 #	9,2 #	0,82 (0,33; 2,06) #
	TC0/1/2 i IC0/1/2	227/269 #	9,9 #	117/135 #	9,7 #	0,80 (0,64; 1,01) #
	[TC1/2 i IC0/1/2] lub [TC0 i IC1/2]	94/112 #	10,2 #	50/56 #	11,2 #	0,89 (0,63; 1,26) #
	TC1/2/3 lub IC1/2/3	105/130 #	10,2 #	58/66 #	11,0 #	0,89 (0,65; 1,23) #
	TC0 i IC0	133/157 #	9,7 #	67/79 #	8,0 #	0,73 (0,54, 0,99) #
	Nieznane	11/15 #	13,1 #	5/6 #	5,2 #	0,26 (0,08, 0,86) #

[^] tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji Lee 2023;

źródło danych: EPAR Tecentriq 2024;

¹ liczba zdarzeń / liczebność podgrupy.

² w publikacji Lee 2023 podano jedynie, że dane dotyczą podgrup wyróżnionych w zależności od podtypu histologicznego; przedstawione tam dane są zgodne z danymi dla podgrup wyodrębnionych na podstawie danych pochodzących z eCRF w EPAR Tecentriq 2024;

³ ocena za pomocą testu SP263 była wykonywana retrospektywnie;

⁴ dodatkowe dane dostępne w publikacji Lee 2023: mediana OS: 10,3 mies. (95% CI: 9,3; 13,0), 6-mies. OS: 63,7%, 12-mies. OS: 44,5%, 18-mies. OS: 32,8%, 24-mies. OS: 23,7%;

⁵ dodatkowe dane dostępne w publikacji Lee 2023: mediana OS: 7,1 mies. (95% CI: 4,8; 11,9), 6-mies. OS: 52,0%, 12-mies. OS: 36,2%, 18-mies. OS: 26,2%, 24-mies. OS: 18,2%;

⁶ dodatkowe dane dostępne w publikacji Lee 2023: mediana OS: 9,4 mies. (95% CI: 7,0; 11,3), 6-mies. OS: 62,5%, 12-mies. OS: 38,4%, 18-mies. OS: 26,8%, 24-mies. OS: 22,1%;

⁷ dodatkowe dane dostępne w publikacji Lee 2023: mediana OS: 10,3 mies. (95% CI: 7,1; 12,3), 6-mies. OS: 62,7%, 12-mies. OS: 41,4%, 18-mies. OS: 24,3%, 24-mies. OS: 8,6%;

⁸ analizy wykonane w podgrupach wyróżnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 ocenianego za pomocą testu SP142 miały charakter eksploracyjny.

Podobnie jak w populacji ITT, we wszystkich podgrupach wyróżnionych w zależności od podtypu histologicznego raka płuca lub obecności przerzutów do mózgu obserwowano przewagę atezolizumabu nad chemioterapią w odniesieniu do przeżycia całkowitego, wartości hazardu względnego były równo kolejno: w podgrupie pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym: HR = 0,77 (95% CI: 0,58; 1,03), wśród

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

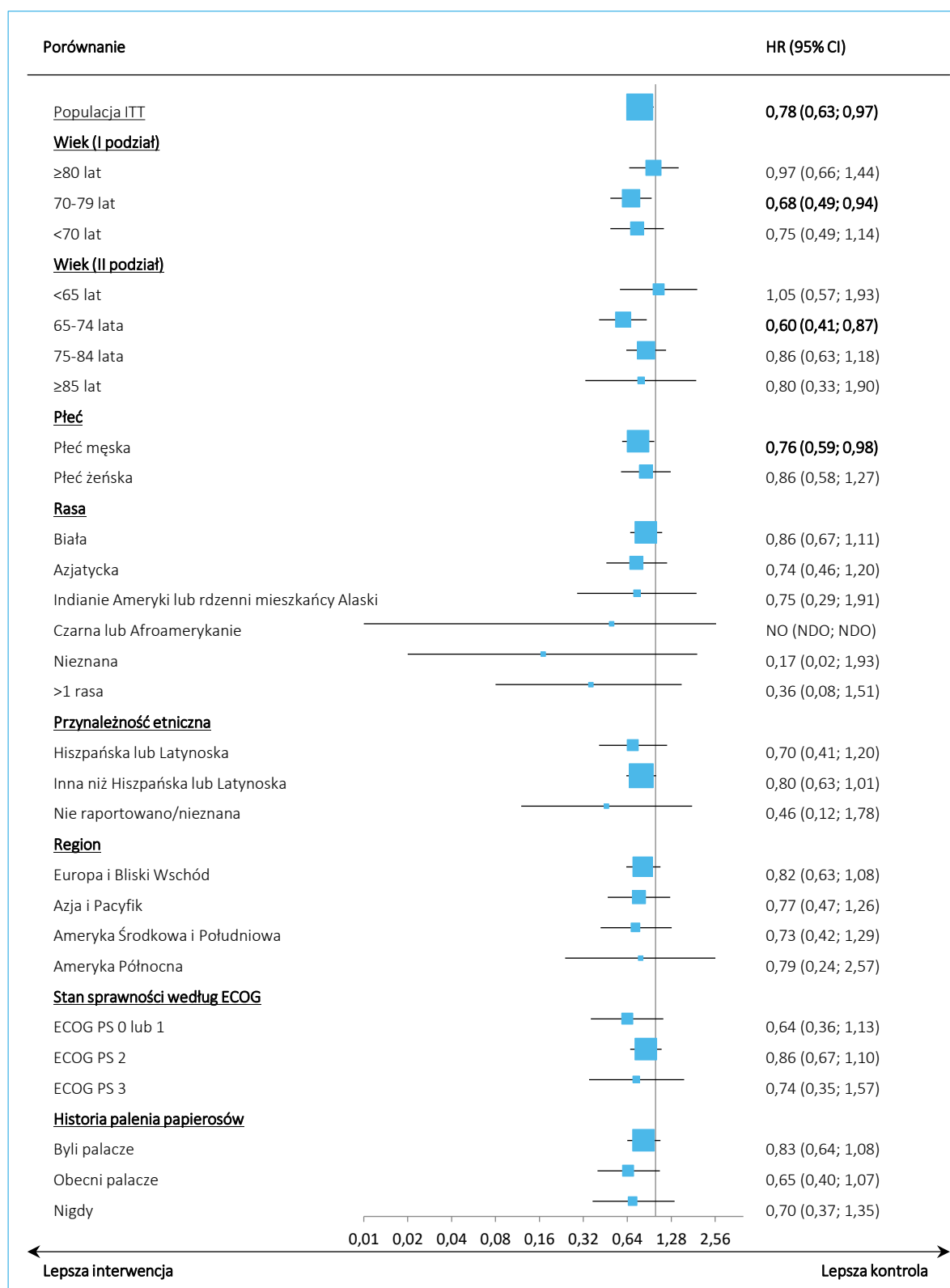
chorych z rakiem płaskonabłonkowym: HR = 0,80 (95% CI: 0,58; 1,12), w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu: HR = 0,85 (95% CI: 0,40; 1,80), wśród chorych bez przerzutów do mózgu: HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,98). Wyższa skuteczność atezolizumabu względem komparatora, w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego utrzymywała się również, bez względu na stan sprawności pacjenta, kolejno: w podgrupie chorych z ECOG PS 0-1: HR = 0,64 (95% CI: 0,36; 1,13), wśród chorych z ECOG PS 2: HR = 0,86 (95% CI: 0,67; 1,10), u pacjentów z ECOG PS 3: HR = 0,74 (95% CI: 0,35; 1,57).

Ponadto, odnotowano, że zarówno wśród chorych, bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych według testu SP263 (TC <1%), jak i u pacjentów, u których komórki guza, wykazują ekspresję PD-L1 (TC ≥1%), podczas stosowania atezolizumabu obserwowano niższe ryzyko zgonu względem chemioterapii, odpowiednio: HR = 0,81 (95% CI: 0,58; 1,11) oraz HR = 0,84 (95% CI: 0,62; 1,15). Przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem utrzymywała się również, bez względu na poziom ekspresji PD-L1: wśród chorych z TC 1-49%: HR = 0,84 (95% CI: 0,57; 1,22), u pacjentów z TC ≥50%: HR = 0,87 (95% CI: 0,50; 1,52).

Ogółem, we wszystkich ocenianych podgrupach, wśród pacjentów leczonych atezolizumabem obserwowano niższe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy chemioterapii (w wyjątkiem nielicznej podgrupy najmłodszych chorych, wyróżnionej w dodatkowej analizie), chociaż obserwowane różnice często nie osiągały istotności statystycznej. Przy interpretacji wyników opisywanej analizy, należy mieć jednak na uwadze stosunkowo niewielką liczebność części podgrup i ryzyko wystąpienia nieznanymi czynników zakłócających, ograniczające możliwości wnioskowania na jej podstawie.

Dodatkowo, wyniki analizy OS w podgrupach podsumowano na poniższym wykresach poniżej.

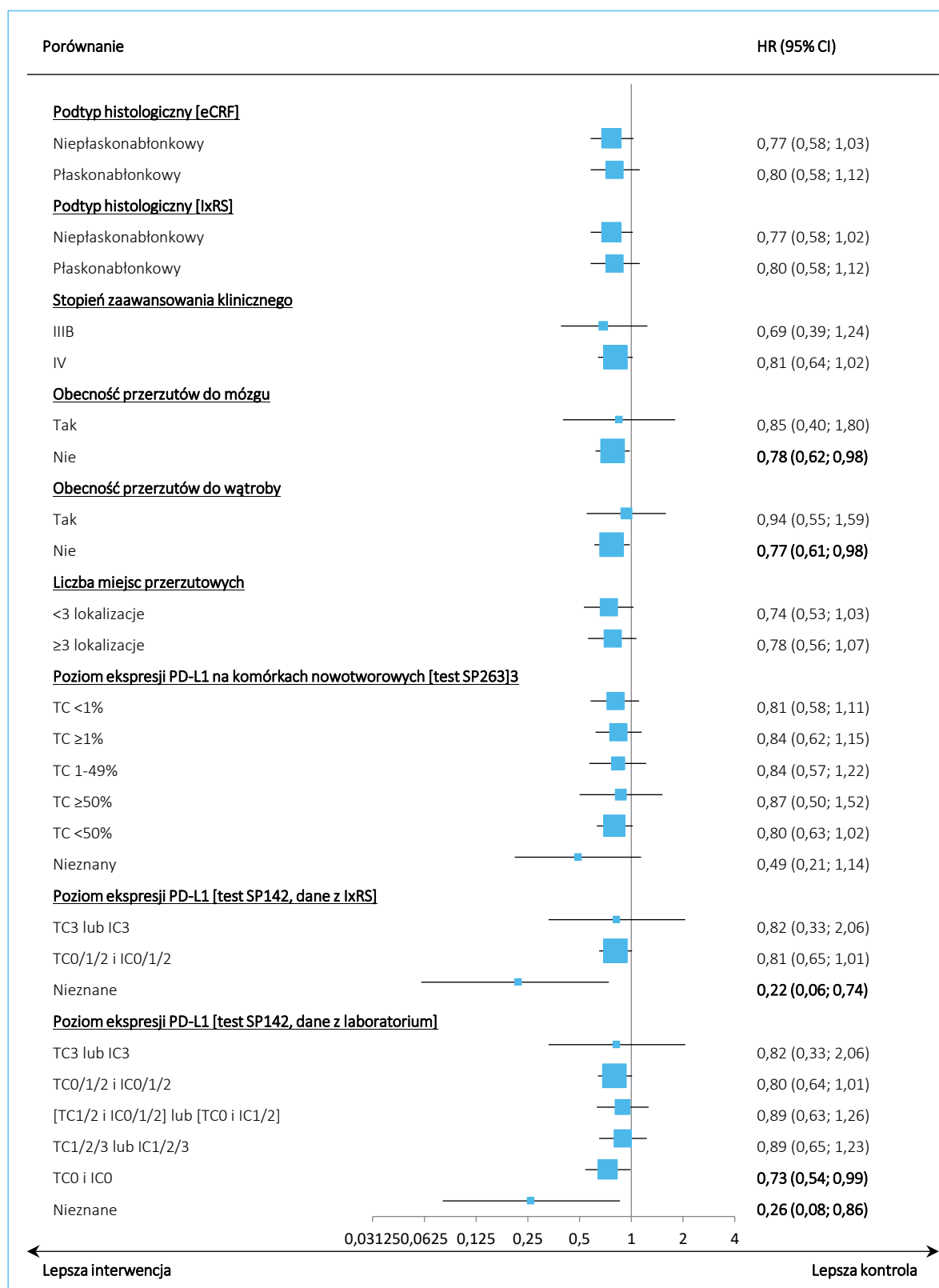
Wykres 3. Przeżycie całkowite; analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych cech demograficznych populacji ITT; ATEZO vs CHT; badanie *IPSOS*.



Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Wykres 4. Przeżycie całkowite; analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych cech klinicznych populacji ITT; ATEZO vs CHT; badanie *IPSOS*.



Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) należy do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *IPSOS*. PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej). Dostępne wyniki dotyczące oceny PFS (dla populacji ITT i subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; badanie *IPSOS*, ATEZO vs CHT (*Lee 2023*, *EPAR Tecentriq*).

Parametr	ATEZO	CHT	ATEZO vs CHT, HR (95% CI)
populacja ITT (<i>Lee 2023</i>, <i>EPAR Tecentriq 2024</i>)			
N	302	151	-
I. zdarzeń, n (%) #	276 (91,4%) [progresja: 187, zgon: 89]	138 (91,4%) [progresja: 90, zgon: 48]	-
mediana (95% CI) ¹ [mies.] ^	4,2 (3,7; 5,5) ²	4,0 (2,9; 5,4) ³	0,87 (0,70; 1,07) ^, p=0,182 ^{# 4, 5}
12-mies. PFS (95% CI) [%] ^	20% (15,0%; 24,3%)	14% (8,3%; 20,0%)	-
24-mies. PFS (95% CI) [%] ^	9% (5,5%; 12,2%)	2% (0,0%; 3,7%)	-
subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA (<i>EPAR Tecentriq 2024</i>)			
N	268	137	-
I. zdarzeń, n (%)	245 (91,4%) [progresja: 162, zgon: 83]	125 (91,2%) [progresja: 81, zgon: 44]	-
mediana (95% CI) ¹ [mies.]	4,7 (4,0; 5,6) ⁶	4,2 (3,0; 5,5) ⁷	0,85 (0,68; 1,06), p=0,151 ^{4, 8}

^ źródło danych: *Lee 2023*;

źródło danych: *EPAR Tecentriq 2024*;

1 95% CI wyznaczono metodą Brookmeyer-Crowley;

2 zakres [mies.]: 0,0-48,3 (*EPAR Tecentriq 2024*);

3 zakres [mies.]: 0,0-29,1 (*EPAR Tecentriq 2024*);

4 przy szacowaniu hazardu względnego z przedziałem ufności wykorzystano model Cox'a z grupą leczniczą jako współzmienną, ze stratyfikacją względem: podtypu histologicznego, obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) i poziomu ekspresji PD-L1 (dane wprowadzone do IxRS);

5 dodatkowe dane dostępne w *EPAR Tecentriq 2024*: analiza niestratyfikowana, HR = 0,83 (95% CI: 0,67; 1,02); p=0,080 (*EPAR Tecentriq 2024*);

6 zakres [mies.]: 0,0-48,3 (*EPAR Tecentriq 2024*);

7 zakres [mies.]: 0,0-29,1 (*EPAR Tecentriq 2024*);

8 dodatkowe dane dostępne w *EPAR Tecentriq 2024*: analiza niestratyfikowana, HR = 0,82 (95% CI: 0,66; 1,02); p=0,076 (*EPAR Tecentriq 2024*).

W populacji ITT, do daty odcięcia danych, zgon lub progresja choroby wystąpiły u 91,4% pacjentów z grupy interwencji oraz 91,4% chorych z grupy kontrolnej. Wśród pacjentów leczonych atezolizumabem

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

mediana PFS wyniosła 4,2 miesiąca, a w grupie chemioterapii była równa 4,0 miesiąca. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami ATEZO vs CHT w zakresie PFS, HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,07), p = 0,182.

W analizie ograniczonej do pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA odnotowano zbliżone wyniki. W grupie interwencji (ATEZO), zgon lub progresję choroby odnotowano u 91,4% chorych, a mediana PFS wyniosła 4,7 miesiąca. W grupie kontrolnej (CHT) odsetek pacjentów ze zdarzeniem był równy 91,2%, a mediana PFS – 4,2 miesiąca. Uzyskane wyniki wskazywały na brak znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR = 0,85 (95% CI: 0,68; 1,06), p = 0,151.

Należy zaznaczyć, że zastosowanie PFS w ocenie terapii immunologicznych, w tym atezolizumabu, wiąże się z pewnymi ograniczeniami (nie uwzględnia w ocenie złożoności odpowiedzi immunologicznej). Mediana PFS często nie odzwierciedla długotrwałych korzyści ze stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, obejmujących wydłużenie przeżycia całkowitego, które mogą wystąpić pomimo początkowych oznak progresji.

Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez co najmniej 12 lub 24 miesięcy było o kilka punktów procentowych wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. 12-miesięczne PFS oszacowano na 20% dla grupy pacjentów leczonych atezolizumabem oraz na 14% dla grupy chemioterapii, w przypadku 24-miesięcznego PFS było to odpowiednio: 9% oraz 2%.

5.4.2.1 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące analizy PFS w podgrupach wyodrębnionych z populacji ITT, wyróżnionych pod względem wybranych cech klinicznych i demograficznych.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; badanie IPSOS, ATEZO vs CHT (Lee 2023).

Podgrupa		ATEZO		CHT		ATEZO vs CHT, HR (95% CI)
		n/N ¹	mediana [mies.]	n/N ¹	mediana [mies.]	
Populacja ITT		276/302	4,2	138/151	4,0	0,87 (0,70; 1,07)
Wiek	≥80 lat	92/97	5,1	40/43	4,0	0,78 (0,53; 1,14)
	70-79 lat	115/125	4,5	59/65	3,6	0,89 (0,65; 1,22)
	<70 lat	69/80	3,3	39/43	4,2	0,87 (0,58; 1,30)
Płeć	Płeć męska	197/220	5,1	98/108	3,6	0,76 (0,59; 0,97)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Podgrupa		ATEZO		CHT		ATEZO vs CHT, HR (95% CI)
		n/N ¹	mediana [mies.]	n/N ¹	mediana [mies.]	
Rasa	Płeć żeńska	79/82	3,0	40/43	4,8	1,04 (0,70; 1,52)
	Biała	192/203	4,0	91/95	4,0	0,91 (0,70; 1,17)
	Azjatycka	63/75	5,8	30/38	4,9	0,75 (0,48; 1,16)
Stan sprawności według ECOG	0 lub 1	53/56	6,7	17/19	5,4	0,73 (0,42; 1,28)
	2	206/228	4,1	106/116	4,2	0,89 (0,70; 1,14)
	3	17/18	1,5	15/16	2,8	0,92 (0,44; 1,93)
Historia palenia papierosów	Byli palacze	190/209	4,2	95/103	4,1	0,85 (0,66; 1,09)
	Obecni palacze	54/58	2,4	24/28	2,7	0,70 (0,42; 1,15)
	Nigdy	32/35	5,2	19/20	4,9	0,91 (0,51; 1,63)
Podtyp histologiczny	Niepłaskonabłonkowy	155/173	4,0	82/87	4,2	0,86 (0,66; 1,13)
	Płaskonabłonkowy	121/129	5,1	56/64	3,4	0,79 (0,57; 1,10)
Stopień zaawansowania klinicznego	IIIB	37/41	5,6	19/21	5,4	0,68 (0,38; 1,21)
	IV	239/261	4,1	119/130	3,9	0,86 (0,69; 1,08)
Obecność przerzutów do mózgu	Tak	22/27	2,6	12/13	3,6	1,14 (0,55; 2,34)
	Nie	252/273	4,5	125/137	4,2	0,82 (0,66; 1,02)
Obecność przerzutów do wątroby	Tak	41/44	2,0	23/26	2,9	1,31 (0,77; 2,21)
	Nie	235/258	5,2	115/125	4,1	0,77 (0,61; 0,96)
Liczba miejsc przerzutowych	<3 lokalizacje	109/124	5,6	63/73	5,1	0,76 (0,55; 1,05)
	≥3 lokalizacje	133/141	2,8	57/59	3,4	0,91 (0,67; 1,25)
Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych ²	TC <1%	141/151	4,1	56/61	4,8	0,90 (0,66; 1,24)
	TC ≥1%	113/127	4,2	73/78	3,0	0,83 (0,62; 1,12)
	TC 1-49%	74/77	3,1	50/53	5,1	1,01 (0,69; 1,45)
	TC ≥50%	39/50	5,9	23/25	2,8	0,64 (0,38; 1,08)
	Nieznany	22/24	7,0	9/12	4,0	0,41 (0,17; 0,99)

1 liczba zdarzeń / liczebność podgrupy.

2 ocena retrospektywna, test SP263.

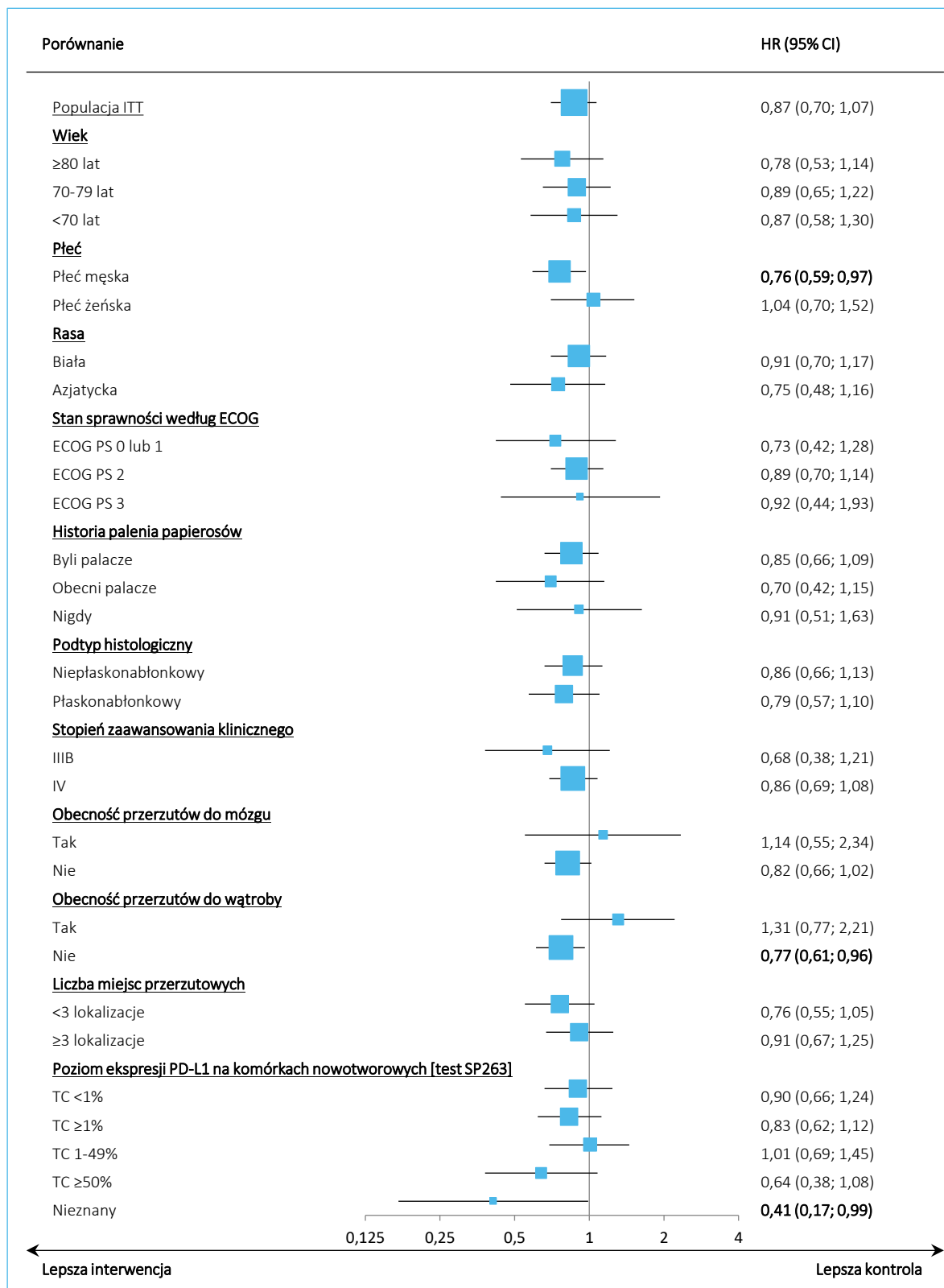
W analizie podgrup, odnotowano, że w grupie leczonej atezolizumabem ryzyko zgonu lub progresji choroby w analizowanym okresie było niższe lub zbliżone do ryzyka obserwowanego w grupie chemioterapii. W zdecydowanej większości analiz nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (PFS).

Dodatkowo, wyniki analizy PFS w podgrupach podsumowano na poniższym wykresie.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych cech demograficznych i klinicznych populacji ITT; ATEZO vs CHT; badanie *IPSOS*.



Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

5.4.3 Odpowiedź na leczenie

W ramach analizy skuteczności porównywanych interwencji zaplanowano ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), definiowanej jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią, ocenianą przez badacza według kryteriów RECIST 1.1. Dodatkowo, przedstawiono wyniki dla poszczególnych składowych ORR: odpowiedzi częściowej (PR, z ang. *Partial Response*) i odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. *Complete Response*) oraz dla pozostałych kategorii, możliwych do uzyskania w ocenie – choroby stabilnej (StD, z ang. *Stable Disease*) i progresji choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*). Kolejnym analizowanym parametrem był odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*), uwzględniający chorych osiągających odpowiedź częściową lub całkowitą oraz chorobę stabilną.

W poniższej tabeli podsumowano wyniki oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej wśród włączonych do badania *IPSOS* pacjentów leczonych erdafitynibem lub chemioterapią (dane dla populacji ITT i dane dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA).

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie; populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; badanie *IPSOS*, ATEZO vs CHT (*Lee 2023, Lee 2022, EPAR Tecentriq 202*).

Parametr	ATEZO	CHT	ATEZO vs CHT		
	N=302	N=151	różnica (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
populacja ITT (<i>Lee 2023, Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024</i>)					
N	302	151	-	-	-
ORR, n (%) [95% CI]	51 (17%) [12,8; 21,6] ^	12 (8%) [4,2; 13,5] ^	8,9% (2,4; 15,5)&, p=0,010 #	2,13 (1,17; 3,86) p = 0,0135	0,09 (0,03; 0,15) NNT = 12 (7; 35) p = 0,0037
DCR, n (%)	173 (57,3%) &	85 (56,3%) &	-	1,02 (0,86; 1,21) p = 0,8411	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8406
CR, n (%) [95% CI]	4 (1%) ^ [0,4; 3,4] #	0 (0%) ^ [NDO; NDO] #	-	4,51 (0,24; 83,31) p = 0,3109	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1130
PR, n (%) [95% CI]	47 (16%) ^ [11,7; 20,2] #	12 (8%) ^ [4,2; 13,5] #	-	1,96 (1,07; 3,58) p = 0,0289	0,08 (0,02; 0,14) NNT = 14 (8; 60) p = 0,0120
StD, n (%) [95% CI]	122 (40%) ^ [34,8; 46,2] #	73 (48%) ^ [40,1; 56,6] #	-	0,84 (0,67; 1,04) p = 0,1006	-0,08 (-0,18; 0,02) p = 0,1085
PD, n (%) [95% CI]	67 (22%) ^ [17,6; 27,3] #	36 (24%) ^ [17,3; 31,4] #	-	0,93 (0,65; 1,33) p = 0,6909	-0,02 (-0,10; 0,07) p = 0,6943

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Parametr	ATEZO	CHT	ATEZO vs CHT		
	N=302	N=151	różnica (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nieemożliwe do oceny, n (%) [95% CI]	14 (5%) ^ [2,6; 7,7] #	12 (8%) ^ [4,2; 13,5] #	-	0,58 (0,28; 1,23) p = 0,1567	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,1874
Brakujące dane, n (%) [95% CI]	48 (16%) ^ [12,0; 20,5] #	18 (12%) ^ [7,2; 18,2] #	-	1,33 (0,80; 2,21) p = 0,2644	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2388
subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA (EPAR Tecentriq 2024)					
N	268	137	-	-	-
ORR, n (%) [95% CI]	49 (18,3%) [13,8; 23,4]	11 (8,0%) [4,1; 13,9]	10,3% (3,2; 17,3), p=0,006	2,28 (1,22; 4,24) p = 0,0094	0,10 (0,04; 0,17) NNT = 10 (6; 27) p = 0,0020
CR, n (%) [95% CI]	4 (1,5%) [0,4; 3,8]	0 (0%) [NDO; NDO]	-	4,62 (0,25; 85,14) p = 0,3036	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1102
PR, n (%) [95% CI]	45 (16,8%) [12,5; 21,8]	11 (8,0%) [4,1; 13,9]	-	2,09 (1,12; 3,91) p = 0,0210	0,09 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 43) p = 0,0071
StD, n (%) [95% CI]	110 (41,0%) [35,1; 47,2]	69 (50,4%) [41,7; 59,0]	-	0,81 (0,65; 1,02) p = 0,0678	-0,09 (-0,20; 0,01) p = 0,0743
PD, n (%) [95% CI]	53 (19,8%) [15,2; 25,1]	31 (22,6%) [15,9; 30,6]	-	0,87 (0,59; 1,29) p = 0,5011	-0,03 (-0,11; 0,06) p = 0,5096
Nieemożliwe do oceny, n (%) [95% CI]	11 (4,1%) [2,1; 7,2]	10 (7,3%) [3,6; 13,0]	-	0,56 (0,24; 1,29) p = 0,1747	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2069
Brakujące dane, n (%) [95% CI]	45 (16,8%) [12,5; 21,8]	16 (11,7%) [6,8; 18,3]	-	2,09 (1,12; 3,91) p = 0,0210	0,09 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 43) p = 0,0071

^ źródło danych: Lee 2023;

& źródło danych: Lee 2022;

źródło danych: EPAR Tecentriq 2024.

W populacji ITT, obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 17% chorych w grupie leczonej atezolizumabem (CR: 1%, PR: 16%), oraz u 8% pacjentów w grupie chemioterapii (CR: 0%, PR: 8%). Według obliczeń autorów badania, różnica odsetków ORR pomiędzy obiema interwencjami, na korzyść atezolizumabu wyniosła 8,9% (95% CI: 2,4; 15,5), p = 0,010. W obliczeniach własnych wykazano, że w grupie interwencji prawdopodobieństwo uzyskania ORR było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej, RB = 2,13 (95% CI: 1,17; 3,86), p = 0,0135, RD = 0,09 (95% CI: 0,03; 0,15), NNT = 12, p = 0,0037. Przy uwzględnieniu poszczególnych składowych ORR, znamienne różnice pomiędzy interwencjami (ATEZO vs CHT) odnotowano jedynie w odniesieniu do PR: RB = 1,96 (95% CI: 1,07; 3,58), p = 0,0289, RD = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,14), NNT = 14, p = 0,0120. Odpowiedź całkowita (CR) wystąpiła jedynie u kilku pacjentów w grupie

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

interwencji i u żadnego chorego z grupy kontrolnej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie: RB = 4,51 (95% CI: 0,24; 83,31), $p = 0,3109$, RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,03), $p = 0,1130$. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, kontrolę choroby osiągnięto u ponad połowy pacjentów, odsetki DCR były zbliżone w obu analizowanych grupach chorych: 57,3% vs 56,3%, RB = 1,02 (95% CI: 0,86; 1,21), $p = 0,8411$, RD = 0,01 (95% CI: -0,09; 0,11), $p = 0,8406$.

W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA odnotowano wyniki zbliżone do wyników uzyskanych w populacji ITT. Odsetki pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wyniosły 18,3% w grupie interwencji (ATEZO) oraz 8,0% w grupie kontrolnej (CHT), a różnica odsetków ORR, na korzyść atezolizumabu była znamienna i równa 10,3% (95% CI: 3,2; 17,3), $p = 0,006$. Według obliczeń własnych, w grupie leczonej atezolizumabem prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie wyższe niż w grupie chemioterapii, RB = 2,28 (95% CI: 1,22; 4,24), $p = 0,0094$, RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,17), NNT = 10, $p = 0,0020$. Zdecydowaną większość obserwowanych odpowiedzi na leczenie (ORR), stanowiły przypadki odpowiedzi częściowej (PR), którą odnotowano u 16,8% pacjentów w grupie interwencji i u 8,0% chorych w grupie kontrolnej (odpowiedź całkowita, CR wystąpiła u 1,5% chorych w grupie leczonej atezolizumabem, nie odnotowano jej u żadnego chorego z grupy chemioterapii). Prawdopodobieństwo uzyskania PR było wyższe w grupie ATEZO w porównaniu do grupy CHT, różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną; RB = 2,09 (95% CI: 1,12; 3,91), $p = 0,0210$, RD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,15), NNT = 12, $p = 0,0071$. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania CR, RB = 4,62 (95% CI: 0,25; 85,14), $p = 0,3036$, RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,03), $p = 0,1102$.

5.4.4 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Kolejnym parametrem uwzględnionym w ocenie skuteczności klinicznej ATEZO vs CHT był czas trwania odpowiedzi (DoR), definiowany jako czas od wystąpienia udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) do odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1, lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej). W dostępnych źródłach odnaleziono wyniki dotyczące oceny DoR w populacji ITT oraz w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA – dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Czas trwania odpowiedzi (DoR); populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; badanie *IPSOS*, ATEZO vs CHT (*Lee 2023*, *EPAR Tecentriq 2024*).

Parametr	ATEZO	CHT	ATEZO vs CHT, HR (95% CI)
populacja ITT (<i>Lee 2023</i>, <i>EPAR Tecentriq 2024</i>)			
N ¹	51 [^]	12 [^]	-
l. zdarzeń, n (%)	40 (78,4%) [progresja: 32, zgon: 8] [#]	12 (100,0%) progresja: 9, zgon: 3] [#]	-
mediana (95% CI) ² [mies.]	14,0 (8,1; 20,3) ^{^ 3}	7,8 (4,8; 9,7) ^{^ 4}	0,40 (0,19; 0,85) p=0,014 ^{#5}
subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA (<i>EPAR Tecentriq 2024</i>)			
N ¹	49	11	-
l. zdarzeń, n (%)	38 (77,6%) [progresja: 30, zgon: 8]	11 (100,0%) [progresja: 8, zgon: 3]	-
mediana (95% CI) ² [mies.]	14,5 (8,1; 20,3) ⁷	8,2 (4,8; 11,6) ⁸	0,42 (0,19; 0,91) p=0,024⁹

[^] źródło danych: *Lee 2023*;

[#] źródło danych: *EPAR Tecentriq 2024*;

¹ liczba pacjentów z ORR, uwzględnionych w analizie DoR;

² 95% CI wyznaczono metodą Brookmeyer-Crowley;

³ zakres [mies.]: 1,4-44,7 (*EPAR Tecentriq 2024*);

⁴ zakres [mies.]: 2,2-15,7 (*EPAR Tecentriq 2024*);

⁵ przy szacowaniu hazardu względnego z przedziałem ufności wykorzystano model Cox'a z grupą leczniczą jako współzmienną, ze stratyfikacją względem: podtypu histologicznego, obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) i poziomu ekspresji PD-L1 (dane wprowadzone do IxRS);

⁶ dodatkowe dane dostępne w *EPAR Tecentriq 2024*: analiza niestratyfikowana, HR = 0,36 (95% CI: 0,18; 0,72); p=0,003 (*EPAR Tecentriq 2024*);

⁷ zakres [mies.]: 1,4-44,7 (*EPAR Tecentriq 2024*);

⁸ zakres [mies.]: 2,2-15,7 (*EPAR Tecentriq 2024*).

⁹ dodatkowe dane dostępne w *EPAR Tecentriq 2024*: analiza niestratyfikowana, HR = 0,37 (95% CI: 0,18; 0,75); p=0,004 (*EPAR Tecentriq 2024*).

W populacji ITT, u 51 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie atezolizumabem, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 14,0 miesiąca, a wśród 12 chorych leczonych chemioterapią, z odpowiedzią na stosowaną terapię, mediana DoR była równa 7,8 miesiąca. W opisywanej analizie, czas trwania odpowiedzi był widocznie dłuższy w grupie leczonej atezolizumabem w porównaniu do grupy chemioterapii, a różnica była istotna statystycznie, HR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,85), p = 0,014.

W analizie ograniczonej do subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA uwzględniono 49 chorych z grupy interwencji oraz 11 chorych z grupy kontrolnej, u których wystąpiła odpowiedź na stosowane leczenie (ATEZO lub CHT). Mediana DoR wyniosła 14,5 miesiąca dla grupy interwencji oraz 8,2 miesiąca dla grupy kontrolnej, co przekładało się na znamienne statystycznie przewagę leczenia atezolizumabem nad chemioterapią w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (DoR), HR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,91), p = 0,024.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

5.4.5 Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) była prowadzona w oparciu o wyniki wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30*) i jego modułu dodatkowego, specyficznego dla raka płuca: QLQ-LC13. Zgodnie z planem badania, wymienione kwestionariusze były wypełniane przez pacjentów na kolejnych wizytach kontrolnych.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to zwalidowane narzędzie przeznaczone do oceny jakości życia i funkcjonowania pacjentów onkologicznych. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pytań, a na podstawie udzielanych przez pacjentów odpowiedzi analizowane są następujące aspekty QoL: funkcjonowanie chorego (5 domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne), nasilenie wybranych objawów chorobowych (9 domen wieloelementowych lub pojedynczych pytań: duszność, nudności i wymioty, zmęczenie, ból, bezsenność, zaparcia, spadek apetytu, biegunka i trudności finansowe) oraz ogólna jakość życia/stan zdrowia (GHS/QoL). Dla każdej z domen, uzyskane wyniki przekształcane są na punktację w skali od 0 do 100 punktów. Dla domen funkcjonalnych oraz GHS/QoL wyższy wynik punktowy oznacza lepsze funkcjonowanie lub jakość życia, a w przypadku skal dotyczących występowania objawów, wyższa punktacja wskazuje na większe obciążenie objawami chorobowymi. Dla każdej z domen, predefiniowany punkt odcięcia dla minimalnej klinicznie istotnej zmiany (poprawa lub pogorszenie) został wyznaczony na 10 punktów.

Przy ocenie HRQoL pacjentów z rakiem płuca, uzupełnieniem ogólnego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 jest moduł EORTC QLQ-LC13, pozwalający na ocenę jakości życia związanej ze specyfiką lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu. W ramach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 ocenia się występowanie następujących objawów: duszność, kaszel, krwiotłucie, ból w obrębie jamy ustnej i języka, dysfagia, łysienie, neuropatia obwodowa i dolegliwości bólowe (ból w klatce piersiowej, ból ramienia i barku, ból w innych lokalizacjach). Analogicznie, jak w przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniki przekształca się na wynik w skali od 0 do 100 punktów, a wyższa punktacja oznacza większe nasilenie objawów. Istotną klinicznie zmianę danego parametru definiuje się jako zmianę o ≥ 10 punktów.

W ocenie HRQoL uwzględniono następujące parametry obliczane na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu QLQ-LC13:

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- Średnia zmiana wyniku punktowego dla danej domeny obserwowana w trakcie leczenia, względem wartości wyjściowej
- Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD, z ang. *Time To Confirmed Deterioration*) definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia w zakresie funkcjonowania lub nasilenia objawów (zmiana o ≥ 10 pkt.), utrzymującego się w 2 kolejnych ocenach, albo istotnie klinicznego pogorszenia, ze zgonem z dowolnej przyczyny, następującym w ciągu 6 lub 9 tygodni po wykonaniu ostatniej oceny (6 tygodni: do 48 tygodnia badania, 9 tygodni: po tym okresie).

Wyjściowo, kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 zostały wypełnione przez 97% pacjentów w każdej z grup. W grupie interwencji, aż do 48. tygodnia >70% chorych odpowiadało na pytania uwzględnione w zadanych kwestionariuszach. Z kolei, w grupie kontrolnej, odsetek pacjentów wypełniających kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 wynosił >70% do 6. tygodnia, a następnie utrzymywał się na poziomie około 55%, do 48. tygodnia (najniższy odsetek odpowiedzi odnotowano w 36. tygodniu: 46%).

Autorzy badania *IPSOS*, w interpretacji średniej zmiany wyników EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 uwzględniali wyłącznie dane dla punktów czasowych z dostępnymi wynikami dla ≥ 10 pacjentów z każdej z grup. Z tego względu, ostatecznie analizowano zmiany zachodzące w okresie od 0. do 48. tygodnia badania.

Zgodnie z podejściem przyjętym przez autorów badania *IPSOS*, w poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące średniej zmiany wyników punktowych dla domen ocenianych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 i module dodatkowym QLQ-LC13, do 48 tygodnia (dane dla populacji ITT).

Dodatkowe informacje odnoszące się do oceny HRQoL przedstawiono w załączniku.

Tabela 25. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu QLQ-LC13; zmiana wyniku punktowego względem wartości wyjściowej; badanie *IPSOS*, ATEZO vs CHT (*CT-IPSOS 2025*).

Domena	ATEZO, N=302					CHT, N=151				
	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD) ¹				Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD) ¹			
		12 tyg.	24 tyg.	36 tyg.	48 tyg.		12 tyg.	24 tyg.	36 tyg.	48 tyg.
EORTC QLQ-C30										
GHS/HRQoL	54,70 (22,00) [N=291]	2,76 (23,42) [N=148]	4,92 (23,90) [N=105]	8,20 (23,55) [N=62]	6,44 (27,37) [N=44]	55,25 (21,06) [N=146]	1,85 (19,94) [N=63]	-1,72 (18,82) [N=29]	-0,52 (22,25) [N=16]	4,86 (15,67) [N=12]
Funkcjonowanie fizyczne	61,34 (25,66) [N=294]	0,17 (20,35) [N=149]	3,49 (18,66) [N=107]	6,98 (19,68) [N=63]	7,44 (18,92) [N=43]	61,97 (23,75) [N=146]	1,46 (18,07) [N=64]	-5,50 (15,64) [N=30]	-4,90 (28,33) [N=16]	2,22 (19,76) [N=12]
Pełnienie ról społecznych	62,53 (33,17) [N=294]	-1,78 (30,48) [N=150]	1,25 (30,00) [N=107]	2,15 (35,00) [N=62]	4,92 (29,55) [N=44]	61,72 (34,31) [N=145]	-1,59 (26,56) [N=63]	-5,00 (28,42) [N=30]	-14,58 (47,09) [N=16]	-2,78 (34,69) [N=12]
Funkcjonowanie emocjonalne	74,20 (23,87) [N=290]	1,24 (21,06) [N=148]	4,13 (17,07) [N=105]	2,02 (16,78) [N=62]	5,04 (13,87) [N=43]	73,38 (23,55) [N=146]	4,21 (22,77) [N=64]	4,07 (17,40) [N=30]	-5,38 (21,31) [N=16]	-3,47 (10,33) [N=12]
Funkcjonowanie poznawcze	81,39 (21,49) [N=291]	-1,79 (22,52) [N=149]	0,48 (18,41) [N=105]	-0,54 (15,96) [N=62]	-1,89 (16,16) [N=44]	82,65 (19,95) [N=146]	-2,60 (22,27) [N=64]	-10,00 (28,57) [N=30]	-11,46 (16,91) [N=16]	-11,11 (14,79) [N=12]
Funkcjonowanie społeczne	71,32 (29,12) [N=290]	1,58 (27,93) [N=148]	5,08 (24,91) [N=105]	3,01 (27,97) [N=61]	1,89 (21,93) [N=44]	74,43 (27,62) [N=146]	-4,17 (32,93) [N=64]	-11,11 (27,45) [N=30]	-14,58 (42,11) [N=16]	-5,56 (28,72) [N=12]
Zmęczenie	41,62 (26,98) [N=293]	0,53 (26,98) [N=148]	-3,14 (25,82) [N=106]	-4,06 (28,12) [N=63]	-6,72 (24,86) [N=43]	42,62 (25,10) [N=146]	-1,56 (22,99) [N=64]	2,96 (21,43) [N=30]	4,86 (27,81) [N=16]	1,85 (23,61) [N=12]
Nudności i wymioty	8,28 (17,07) [N=294]	1,12 (17,72) [N=149]	-1,87 (14,54) [N=107]	2,12 (17,32) [N=63]	-1,55 (15,78) [N=43]	7,99 (15,06) [N=146]	3,65 (16,92) [N=64]	3,33 (16,02) [N=30]	3,13 (15,18) [N=16]	0,00 (20,10) [N=12]

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Domena	ATEZO, N=302					CHT, N=151				
	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD) ¹				Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD) ¹			
		12 tyg.	24 tyg.	36 tyg.	48 tyg.		12 tyg.	24 tyg.	36 tyg.	48 tyg.
Ból	31,52 (29,67) [N=294]	-3,58 (29,67) [N=149]	-6,70 (30,01) [N=107]	-7,41 (28,36) [N=63]	-9,85 (30,57) [N=44]	32,99 (29,06) [N=146]	-5,73 (27,09) [N=64]	3,89 (23,44) [N=30]	3,13 (25,25) [N=16]	-11,11 (26,91) [N=12]
Duszność	36,17 (30,47) [N=294]	0,45 (30,51) [N=149]	-5,03 (29,02) [N=106]	-6,99 (27,08) [N=62]	-7,58 (30,38) [N=44]	39,31 (31,35) [N=145]	-4,69 (27,13) [N=64]	-4,44 (29,99) [N=30]	0,00 (34,43) [N=16]	-3,03 (23,35) [N=11]
Bezsennność	30,50 (29,97) [N=294]	-1,78 (31,32) [N=150]	-6,23 (29,01) [N=107]	-3,17 (26,58) [N=63]	-6,20 (27,46) [N=43]	31,05 (32,44) [N=146]	-3,65 (33,13) [N=64]	-5,56 (31,66) [N=30]	-18,75 (34,36) [N=16]	2,78 (26,43) [N=12]
Zaparcia	21,20 (30,67) [N=294]	-2,46 (29,79) [N=149]	-5,61 (29,13) [N=107]	-7,94 (33,18) [N=63]	-10,61 (32,76) [N=44]	21,92 (27,80) [N=146]	-0,52 (28,17) [N=64]	1,11 (22,29) [N=30]	6,25 (18,13) [N=16]	-6,06 (25,03) [N=11]
Spadek apetytu	31,63 (33,06) [N=294]	-4,22 (35,46) [N=150]	-9,43 (28,27) [N=106]	-11,11 (33,87) [N=63]	-10,85 (29,74) [N=43]	31,05 (32,91) [N=146]	7,29 (32,24) [N=64]	10,00 (32,93) [N=30]	6,25 (30,35) [N=16]	5,56 (44,57) [N=12]
Biegunka	5,63 (15,28) [N=290]	1,80 (21,57) [N=148]	0,00 (18,58) [N=104]	0,00 (20,91) [N=62]	-0,76 (15,23) [N=44]	5,71 (16,31) [N=146]	1,06 (18,90) [N=63]	5,56 (17,69) [N=30]	2,08 (8,33) [N=16]	8,33 (20,72) [N=12]
Trudności finansowe	22,22 (28,81) [N=291]	-4,95 (27,59) [N=148]	-4,76 (30,11) [N=105]	-2,69 (28,50) [N=62]	-0,76 (29,19) [N=44]	20,32 (28,60) [N=146]	1,56 (26,18) [N=64]	2,22 (23,05) [N=30]	4,44 (21,33) [N=15]	-5,56 (27,83) [N=12]
EORTC QLQ-LC13										
Duszność	34,30 (25,69) [N=287]	-0,23 (24,28) [N=144]	-5,05 (22,91) [N=99]	-3,90 (26,85) [N=57]	-4,84 (26,83) [N=39]	36,67 (25,35) [N=140]	-2,87 (24,55) [N=62]	2,68 (23,13) [N=29]	5,56 (19,85) [N=14]	1,85 (22,64) [N=12]
Kaszel	41,36 (30,24) [N=295]	-7,61 (30,79) [N=149]	-11,01 (30,42) [N=106]	-7,10 (35,02) [N=61]	-15,91 (30,06) [N=44]	46,26 (28,25) [N=147]	-9,38 (29,97) [N=64]	3,33 (30,76) [N=30]	0,00 (34,43) [N=16]	0,00 (20,10) [N=12]
Krwiotłucie	5,86 (14,38) [N=296]	-1,80 (15,45) [N=148]	-2,52 (13,57) [N=106]	-1,67 (17,81) [N=60]	-3,79 (12,89) [N=44]	7,76 (18,79) [N=146]	-3,17 (20,49) [N=63]	-1,11 (18,54) [N=30]	-6,25 (18,13) [N=16]	-5,56 (19,25) [N=12]
Ból jamy ustnej i języka	4,17 (13,50) [N=296]	-0,22 (17,91) [N=150]	-1,90 (19,52) [N=105]	-2,73 (22,19) [N=61]	-5,30 (18,94) [N=44]	5,02 (14,83) [N=146]	0,00 (16,80) [N=64]	2,30 (17,66) [N=29]	-2,08 (19,12) [N=16]	-2,78 (22,29) [N=12]

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Domena	ATEZO, N=302					CHT, N=151				
	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD) ¹				Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD) ¹			
		12 tyg.	24 tyg.	36 tyg.	48 tyg.		12 tyg.	24 tyg.	36 tyg.	48 tyg.
Dysfagia	11,15 (23,60) [N=296]	-0,44 (21,77) [N=151]	-4,72 (23,20) [N=106]	-6,11 (28,45) [N=60]	-5,30 (23,78) [N=44]	8,68 (19,60) [N=146]	-1,04 (23,73) [N=64]	1,11 (28,34) [N=30]	6,25 (13,44) [N=16]	0,00 (14,21) [N=12]
Neuropatia obwodowa	11,26 (21,10) [N=296]	1,99 (21,16) [N=151]	3,77 (23,60) [N=106]	7,78 (24,83) [N=60]	6,82 (23,38) [N=44]	14,84 (24,46) [N=146]	2,08 (26,48) [N=64]	7,78 (22,63) [N=30]	12,50 (29,50) [N=16]	8,33 (20,72) [N=12]
Łysienie	7,91 (20,70) [N=295]	-2,01 (17,43) [N=149]	-1,27 (17,86) [N=105]	5,56 (17,54) [N=60]	3,10 (17,54) [N=43]	4,83 (15,70) [N=145]	7,94 (27,90) [N=63]	14,29 (30,67) [N=28]	10,42 (29,11) [N=16]	13,89 (36,12) [N=12]
Ból w klatce piersiowej	20,29 (26,70) [N=294]	-4,03 (27,65) [N=149]	-7,62 (28,22) [N=105]	-11,67 (29,96) [N=60]	-17,83 (28,50) [N=43]	19,91 (24,72) [N=144]	-5,29 (31,80) [N=63]	-2,30 (28,07) [N=29]	2,38 (30,56) [N=14]	3,03 (17,98) [N=11]
Ból ramienia i barku	19,16 (28,08) [N=294]	0,67 (29,38) [N=149]	-3,21 (27,68) [N=104]	-4,44 (23,34) [N=60]	-1,52 (28,71) [N=44]	19,08 (27,43) [N=145]	-4,23 (30,81) [N=63]	0,00 (28,69) [N=28]	-2,22 (34,43) [N=15]	-6,06 (35,96) [N=11]
Ból w innych lokalizacjach	25,32 (31,93) [N=287]	-0,91 (32,63) [N=147]	-3,53 (35,35) [N=104]	-5,08 (33,23) [N=59]	-4,65 (27,78) [N=43]	27,55 (31,86) [N=144]	-0,54 (34,93) [N=62]	-4,76 (38,18) [N=28]	2,22 (29,46) [N=15]	-15,15 (34,52) [N=11]

1 ocena w badaniu była prowadzona co 6 tygodni (wyjściowo, a następnie w tygodniach: 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48), w niniejszej tabeli podsumowano wyniki oceny, przedstawiając dane w odstępach 12-tygodniowych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Wyjściowo, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 była zbliżona w obu grupach chorych. Po 48 tygodniach trwania badania, zarówno wśród pacjentów leczonych atezolizumabem, jak i u chorych otrzymujących chemioterapię odnotowano pewną poprawę w zakresie ogólnej jakości życia i stanu zdrowia mierzonego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, średnia zmiana wyniku punktowego wyniosła 6,44 pkt. w grupie interwencji i 4,86 pkt. w grupie kontrolnej. Jednak, przy uwzględnieniu poszczególnych aspektów funkcjonowania chorego, zaobserwowano pewne różnice w efektach obu interwencji. Wśród chorych leczonych atezolizumabem odnotowano poprawę lub utrzymanie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego i pełnienia ról społecznych, obserwowane zmiany nie były istotne klinicznie (średnia zmiana wyniku po 48 tyg. była równa kolejno: 7,44, 5,04, 1,89 i 4,92 pkt.). W grupie ATEZO, pogorszenie dotyczyło jedynie funkcjonowania poznawczego, obserwowana zmiana była stosunkowo niewielka, średnio -1,89 pkt. Z kolei, w grupie chemioterapii odnotowano pogorszenie dla większości aspektów funkcjonowania, średnia zmiana wyniku po 48 tyg. wyniosła -2,78 pkt. dla pełnienia ról społecznych, -3,47 pkt. dla funkcjonowania emocjonalnego, -11,11 dla funkcjonowania poznawczego (zmiana istotna klinicznie) i -5,56 pkt. dla funkcjonowania społecznego. W tej grupie chorych odnotowano nieistotną klinicznie poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego (średnia zmiana: 2,22 pkt.).

Wyjściowo, do najbardziej obciążających objawów uwzględnionych w ocenie w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 należały: zmęczenie, duszność, ból, bezsenność i spadek apetytu. W grupie interwencji, podczas leczenia atezolizumabem odnotowano poprawę w zakresie wymienionych objawów, po 48 tyg. średnia zmiana wyniku punktowego była równa -6,72 dla zmęczenia, -9,85 dla bólu, -7,58 dla duszności, -6,20 dla bezsenności i -10,85 dla spadku apetytu. Ponadto, w tej grupie chorych odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia zaparć (średnio: -10,61 pkt.) i niewielką poprawę lub utrzymanie stanu wyjściowego dla pozostałych objawów. Z kolei, w grupie kontrolnej, odnotowano różnorodne zmiany, dla poszczególnych objawów mogło to być: wystąpienie poprawy (ból: -11,11 pkt., duszność: -3,03 pkt.), zwiększenie nasilenia (bezsenność: 2,78 pkt., spadek apetytu: 5,56 pkt., zmęczenie: 1,85 pkt.) lub utrzymywanie się na względnie stabilnym poziomie. Co więcej, niejednokrotnie, w trakcie leczenia występowały wahania średnich wartości danego parametru, w zależności od momentu oceny i liczby pacjentów uwzględnionych w analizie. Podane wyniki końcowe, dotyczące zmiany obserwowanej po 48 tygodniach trwania terapii, nie zawsze dobrze odzwierciedlają zmiany zachodzące na wcześniejszych etapach leczenia.

W ocenie HRQoL prowadzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 uwzględniono występowanie objawów specyficznych dla raka płuca, takich jak: duszność, kaszel, krwiotłucie, ból jamy ustnej i języka, dysfagia, neuropatia obwodowa, łysienie i dolegliwości bólowe (ból w klatce piersiowej, ból ramienia i barku, ból w innych lokalizacjach). W grupie interwencji, w trakcie leczenia atezolizumabem, odnotowano zmniejszenie nasilenia większości wymienionych objawów (za wyjątkiem: neuropatii obwodowej i łysienia). Najwyraźniejsza poprawa, uznawana za zmianę istotną klinicznie, dotyczyła kaszlu (średnia zmiana po 48 tyg.: -15,91 pkt.) i bólu klatki piersiowej (-17,83 pkt.). Wśród objawów, których nasilenie zmniejszyło się podczas stosowania ocenianej interwencji należy wymienić ponadto: duszność (-4,84 pkt.), ból w obrębie jamy ustnej i języka (-5,30 pkt.), dysfagię (-5,30 pkt.), ból w innych lokalizacjach (-4,65 pkt.), krwiotłucie (-3,79 pkt.) i ból ramienia i barku (-1,52 pkt.). W grupie chemioterapii po 48 tygodniach trwania badania odnotowano poprawę w zakresie bólu w innych lokalizacjach (średnia zmiana: -15,15 pkt.), bólu ramienia i barku (-6,06 pkt.), krwiotłucia (-5,56 pkt.) i bólu jamy ustnej i barku (-2,78 pkt.). Jednak, większość ocenianych objawów utrzymywała się na stabilnym poziomie (kaszel, dysfagia) lub odnotowano zwiększenie ich nasilenia (neuropatia obwodowa: 8,33 pkt., łysienie: 13,89 pkt., ból w klatce piersiowej: 3,03 pkt., duszność: 1,85 pkt.).

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTCD) dla wybranych domen ocenianych w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13.

Tabela 26. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu QLQ-LC13; czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD); badanie *IPSOS*, ATEZO vs CHT (Lee 2023, CT-IPSOS 2025).

Parametr	ATEZO, N=302 mediana TTCD (95% CI) [mies.]	CHT, N=151 mediana TTCD (95% CI) [mies.]	ATEZO vs CHT, HR (95% CI)
EORTC QLQ-C30			
Duszność	NO (19,0; NDO) #	NO (8,3; NDO) #	1,01 (0,57; 1,78) ^, p=0,975 #
Zmęczenie	13,5 (8,3; NDO) #	8,4 (5,6; NDO) #	0,89 (0,55; 1,42) ^, p=0,620 #
EORTC QLQ-LC13			
Ból w klatce piersiowej	NO (NDO; NDO) #	NO (6,8; NDO) #	0,51 (0,27; 0,97) ^, p=0,036 #
Kaszel	NO (NDO; NDO) #	21,4 (13,9; NDO) #	1,16 (0,60; 2,26) ^, p=0,653 #
Duszność	17,3 (9,6; 34,2) #	8,3 (5,5; NDO) #	0,70 (0,45; 1,11) ^, p=0,125 #
Ból barku lub ramienia	21,3 (13,6; NDO) #	13,9 (8,6; NDO) #	0,75 (0,41; 1,39) ^, p=0,362 #
Złożone: kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej	8,3 (5,5; 17,3) #	4,2 (2,9; 5,6) #	0,68 (0,46; 0,99), p=0,041 #

^ źródło danych: Lee 2023;

źródło danych: CT-IPSOS 2025.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30, analizowano czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD) dla następujących objawów: duszność i zmęczenie. W obu grupach chorych (ATEZO vs CHT) mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia w zakresie duszności nie została osiągnięta, a w przypadku zmęczenia mediany TTCD wyniosły kolejno 13,5 miesiąca dla grupy interwencji i 8,4 miesiąca dla grupy kontrolnej. W obu analizach nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami: HR = 1,01 (95% CI: 0,57; 1,78), p=0,975 dla oceny duszności, HR = 0,89 (95% CI: 0,55; 1,42), p=0,620 dla oceny zmęczenia.

Do objawów ocenianych w kwestionariuszu EORTC QLQ-LC13 należały: ból w klatce piersiowej, kaszel, duszność oraz ból barku lub ramienia. Podczas leczenia atezolizumabem obserwowano istotne wydłużenie czasu do potwierdzonego pogorszenia bólu w klatce piersiowej w porównaniu do chemioterapii, HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,97), p=0,036. W przypadku kaszlu, duszności i bólu barku lub ramienia, mediany TTCD dla danego objawu często były dłuższe w grupie leczonej atezolizumabem niż w grupie chemioterapii, jednak obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Dla złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie pogorszenia kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej, w grupie interwencji mediana TTCD była równa 8,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej wyniosła 4,2 miesiąca, co przekładało się na znamienne statystycznie przewagę atezolizumabu nad chemioterapią w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, HR = 0,68 (95% CI: 0,46; 0,99), p=0,041.

5.5 Bezpieczeństwo

Zgodnie z założeniem, analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku: atezolizumabu lub chemioterapeutyku. Liczebność porównywanych grup wyniosła 300 chorych z grupy interwencji vs 147 pacjentów z grupy kontrolnej.

Do daty odcięcia danych 30 kwietnia 2022 r., w grupie interwencji mediana czasu leczenia atezolizumabem wyniosła 3,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej mediana czasu ekspozycji na chemioterapię jednolekową była równa 2,3 miesiąca (w przypadku gemcytabiny było to 2,3 miesiąca, a dla winorelbiny – 1,8 miesiąca).

Podstawowy okres monitorowania pacjentów pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych obejmował czas od rozpoczęcia leczenia aż do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku lub po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej (którekolwiek wystąpi wcześniej). Jednak, informacje na temat występowania SAEs i AESI zbierano w wydłużonym okresie obserwacji, obejmującym 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku lub rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej (dodatkowo, już od

podpisania świadomej zgody monitorowano pacjentów pod kątem występowania SAEs związanych z interwencjami, wymaganymi w protokole badania). Zdarzenia niepożądane kodowano zgodnie z terminologią MedDRA), ich nasilenie oceniano według kryteriów CTCAE, wersja 4.0.

W ramach analizy bezpieczeństwa, raportowano liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem. Dla niektórych kategorii AEs autorzy podali również współczynnik występowania, skorygowany o ekspozycję (*Exposure-Adjusted Event Rate*), obliczany jako liczba zdarzeń przypadających na 100 pacjentolat.

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych: liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem przedstawione przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 27. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; badanie *IPSOS*; ATEZO vs CHT (*Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024*).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N=300 n (%)^	CHT, N=147 n (%)^	ATEZO vs CHT	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	275 (92%) ¹	143 (97%) ¹	0,94 (0,90; 0,98) p = 0,0075	-0,06 (-0,10; -0,02) NNT = 18 (11; 66) p = 0,0071
– AEs 3-4 stopnia	136 (45%) ²	71 (48%) ³	0,94 (0,76; 1,16) p = 0,5511	-0,03 (-0,13; 0,07) p = 0,5550
– AEs 5 stopnia (zgony)	35 (12%) ^{4, 5}	13 (9%) ^{6, 7}	1,32 (0,72; 2,42) p = 0,3696	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3445
TRAEs	171 (57%)	118 (80%)	0,71 (0,63; 0,81) p < 0,0001	-0,23 (-0,32; -0,15) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
– TRAEs 1-2 stopnia	119* (40%)	65* (44%)	0,90 (0,71; 1,13) p = 0,3526	-0,05 (-0,14; 0,05) p = 0,3604
– TRAEs 3-4 stopnia	49 (16%)	49 (33%)	0,49 (0,35; 0,69) p < 0,0001	-0,17 (-0,26; -0,08) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0001
– TRAEs 5 stopnia ⁸	3 (1%) ⁹	4 (3%) ¹⁰	0,37 (0,08; 1,62) p = 0,1861	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2384
SAEs	146 (49%) ¹¹	53 (36%) ¹²	1,35 (1,06; 1,72) p = 0,0163	0,13 (0,03; 0,22) NNH = 8 (5; 34) p = 0,0101
– SAEs związane z leczeniem	35 (12%)	23 (16%)	0,75 (0,46; 1,21) p = 0,2382	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2587

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N=300	CHT, N=147	ATEZO vs CHT	
	n (%) [^]	n (%) [^]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	39 (13%) ¹³	20 (14%) ¹⁴	0,96 (0,58; 1,58) p = 0,8588	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8599
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania leku	96 (32%) ¹⁵	71 (48%) ¹⁶	0,66 (0,52; 0,84) p = 0,0006	-0,16 (-0,26; -0,07) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0009
AESI	102 (34%) ^{17, 18}	27 (18%) ^{19, 20}	1,85 (1,27; 2,69) p = 0,0013	0,16 (0,07; 0,24) NNH = 7 (5; 14) p = 0,0002
– AESI 1-2 stopnia	79 (26%)	24 (16%)	1,61 (1,07; 2,44) p = 0,0230	0,10 (0,02; 0,18) NNH = 10 (6; 45) p = 0,0117
– AESI 3-4 stopnia	20 (7%)	3 (2%)	3,27 (0,99; 10,82) p = 0,0527	0,05 (0,01; 0,08) p = 0,0126
– AESI, 5 stopnia	3 (1%) ²¹	0 (0%)	3,44 (0,18; 66,20) p = 0,4126	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2002
– AESI wymagające stosowania kortykosteroidów	34 (11%)	7 (5%)	2,38 (1,08; 5,24) p = 0,0313	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 16 (9; 63) p = 0,0096

[^] tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji Lee 2023;

źródło danych: EPAR Tecentriq 2024;

1 spośród zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania różniła się o ≥5% pomiędzy grupami, w grupie interwencji najczęściej obserwowano: duszność (n=60, 20%), kaszel (n=59, 20%) i niedokrwistość (n=49, 16%) a w grupie kontrolnej: niedokrwistość (n=49, 33%), nudności (n=35 24%), i wymioty (n=23, 16%) (Lee 2023); całkowita liczba zdarzeń: 2352 w grupie interwencji vs 1086 w grupie kontrolnej (EPAR Tecentriq 2024)

2 współczynnik występowania AEs 3-4 stopnia: 84,7 na 100 pacjentolat (95% CI: 70,5; 98,9);

3 współczynnik występowania AEs 3-4 stopnia: 207,1 na 100 pacjentolat (95% CI: 158,9; 255,2);

4 współczynnik występowania AEs 5 stopnia: 15,1 na 100 pacjentolat (95% CI: 10,1; 20,1)

5 najczęściej były to: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=14, 4,7%), w tym zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze, oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=10, 3,3%) (EPAR Tecentriq 2024);

6 współczynnik występowania AEs 5 stopnia: 26,1 na 100 pacjentolat (95% CI: 11,9; 40,3);

7 najczęściej były to: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=8, 5,4%), w tym sepsa czy zapalenia dolnych dróg oddechowych (EPAR Tecentriq 2024);

8 opisywane również jako zgony związane z leczeniem;

9 zgony z powodu ostrej niewydolności lewej komory serca (n=1), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (n=1) i miastenii rzekomoporażnej(n=1);

10 zgony z powodu sepsy (n=2), zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustroje chorobotwórcze (n=1) i gorączki neutropenicznej (n=1);

11 współczynnik występowania SAEs: 81,7 na 100 pacjentolat (95% CI: 68,4; 94,9)

12 współczynnik występowania SAEs: 118,6 na 100 pacjentolat (95% CI: 86,6; 150,5).

13 najczęstsze AEs prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem to: nieinfekcyjne zapalenie płuc (ATEZO: 3,0% vs CHT: 1,4%) i zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (ATEZO: 1,0% vs CHT: 0,7%). Pozostałe zdarzenia odnotowano u pojedynczych pacjentów (EPAR Tecentriq 2024);

14 najczęstsze AEs prowadzące do zakończenia stosowania chemioterapii to: zmęczenie (ATEZO: 0% vs CHT: 2,7%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (ATEZO: 3,0% vs CHT: 1,4%), biegunka (ATEZO: 0% vs CHT: 1,4%) i wymioty (ATEZO: 0% vs CHT: 1,4%). Pozostałe zdarzenia odnotowano u pojedynczych pacjentów (EPAR Tecentriq 2024);

15 zgodnie z protokołem, niedozwolona była modyfikacja dawkowania atezolizumabu, jednak, w razie potrzeby, dopuszczano opóźnienie podania kolejnej dawki leku. Najczęstsze AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leku to: zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (ATEZO: 3,0% vs CHT: 7,5%) i duszność (ATEZO: 2,3% vs CHT: 2,7%) (EPAR Tecentriq 2024);

16 najczęstsze AEs prowadzące do modyfikacji dawkowania lub czasowego wstrzymania chemioterapii to: neutropenia (ATEZO: 0,7% vs CHT: 10,9%), zmniejszenie liczby neutrofilów (ATEZO: 0% vs CHT: 6,1%), zmniejszenie liczby leukocytów (ATEZO: 0% vs CHT: 6,1%, niedokrwistość (ATEZO: 0,3% vs CHT: 4,8%), leukopenia (ATEZO: 0% vs CHT: 4,1%), zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (ATEZO: 3,0% vs CHT: 7,5 %), duszność (ATEZO: 2,3% vs CHT: 2,7%), zmęczenie (ATEZO: 1,0% vs CHT: 2,7%), spadek łaknienia (ATEZO: 0,7% vs CHT: 2,7%), zapalenie oskrzeli (ATEZO: 0,3% vs CHT: 2,0%), zaparcia (ATEZO: 0% vs CHT: 2,0%) i spadek masy ciała (ATEZO: 0% vs CHT: 2,0%) (EPAR Tecentriq 2024);

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- 17 najczęstsze AESI to: wysypka o podłożu immunologicznym (n=45, 15%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (ustalone rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne, n=32, 11%), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym (n=27, 9%);
18 takie dane przedstawiono w publikacji Lee 2023, w dokumencie *EPAR Tecentriq 2024* podano następującą wartość: n=103 (34,3%), całkowita liczba zdarzeń: 207;
19 najczęściej: wysypka (n=11, 7%) i zapalenie wątroby (ustalone rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne: n=9, 6%);
20 całkowita liczba zdarzeń: 37 (*EPAR Tecentriq 2024*);
21 zgony z powodu: zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (n=1), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (n=1), i miastonii rzekomoporażnej (n=1).

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 92% pacjentów leczonych atezolizumabem i u 97% chorych otrzymujących chemioterapię. Ryzyko występowania AEs ogółem było istotnie statystycznie niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RR = 0,94 (95% CI: 0,90; 0,98), p = 0,0075, RD = -0,06 (95% CI: -0,10; -0,02), NNT = 18, p = 0,0071. Przy uwzględnieniu wyłącznie AEs 3-4 stopnia odsetki pacjentów ze zdarzeniem wyniosły 45% dla grupy leczonej atezolizumabem oraz 48% dla grupy chemioterapii a AEs 5 stopnia (zgony) odnotowano odpowiednio u 12% vs 9% pacjentów. W wykonanych porównaniach nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy interwencjami (ATEZO vs CHT) w częstości występowania AEs 3-4 stopnia lub AEs 5 stopnia, kolejno: RR = 0,94 (95% CI: 0,76; 1,16), p = 0,5511, RD = -0,03 (-0,13; 0,07), p = 0,5550 oraz RR = 1,32 (95% CI: 0,72; 2,42), p = 0,3696, RD = 0,03 (95% CI: -0,03; 0,09), p = 0,3445.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 57% chorych w grupie interwencji oraz u 80% pacjentów w grupie kontrolnej. Podczas leczenia atezolizumabem obserwowano zatem istotnie niższe ryzyko występowania TRAEs w porównaniu do chemioterapii, RR = 0,71 (95% CI: 0,63; 0,81), p < 0,000, RD = -0,23 (95% CI: -0,32; -0,15), NNT = 5, p < 0,0001. Przy uwzględnieniu zdarzeń o wybranych stopniach nasilenia zaobserwowano, że częstość występowania TRAEs 1-2 stopnia była zbliżona w obu grupach chorych (ATEZO: 40% vs CHT: 44%), ryzyko występowania TRAEs 3-4 stopnia nasilenia było istotnie niższe w grupie ATEZO niż w grupie CHT (RR = 0,49 [95% CI: 0,35; 0,69], p < 0,0001, RD = -0,17 [95% CI: -0,26; -0,08], NNT = 6, p = 0,0001), a przypadki TRAEs 5 stopnia stwierdzono u kilku pacjentów w każdej z grup (ATEZO: 3 [1%] vs CHT: 4 [3%]) i nie wykazano różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

Z kolei, odsetki pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi wyniosły 49% dla grupy ATEZO oraz 36% dla grupy CHT. Prawdopodobieństwo występowania SAEs było znamienne wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RR = 1,35 (95% CI: 1,06; 1,72), p = 0,0163, RD = 0,13 (95% CI: 0,03; 0,22), NNH = 8, p = 0,0101. Ryzyko występowania SAEs uznanych za związane z leczeniem było zbliżone w obu grupach chorych, RR = 0,75 (95% CI: 0,46; 1,21), p = 0,2382, RD = -0,04 (95% CI: -0,11; 0,03), p = 0,2587.

Odsetki chorych, u których odnotowano AEs wymagające modyfikacji dawkowania leku lub czasowego przerwania leczenia były równe 32% dla grupy interwencji i 48% dla grupy kontrolnej, a AEs prowadzące

do trwałego zakończenia terapii odnotowano kolejno u 13% vs 14% chorych. W grupie interwencji, zakończenie leczenia atezolizumabem lub opóźnienie podania kolejnej dawki leku (modyfikacja dawki była niedozwolona) było spowodowane przede wszystkim występowaniem zapalenia płuc, a w przypadku chemioterapii, jako najczęstsze przyczyny zmian dawkowania wskazano: nieprawidłowości hematologiczne, a także zaburzenia dotyczące układu pokarmowego lub oddechowego i stany ogólne. W obu grupach chorych zaobserwowano zbliżoną częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia, RR = 0,96 (95% CI: 0,58; 1,58), p = 0,8588, RD = -0,01 (95% CI: -0,07; 0,06), p = 0,8599, a ryzyko występowania AEs wymagających czasowego przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania leku było istotnie niższe w grupie leczonej atezolizumabem niż w grupie chemioterapii: RR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p = 0,0006, RD = -0,16 (-0,26; -0,07), NNT = 7, p = 0,0009.

W analizowanym okresie obserwacji, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowano u 34% chorych w grupie leczonej atezolizumabem oraz u 18% pacjentów w grupie chemioterapii. Występowanie AESI było znamienne częstsze w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT), co jest zgodne z oczekiwaniami (AESI zostały zdefiniowane w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych, charakterystyczny dla atezolizumabu); RR = 1,85 (95% CI: 1,27; 2,69), p = 0,0013, RD = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,24), NNH = 7, p = 0,0002. Dalsze informacje na temat AESI są przedstawione w dalszej części rozdziału.

W kolejnej tabeli zaprezentowano dostępne dane dotyczące występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, skorygowane o czas ekspozycji na leczenie (atezolizumab lub chemioterapia). Odpowiednie wyniki zostały zaczerpnięte z publikacji *Lee 2023*.

Tabela 28. Występowanie wybranych ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, skorygowane o ekspozycję; badanie *IPSOS*; ATEZO vs CHT (*Lee 2023*).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N=300	CHT, N=147
	współczynnik występowania: AE/100 pacjentolat (95% CI) [%]	współczynnik występowania: AE/100 pacjentolat (95% CI) [%]
AEs 3-4 stopnia	84,7 (70,5; 98,9);	207,1 (158,9; 255,2);
AEs 5 stopnia (zgony)	15,1 (10,1; 20,1);	26,1 (11,9; 40,3);
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	81,7 (68,4; 94,9)	118,6 (86,6; 150,5).

W analizie uwzględniającej wpływ czasu ekspozycji na występowanie skutków ubocznych stosowanego leczenia, zaobserwowano, że współczynnik występowania AEs 3-4 stopnia był znacznie niższy w grupie leczonej atezolizumabem niż w grupie chemioterapii, odpowiednio: 84,7 na 100 pacjentolat vs 207,1 na 100 pacjentolat. Na korzystniejszy profil bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu do chemioterapii

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

wskazywały także analizy wykonane dla AEs 5 stopnia i ciężkich (*serious*) AEs; współczynniki występowania odpowiednich zdarzeń wyniosły kolejno: 15,1 vs 26,1 na 100 pacjentolat dla AEs 5 stopnia oraz 81,7 vs 118,6 na 100 pacjentolat dla SAEs.

5.5.2 Poszczególne TEAEs

W tabelach poniżej przedstawione są następujące dane dotyczące ocenianych punktów końcowych: liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem zaprezentowane przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

W kolejnej tabeli przedstawiono, zaczerpnięte z dokumentu *EPAR Tecentriq 2024*, dane dotyczące najczęstszych grup zdarzeń niepożądanych, podane według klasyfikacji układowo-narządowej (SOC) MedDRA (z uwzględnieniem zdarzeń występujących u $\geq 20\%$ pacjentów w jednej z grup).

Tabela 29. Najczęstsze zdarzenia niepożądane podane według klasyfikacji układowo-narządowej (SOC) MedDRA; badanie IPSOS; ATEZO vs CHT (EPAR Tecentriq 2024).

Zdarzenie niepożądane ¹	ATEZO, N=300	CHT, N=147	ATEZO vs CHT	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	149* (49,7%)	73* (49,7%)	1,00 (0,82; 1,22) p = 0,9989	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9989
Zaburzenia żołądka i jelit	127* (42,3%)	79* (53,7%)	0,79 (0,65; 0,96) p = 0,0193	-0,11 (-0,21; -0,02) NNH = 9 (5; 63) p = 0,0226
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	147* (49,0%)	52* (35,4%)	1,39 (1,08; 1,77) p = 0,0098	0,14 (0,04; 0,23) NNT = 8 (5; 25) p = 0,0053
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	140* (46,7%)	53* (36,1%)	1,29 (1,01; 1,66) p = 0,0406	0,11 (0,01; 0,20) NNT = 10 (5; 99) p = 0,0302
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	130* (43,3%)	46* (31,3%)	1,38 (1,05; 1,82) p = 0,0191	0,12 (0,03; 0,21) NNT = 9 (5; 38) p = 0,0117
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	64* (21,3%)	68* (46,3%)	0,46 (0,35; 0,61) p < 0,0001	-0,25 (-0,34; -0,16) NNH = 5 (3; 7) p < 0,0001
Badania diagnostyczne	88* (29,3%)	44* (29,9%)	0,98 (0,72; 1,33) p = 0,8961	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8965
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	78* (26,0%)	40* (27,2%)	0,96 (0,69; 1,32) p = 0,7844	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,7860
Zaburzenia układu nerwowego	62* (20,7%)	27* (18,4%)	1,13 (0,75; 1,69) p = 0,5696	0,02 (-0,05; 0,10) p = 0,5613

1 zdarzenia odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów w jednej z grup.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

W grupie interwencji najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (49,7%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (49,0%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (46,7%). Z kolei, w grupie kontrolnej najczęściej obserwowano występowanie zaburzeń żołądka i jelit (53,7%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (49,7%) oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego (46,3%). Przy porównaniu obu analizowanych interwencji odnotowano następujące zależności: w grupie interwencji ryzyko występowanie zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej, a prawdopodobieństwo występowania zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego było znamienne wyższe wśród pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu do chemioterapii, częstość występowania pozostałych grup zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach chorych.

Informacje dotyczące częstości występowania poszczególnych TEAEs przedstawiono w kolejnej tabeli.

W publikacji *Lee 2023*, autorzy skupili się przede wszystkim na danych odnoszących się do zdarzeń niepożądanych różnicujących profile bezpieczeństwa porównywanych terapii i przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia), których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami. Szczegółowe informacje na ten temat są dostępne również w dokumencie *EPAR Tecentriq 2024*. Dodatkowo, w tym dokumencie podano liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem dla wszystkich najczęściej obserwowanych AEs (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup). Oba zestawy danych zostały zebrane i zaprezentowane w jednej tabeli (poniżej).

Tabela 30. Poszczególne TEAEs (bez względu na stopień nasilenia); badanie *IPSOS*; ATEZO vs CHT (*EPAR Tecentriq 2024*).

Zdarzenie niepożądane ¹	ATEZO, N=300 n (%)	CHT, N=147 n (%)	ATEZO vs CHT	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	57 (19,0%)	34 (23,1%)	0,82 (0,56; 1,20) p = 0,3054	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3198
Spadek apetytu	66 (22,0%)	32 (21,8%)	1,01 (0,70; 1,47) p = 0,9557	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9557
Nudności	32 (10,7%)	35 (23,8%)	0,45 (0,29; 0,69) p = 0,0003	-0,13 (-0,21; -0,05) NNT = 8 (5; 19) p = 0,0008
Kaszel	59 (19,7%)	13 (8,8%)	2,22 (1,26; 3,92) p = 0,0057	0,11 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 23) p = 0,0010
Biegunka	40 (13,3%)	24 (16,3%)	0,82 (0,51; 1,30) p = 0,3943	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4090

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane ¹	ATEZO, N=300 n (%)	CHT, N=147 n (%)	ATEZO vs CHT	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Gorączka	31 (10,3%)	10 (6,8%)	1,52 (0,77; 3,01) p = 0,2316	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1944
Zaparcia	47 (15,7%)	29 (19,7%)	0,79 (0,52; 1,21) p = 0,2805	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,2972
Duszność	60 (20,0%)	16 (10,9%)	1,84 (1,10; 3,08) p = 0,0206	0,09 (0,02; 0,16) NNH = 11 (7; 43) p = 0,0083
Ból stawów	27 (9,0%)	12 (8,2%)	1,10 (0,58; 2,11) p = 0,7688	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,7649
Niedokrwistość	49 (16,3%)	49 (33,3%)	0,49 (0,35; 0,69) p < 0,0001	-0,17 (-0,26; -0,08) NNT = 6 (4; 13) p = 0,0001
Astenia	43 (14,3%)	19 (12,9%)	1,11 (0,67; 1,83) p = 0,6867	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6812
Ból pleców	25 (8,3%)	13 (8,8%)	0,94 (0,50; 1,79) p = 0,8557	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8571
Wymioty	25 (8,3%)	23 (15,6%)	0,53 (0,31; 0,91) p = 0,0200	-0,07 (-0,14; -0,01) NNT = 14 (8; 152) p = 0,0312
Świąd	23 (7,7%)	3 (2,0%)	3,76 (1,15; 12,31) p = 0,0288	0,06 (0,02; 0,09) NNH = 18 (11; 55) p = 0,0035
Wysypka	30 (10,0%)	5 (3,4%)	2,94 (1,16; 7,42) p = 0,0225	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 16 (10; 48) p = 0,0039
Ból głowy	15 (5,0%)	7 (4,8%)	1,05 (0,44; 2,52) p = 0,9130	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9123
Zakażenie dróg moczowych	29 (9,7%)	12 (8,2%)	1,18 (0,62; 2,25) p = 0,6065	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5953
Obrzęk obwodowy	25 (8,3%)	6 (4,1%)	2,04 (0,86; 4,87) p = 0,1074	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0625
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze	45 (15,0%)	16 (10,9%)	1,38 (0,81; 2,35) p = 0,2402	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,2115
Neutropenia	2 (0,7%)	19 (12,9%)	0,05 (0,01; 0,22) p < 0,0001	-0,12 (-0,18; -0,07) NNT = 9 (6; 15) p < 0,0001
Zmniejszenie liczby neutrofilów	1 (0,3%)	17 (11,6%)	0,03 (0,00; 0,21) p = 0,0005	-0,11 (-0,16; -0,06) NNT = 9 (7; 17) p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	19 (6,3%)	0 (0,0%)	19,18 (1,17; 315,41) p = 0,0387	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 16 (11; 30) p < 0,0001

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane ¹	ATEZO, N=300	CHT, N=147	ATEZO vs CHT	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszenie liczby leukocytów	2 (0,7%)	14 (9,5%)	0,07 (0,02; 0,30) p = 0,0004	-0,09 (-0,14; -0,04) NNT = 12 (8; 25) p = 0,0003
Leukopenia	4 (1,3%)	11 (7,5%)	0,18 (0,06; 0,55) p = 0,0027	-0,06 (-0,11; -0,02) NNT = 17 (10; 59) p = 0,0067

1 AEs, bez względu na stopień nasilenia, według preferowanej terminologii MedDRA, odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup (zgodnie z opisem autorów, uwaga: w publikacji źródłowej, obok grup ocenianych w badaniu *IPSOS* oceniano inne grupy chorych, nieeks- trahowanych na potrzeby niniejszej analizy i wspomniany odsetek mógł dotyczyć jednej z tych grup, wówczas możliwe było, aby w obu grupach badania *IPSOS* zdarzenie odnotowano u $<10\%$ pacjentów) lub AEs, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia) występujące wśród pacjentów leczonych atezolizumabem to: spadek apetytu (22,0%), duszność (20,0%), kaszel (19,7%) i zmęczenie (19,0%). Z kolei, w grupie chorych otrzymujących chemioterapię najczęściej obserwowano: niedokrwistość (33,3%), nudności (23,8%), zmęczenie (23,1%) i spadek apetytu (21,8%). Zarówno dla zmęczenia, jak i spadku apetytu częstość występowania ocenianego zdarzenia była porównywalna w grupie interwencji oraz w grupie kontrolnej, kolejno: RR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,20), p = 0,3054, RD = -0,04 (95% CI: -0,12; 0,04), p = 0,3198 oraz RR = 1,01 (95% CI: 0,70; 1,47), p = 0,9557, RD = 0,00 (95% CI: -0,08; 0,08), p = 0,9557.

Jako zdarzenia niepożądane różnicujące profile bezpieczeństwa atezolizumabu i chemioterapii, których częstość występowania była wyższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej należy wskazać wspomniane już kaszel i duszność, a także: świąd, wysypkę i niedoczynność tarczycy. W analizach dotyczących częstości występowania wymienionych zdarzeń stwierdzono istotność statystyczną obserwowanych różnic, wartości parametrów to: RR = 2,22 (95% CI: 1,26; 3,92), p = 0,0057, RD = 0,11 (95% CI: 0,04; 0,17), NNH = 10, p = 0,0010 w ocenie kaszlu; RR = 1,84 (95% CI: 1,10; 3,08), p = 0,0206, RD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), NNH = 11, p = 0,0083 w ocenie duszności, RR = 2,94 (95% CI: 1,16; 7,42), p = 0,0225, RD = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,11), NNH = 16, p = 0,0039 (pozostałe wyniki są dostępne w tabeli).

Znamienne niższe ryzyko występowania ocenianego zdarzenia podczas leczenia atezolizumabu względem chemioterapii odnotowano w analizach odnoszących się do: nudności, niedokrwistości, wymiotów, neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofilów lub leukocytów i leukopenii; wartości parametrów wyniosły kolejno: RR = 0,45 (95% CI: 0,29; 0,69), p = 0,0003, RD = -0,13 (95% CI: -0,21; -0,05), NNT = 8, p = 0,0008 w przypadku nudności, RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,69), p < 0,0001, RD = -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08),

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

NNT = 6, $p = 0,0001$ dla niedokrwistości i $RR = 0,05$ (95% CI: 0,01; 0,22), $p < 0,0001$, $RD = -0,12$ (95% CI: -0,18; -0,07), NNT = 9, $p < 0,0001$ dla neutropenii (pozostałe dane są przedstawione w tabeli).

Częstość występowania pozostałych analizowanych TEAEs (biegunka, gorączka, zaparcia, ból stawów, astenia, ból pleców, ból głowy, zakażenie dróg moczowych, obrzęk obwodowy i zapalenie płuc wywołane przez drobnoustrojowe chorobotwórcze) nie różniła się znamiennej pomiędzy analizowanymi grupami.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia. Analogicznie, jak w przypadku AEs dowolnego stopnia nasilenia, w tabeli zebrano dostępne dane dla najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych oraz dla zdarzeń różnicujących profile bezpieczeństwa obu interwencji.

Tabela 31. TEAEs 3-4 stopnia nasilenia; badanie *IPSOS*; ATEZO vs CHT (*EPAR Tecentriq 2024*).

Zdarzenie niepożądane ¹	ATEZO, N=300 n (%)	CHT, N=147 n (%)	ATEZO vs CHT	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	8 (2,7%)	7 (4,8%)	0,56 (0,21; 1,51) $p = 0,2534$	-0,02 (-0,06; 0,02) $p = 0,2918$
Zator płucny	4 (1,3%)	5 (3,4%)	0,39 (0,11; 1,44) $p = 0,1579$	-0,02 (-0,05; 0,01) $p = 0,2060$
Nadciśnienie	14 (4,7%)	2 (1,4%)	3,43 (0,79; 14,89) $p = 0,0999$	0,03 (0,00; 0,06) $p = 0,0327$
Wysięk opłucnowy	11 (3,7%)	2 (1,4%)	2,70 (0,61; 12,00) $p = 0,1933$	0,02 (-0,01; 0,05) $p = 0,1107$
Neutropenia	2 (0,7%)	14 (9,5%)	0,07 (0,02; 0,30) $p = 0,0004$	-0,09 (-0,14; -0,04) NNT = 12 (8; 25) $p = 0,0003$
Limfopenia	4 (1,3%)	5 (3,4%)	0,39 (0,11; 1,44) $p = 0,1579$	-0,02 (-0,05; 0,01) $p = 0,2060$
Zmniejszenie liczby leukocytów	0 (0,0%)	7 (4,8%)	0,03 (0,00; 0,57) $p = 0,0190$	-0,05 (-0,08; -0,01) NNT = 21 (13; 84) $p = 0,0088$
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0 (0,0%)	11 (7,5%)	0,02 (0,00; 0,36) $p = 0,0076$	-0,07 (-0,12; -0,03) NNT = 14 (9; 32) $p = 0,0007$
Leukopenia	0 (0,0%)	4 (2,7%)	0,05 (0,00; 1,01) $p = 0,0506$	-0,03 (-0,06; 0,00) $p = 0,0572$
Duszność	15 (5,0%)	7 (4,8%)	1,05 (0,44; 2,52) $p = 0,9130$	0,00 (-0,04; 0,04) $p = 0,9123$
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze	23 (7,7%)	10 (6,8%)	1,13 (0,55; 2,31) $p = 0,7434$	0,01 (-0,04; 0,06) $p = 0,7380$

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane ¹	ATEZO, N=300	CHT, N=147	ATEZO vs CHT	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hiponatremia	16 (5,3%)	5 (3,4%)	1,57 (0,59; 4,20) p = 0,3706	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3291

1 AEs 3-4 stopnia nasilenia, z częstością występowania $\geq 5\%$ (zgodnie z opisem autorów, uwaga: w publikacji źródłowej, obok grup ocenianych w badaniu *IPSOS* oceniano inne grupy chorych, nieekstrahowanych na potrzeby niniejszej analizy i wspomniany odsetek mógł dotyczyć jednej z tych grup, wówczas możliwe było, aby w obu grupach badania *IPSOS* częstość występowania zdarzenia wyniosła $< 5\%$) lub AEs 3-4 stopnia nasilenia, których częstość występowania różniła się o $\geq 2\%$ pomiędzy grupami.

Spśród analizowanych AEs 3-4 stopnia nasilenia, w grupie interwencji najczęściej obserwowano występowanie zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustroje chorobotwórcze (7,7%), a najczęstszym zdarzeniem występującym w grupie kontrolnej była neutropenia (9,5%).

W ramach porównania ocenianych interwencji, istotne statystycznie różnice zaobserwowano jedynie w analizach wykonanych dla wybranych nieprawidłowości hematologicznych. Wśród chorych leczonych atezolizumabem znamienne rzadziej niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię obserwowano występowanie neutropenii (RR = 0,07 [95% CI: 0,02; 0,30], p = 0,0004, RD = -0,09 [95% CI: -0,14; -0,04], NNT = 12, p = 0,0003), zmniejszenia liczby leukocytów (RR = 0,03 [95% CI: 0,00; 0,57], p = 0,0190, RD = -0,05 [95% CI: -0,08; -0,01], NNT = 21, p = 0,0088) i zmniejszenia liczby neutrofilów (RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,36], p = 0,0076, RD = -0,07 [95% CI: -0,12; -0,03], NNT = 14, p = 0,0007). W pozostałych analizach nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie ryzyka występowania danego zdarzenia 3-4 stopnia.

5.5.3 SAEs

W badaniu *IPSOS*, ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane definiowano jako zdarzenie powodujące zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszkodzenie na zdrowiu, które jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu, lub inne działanie, które lekarz uzna za ciężkie na podstawie własnej oceny klinicznej.

W dokumencie *EPAR Tecentriq 2024* odnaleziono informacje dotyczące SAEs odnotowanych u $\geq 2\%$ pacjentów włączonych do jednej z grup. Dane dotyczące oceny SAEs przedstawiono w tabeli poniżej (liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem zaczerpnięte z dostępnych źródeł oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako ryzyko względne [RR] i różnica ryzyka [RD]).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 32. SAEs, badanie *IPSOS*; ATEZO vs CHT (*EPAR Tecentriq 2024*).

Zdarzenie niepożądane ¹	ATEZO, N=300	CHT, N=147	ATEZO vs CHT	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>				
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze	33 (11,0%)	11 (7,5%)	1,47 (0,76; 2,82) p = 0,2477	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2129
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,48 (0,06; 35,99) p = 0,8115	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5946
Sepsa	0 (0,0%)	4 (2,7%)	0,05 (0,00; 1,01) p = 0,0506	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0572
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	5 (1,7%)	4 (2,7%)	0,61 (0,17; 2,25) p = 0,4598	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4913
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>				
Duszność	6 (2,0%)	2 (1,4%)	1,47 (0,30; 7,19) p = 0,6344	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6094
Zator płucny	3 (1,0%)	3 (2,0%)	0,49 (0,10; 2,40) p = 0,3786	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4233
Wysięk opłucnowy	9 (3,0%)	2 (1,4%)	2,21 (0,48; 10,08) p = 0,3077	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2322
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	8 (2,7%)	2 (1,4%)	1,96 (0,42; 9,11) p = 0,3908	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3273
POChP	7 (2,3%)	2 (1,4%)	1,72 (0,36; 8,15) p = 0,4977	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4519
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>				
Gorączka	3 (1,0%)	1 (0,7%)	1,47 (0,15; 14,01) p = 0,7377	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7190
Zgon	7 (2,3%)	2 (1,4%)	1,72 (0,36; 8,15) p = 0,4977	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4519
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>				
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	3 (2,0%)	0,07 (0,00; 1,35) p = 0,0783	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,1083

1 SAEs, odnotowane u $\geq 2\%$ pacjentów w jednej z grup, kodowane zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA (zgodnie z opisem autorów, uwaga: w publikacji źródłowej, obok grup ocenianych w badaniu *IPSOS* oceniano inne grupy chorych, nieekstrahowanych na potrzeby niniejszej analizy i wspomniany odsetek mógł dotyczyć jednej z tych grup, wówczas możliwe było, aby w obu grupach badania *IPSOS* zdarzenie odnotowano u $< 2\%$ pacjentów).

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u $\geq 2\%$ pacjentów włączonych do jednej z porównywanych grup (ATEZO vs CHT) należały: zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (11,0% vs 7,5%), sepsa (0,0% vs 2,7%), zapalenie dolnych dróg oddechowych (1,7% vs 2,7%), wysięk opłucnowy (3,0% vs 1,4%), gorączka neutropeniczna (0,0% vs 2,0%) i inne. Dla wszystkich SAEs uwzględnionych w analizie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

5.5.4 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*) zostały wybrane przed autorów badania, na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa atezolizumabu, z uwzględnieniem jego mechanizmu działania. Obejmowały one przede wszystkim różnorodne schorzenia o podłożu immunologicznym, w tym zapalenie płuc czy zapalenie mięśnia, a także przypadki zapalenia wątroby, endokrynopatie, zaburzenia neurologiczne i schorzenia dotyczące oka, poważne reakcje skórne i zdarzenia polegające na transmisji czynników chorobotwórczych.

Wyniki dotyczące oceny AESI odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania *IPSOS* (liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem przedstawione przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako ryzyko względne [RR] i różnica ryzyka [RD]) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI); badanie *IPSOS*; ATEZO vs CHT (Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N=300 n (%)^	CHT, N=147 n (%)^	ATEZO vs CHT	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AESI: ogólne kategorie zdarzeń				
AESI ogółem	102 (34%) ¹	27 (18%) ²	1,85 (1,27; 2,69) p = 0,0013	0,16 (0,07; 0,24) NNH = 7 (5; 14) p = 0,0002
– AESI 1-2 stopnia	79 (26%)	24 (16%)	1,61 (1,07; 2,44) p = 0,0230	0,10 (0,02; 0,18) NNH = 10 (6; 45) p = 0,0117
– AESI 3-4 stopnia	20 (7%)	3 (2%)	3,27 (0,99; 10,82) p = 0,0527	0,05 (0,01; 0,08) p = 0,0126
– AESI, 5 stopnia	3 (1%) ³	0 (0%)	3,44 (0,18; 66,20) p = 0,4126	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2002
– AESI związane z leczeniem	87 (29,0%) #	19 (12,9%) #	2,24 (1,42; 3,54) p = 0,0005	0,16 (0,09; 0,24) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
– AESI związane z leczeniem, 3-4 stopnia	17 (5,7%) #	2 (1,4%) #	4,17 (0,98; 17,79) p = 0,0541	0,04 (0,01; 0,08) p = 0,0087
– AESI związane z leczeniem, 5 stopnia	2 (0,7%) #	0 (0,0%) #	2,46 (0,12; 50,88) p = 0,5607	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3463
– Ciężkie (<i>serious</i>) AESI	20 (6,7%) #	2 (1,4 %) #	4,90 (1,16; 20,68) p = 0,0305	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 53) p = 0,0021

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N=300 n (%)^	CHT, N=147 n (%)^	ATEZO vs CHT	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
– Ciężkie (<i>serious</i>) AESI, związane z leczeniem	17 (5,7%) #	1 (0,7%) #	8,33 (1,12; 61,99) p = 0,0384	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 21 (13; 49) p = 0,0009
– AESI prowadzące do zakończenia leczenia	17 (5,7%) #	3 (2,0%) #	2,78 (0,83; 9,32) p = 0,0985	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0408
– AESI prowadzące do modyfikacji dawkowania lub czasowego przerwania leczenia	21 (7,0%) #	5 (3,4%) #	2,06 (0,79; 5,35) p = 0,1386	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0864
– AESI wymagające stosowania kortykosteroidów	34 (11%)	7 (5%)	2,38 (1,08; 5,24) p = 0,0313	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 16 (9; 63) p = 0,0096
AESI: poszczególne zdarzenia niepożądane#				
Wysypka o podłożu immunologicznym	45 (15%)	11 (7%)	2,00 (1,07; 3,76) p = 0,0302	0,08 (0,02; 0,13) NNH = 14 (8; 61) p = 0,0120
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (ustalone rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne)	32 (11%)	9 (6%)	1,74 (0,85; 3,55) p = 0,1268	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0878
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (nieprawidłowości laboratoryjne)	27 (9%)	8 (5%)	1,65 (0,77; 3,55) p = 0,1968	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1541
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (ustalone rozpoznanie)	7 (2%)	1 (1%)	3,43 (0,43; 27,62) p = 0,2468	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1344
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	27 (9%)	1 (1%)	13,23 (1,82; 96,41) p = 0,0108	0,08 (0,05; 0,12) NNH = 13 (9; 21) p < 0,0001
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym	13 (4%)	3 (2%)	2,12 (0,61; 7,34) p = 0,2339	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1662
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	7 (2%)	3 (2%)	1,14 (0,30; 4,36) p = 0,8444	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8408
Cukrzyca o podłożu immunologicznym	4 (1%)	0 (0%)	4,43 (0,24; 81,65) p = 0,3173	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1153
Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym	3 (1%)	0 (0%)	3,44 (0,18; 66,20) p = 0,4126	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2002
Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym	3 (1%)	0 (0%)	3,44 (0,18; 66,20) p = 0,4126	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2002
Reakcje związane z wlewem	2 (1%)	0 (0%)	2,46 (0,12; 50,88) p = 0,5607	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3463

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N=300	CHT, N=147	ATEZO vs CHT	
	n (%)^	n (%)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym	1 (<1%)	0 (0%)	1,48 (0,06; 35,99) p = 0,8115	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5946
Miastenia rzekomoporażna	1 (<1%)	0 (0%)	1,48 (0,06; 35,99) p = 0,8115	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5946
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	1 (<1%)	0 (0%)	1,48 (0,06; 35,99) p = 0,8115	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5946
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	0 (0%)	1 (1%)	0,16 (0,01; 4,00) p = 0,2672	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4269

^ tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji Lee 2023;

dodatkowo, jak podano w *EPAR Tecentriq 2024*, w żadnej z grup nie odnotowano przypadków następujących zdarzeń: poważne immunologiczne reakcje skórne, zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym, zapalenie opon i/lub mózgu o podłożu immunologicznym, zespół Guillaina-Barrégo, niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym, autoimmunizacyjne zapalenie naczyń, schorzenia oczu o podłożu immunologicznym, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, limfohistiocytoza hemofagocytarna i inne (*EPAR Tecentriq 2024*)

1 takie dane przedstawiono w publikacji Lee 2023, w dokumencie *EPAR Tecentriq 2024* podano następującą wartość: n=103 (34,3%), całkowita liczba zdarzeń: 207;

2 całkowita liczba zdarzeń: 37 (*EPAR Tecentriq 2024*);

3 zgony z powodu: zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (n=1), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (n=1), i miastonii rzekomoporażnej (n=1).

Zgodnie z oczekiwaniami, występowanie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) ogółem było znamienne częstsze w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT); RR = 1,85 (95% CI: 1,27; 2,69), p = 0,0013, RD = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,24), NNH = 7, p = 0,0002. Podobne zależności obserwowano w przypadku uwzględnienia: AESI 1-2 stopnia (RR = 1,61 [95% CI: 1,07; 2,44], p = 0,0230, RD = 0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], NNT = 10, p = 0,0117), AESI związanych z leczeniem (RR = 2,24 [95% CI: 1,42; 3,54], p = 0,0005, RD = 0,16 [95% CI: 0,09; 0,24], NNT = 7, p < 0,0001) czy ciężkich (*serious*) AESI (RR = 4,90 [95% CI: 1,16; 20,68], p = 0,0305, RD = 0,05 [95% CI: 0,02; 0,09], NNH = 19, p = 0,0021). Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie częstości występowania AESI 3-4 stopnia nasilenia, AESI 5 stopnia nasilenia, AESI prowadzących do zakończenia leczenia i AESI prowadzących do modyfikacji dawkowania lub czasowego przerwania leczenia.

Spośród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, w grupie interwencji (ATEZO) najczęściej obserwowano występowanie: wysypki o podłożu immunologicznym (15%), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (11%) i niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym (9%). W grupie kontrolnej (CHT) odsetki pacjentów, u których odnotowano wymienione zdarzenia wyniosły kolejno: 7%, 6%, oraz 1%. Zarówno wysypka, jak i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym występowały znamienne częściej w grupie leczonej atezolizumabem niż w grupie chemioterapii, kolejno: RR = 2,00 (95% CI: 1,07; 3,76), p = 0,0302, RD = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,13), NNH = 14, p = 0,0120 oraz

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

RR = 13,23 (95% CI: 1,82; 96,41), $p = 0,0108$, RD = 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12), NNH = 13, $p < 0,0001$. Jednak, w przypadku ryzyka występowania zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT), RR = 1,74 (95% CI: 0,85; 3,55), $p = 0,1268$, RD = 0,05 (95% CI: -0,01; 0,10), $p = 0,0878$. Zapalenie płuc i nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym również występowały z porównywalną częstością w obu grupach chorych; odpowiednio: RR = 2,12 (95% CI: 0,61; 7,34), $p = 0,2339$, RD = 0,02 (95% CI: -0,01; 0,06), $p = 0,1662$ oraz RR = 1,14 (95% CI: 0,30; 4,36), $p = 0,8444$, RD = 0,00 (95% CI: -0,03; 0,03), $p = 0,8408$. Pozostałe AESI (reakcje związane z wlewem, schorzenia o podłożu immunologicznym: niewydolność kory nadnerczy, cukrzyca, zapalenie jelita grubego, miastenia rzekomoporaźna i inne) wystąpiły u nie więcej niż 1% chorych w każdej z grup.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq z dnia 28 marca 2025 roku (*ChPL Tecentriq 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 5 039 pacjentów z różnymi rodzajami guzów, którym podawano atezolizumab dożylnie i 247 pacjentów z NDRP, którym podawano atezolizumab podskórnie. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (29,3%), zmniejszony apetyt (20,1%), wysypka (19,7%), nudności (18,8%), kaszel (18,2%), biegunka (18,1%), gorączka (17,9%), duszność (16,6%), bóle stawów (16,2%), świąd (13,3%), osłabienie (13%), ból pleców (12,2%), wymioty (11,7%), zakażenia układu moczowego (11,0%) i ból głowy (10,2%).

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

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

Stosowanie atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

zaawansowaną chorobą stosujących monoterapię. W badaniu nad stosowaniem w leczeniu adiuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną

W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (IMpower150) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego atezolizumab, bewacyzumab, paklitaksel i karboplatinę w porównaniu ze schematem obejmującym atezolizumab, paklitaksel i karboplatinę, w tym zdarzenia 3 i 4 stopnia (63,6% w porównaniu do 57,5%), zdarzenia 5 stopnia (6,1% w porównaniu do 2,5%), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla atezolizumabu (52,4% w porównaniu do 48,0%), a także zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania jakiegokolwiek leczenia w badaniu (33,8% w porównaniu do 13,3%). Nudności, biegunkę, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączkę, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie i białkomocz zgłaszano częściej (różnica $\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną. Innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym, jakie występowały częściej podczas stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, było krwawienie z nosa, krwioplucie i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, włącznie ze zdarzeniami zakończonymi zgonem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w tabeli poniżej dla atezolizumabu podawanego w monoterapii. Działania niepożądane, o których wiadomo, że mogą wystąpić po stosowaniu atezolizumabu lub chemioterapii podawanych oddzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi łącznie, nawet jeśli reakcji tych nie odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

W tabeli poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane w trakcie monoterapii atezolizumabem.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 34. Działania niepożądane u pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (*ChPL Tecentriq 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego ^a	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość ^b	Często
	Limfohistiocytoza hemofagocytarna	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja związana z wlewem ^c	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy ^d , nadczynność tarczycy ^e	Często
	Cukrzyca ^f , niedoczynność nadnerczy ^g , zapalenie przysadki mózgowej ^h	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często
	Hipokaliemia ⁱ , hiponatremia ^p , hiperglikemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zespół Guillaina-Barrégo ^j , zapalenie opon i mózgu ^j	Niezbyt często
	Zespół miasteniczny ^k , porażenie nerwu twarzowego, zapalenie rdzenia kręgowego	Rzadko
Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka	Rzadko
Zaburzenia serca	Choroby osierdzia ^{ad}	Często
	Zapalenie mięśnia sercowego ^l	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Bardzo często
	Zapalenie płuc ^m , niedotlenienie narządów i tkanek ⁿ , zapalenie nosogardzieli ^{ab}	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka ^a	Bardzo często
	Zapalenie jelita grubego, ból brzucha, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła ^p , suchość w jamie ustnej	Często
	Zapalenie trzustki ^q	Niezbyt często
	Celiakia	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby ^r	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^s , świąd	Bardzo często
	Suchość skóry ^{ae}	Często
	Ciężkie niepożądane reakcje skórne ^z , łuszczyca ^{ac} , zmiany liszajowe ^{af}	Niezbyt często
	Pemfigoid	Rzadko

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców	Bardzo często
	Bóle mięśniowo-szkieletowe ^t	Często
	Zapalenie mięśni ^u	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
	Zapalenie nerek ^v	Niezbyt często
	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ^{aa}	Częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	Bardzo często
	Choroba grypopodobna, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{ab}	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Niezbyt często

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

^b W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości, zmniejszonej liczby płytek krwi.

^c W tym zgłoszenia przypadków reakcji związanej z wlewem, zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, anafilaksji.

^d W tym zgłoszenia przypadków dodatniego wyniku w kierunku przeciwciał przeciwciężarowych, autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej FT3 i FT4 (ang. *euthyroid sick syndrome*), wola, niedoczynności tarczycy, niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym, obrzęku śluzowego, pierwotnej niedoczynności tarczycy, choroby tarczycy, zmniejszonego stężenia hormonów tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, wzrostu stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny, bezobjawowego zapalenia tarczycy.

^e W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynnej, wytrzeszczu.

^f W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej.

^g W tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy, zmniejszonego stężenia kortykotropiny, niedoboru glukokortykoidów, pierwotnej niedoczynności nadnerczy, wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

^h W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej, niedoczynności przysadki mózgowej, wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, zaburzenia regulacji termicznej.

ⁱ W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo, wstępującego porażenia wiotkiego, polineuropatii demielinizacyjnej.

^j W tym przypadki zapalenia mózgu, autoimmunologicznego zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgoworodzeniowych, aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu.

^k W tym przypadki miastenii (ang. *myasthenia gravis*).

^l W tym zgłoszenia zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśnia sercowego o podłożu autoimmunologicznym i zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym.

^m W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, choroby śródmiąższowej płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych, zagęszczenia o typie matowej szyby, zwłóknienia płuc, toksyczności płucnej, popromiennego zapalenia płuc.

ⁿ W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego, przyspieszonej motoryki przewodu pokarmowego.

^o W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwienego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zapalenia błony śluzowej jelita grubego wyłączonego z pasaży jelitowego, eozynofilowego zapalenia okrężnicy, zapalenia jelit o podłożu immunologicznym.

^p W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła.

^q W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy.

^r W tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, rozpadu komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, toksycznych działań na wątrobę, zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzeń czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, stłuszczenia wątroby, zmian w wątrobie, uszkodzenia wątroby, krwotoku z żyłaków przełyku, żyłaków przełyku, samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej.

^s W tym zgłoszenia przypadków trądziku, pęcherzy, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia powiek, wysypki powiek, utrwalonej wysypki, zapalenia mieszków

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- włosowych, czyraków, zapalenia skóry dłoni, zapalenia skóry o podłożu immunologicznym, pęcherzy wargowych, pęcherzy jamy ustnej wypełnionych krwią, zespołu erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej, pemfigoidu, wysypki, wysypki rumieniowej,
- ^t wysypki plamkowej, wysypki plamkowo-grudkowej, wysypki odropodobnej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-krostkowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, zapalenia skóry moszny, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczenia się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, wysypki w miejscu dostępu naczyniowego.
- ^u W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości.
- ^v W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rhabdomyolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórnomięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu, miopatii, zapalenia wielomięśniowego.
- ^w W tym zgłoszenia przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek o podłożu autoimmunologicznym, zapalenia nerek w przebiegu płamicy Schönleina-Henocha, glomerulopatii paranowotworowej, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek.
- ^x W tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi, zmniejszenia ciśnienia parcjalego tlenu.
- ^y W tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi.
- ^z W tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem.
- ^{aa} W tym zgłoszenia pęcherzowego zapalenia skóry, wysypki złuszczonej, rumienia wielopostaciowego, złuszczonego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry, toksycznych zmian skórnych, zespołu Stevensa-Johnsona, reakcji na lek przebiegających z eozynofilią i objawami systemowymi, toksycznej nekrolyzy naskórka, zapalenia naczyń skórnych.
- ^{ab} W tym zgłoszenia niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego i zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym.
- ^{ac} W tym zgłoszenia zapalenia nosogardzieli, przekrwienia błony śluzowej nosa i wycieku wydzieliny z nosa.
- ^{ad} W tym zgłoszenia łuszczycy, łuszczycopodobnego zapalenia skóry.
- ^{ae} W tym zgłoszenia zapalenia osierdzia, wysięku osierdziowego, tamponady serca i zaciskającego zapalenia osierdzia.
- ^{af} W tym zgłoszenia suchości skóry, nadmiernego rogowacenia skóry.
- ^{ag} W tym zgłoszenia rogowacenia liszajowego, liszaja twardzinowego i liszaja płaskiego
- ^{ah} Uwaga: dotyczy wyłącznie postaci podskórnej leku. Zgłoszone w badaniu poza zbiorczym zestawieniem danych (związane z podaniem podskórnym). Częstość jest oparta o ekspozycję na produkt leczniczy Tecentriq® roztwór do wstrzykiwań w badaniu IMscin001 oraz IMscin002 i obejmuje zgłoszenia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bólu w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia i wysypki w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 3,0% (151/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U tych pacjentów odnotowano trzy przypadki zgonów. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,7 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,7 miesiąca (zakres: 0 dni do 27,8+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 41 (0,8%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,8% (92/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,7% (88/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Trzech z 88 pacjentów zmarło. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 0 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0 dni do 52,1+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerywania leczenia atezolizumabem u 46 (0,9%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 2,6% (130/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (62/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,5 miesiąca (zakres: 15 dni do 36,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 3 dni do 50,2+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerywania leczenia atezolizumabem u 24 (0,5%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,6% (30/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 8,5% (427/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,2 miesiąca (zakres 0 dni do 38,5 miesiąca). Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 17,4% (86/495) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii w leczeniu adiuwantowym NDRP. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,0 miesiące (zakres: 22 dni do 11,8 miesiąca).

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 2,4% (121/5 039) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,7 miesiąca (zakres: 0 dni do 24,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 6,5% (32/495) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii w leczeniu adiuwantowym NDRP. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 1 dzień do 9,9 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,5% (25/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 6,2 miesiąca (zakres: 3 dni do 21,4 miesięcy). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,4% (20/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,2% (9/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 21 dni do 13,7 miesiąca). Sześciu (0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów, a leczenie atezolizumabem zakończono u 1 (<0,1%) pacjenta.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 1,4% (15/1 093) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z paklitakselem, a następnie atezolizumab, doksorubicynę lub epirubicynę o podwyższonej gęstości dawki oraz cyklofosfamid. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,8 miesiąca (zakres: 2,4 do 10,7 miesiąca). Jedenastu pacjentów (1,0%) wymagało zastosowania kortykosteroidów. Leczenie atezolizumabem zakończono u 7 (0,6%) pacjentów.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,8 % (3/393) pacjentów otrzymujących atezolizumab z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 5,0 do 8,8 miesiąca). Dwóch pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

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

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,6% (30/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u <0,1% (3/5 039) pacjentów. Czterech (<0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

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

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (22/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 15 dni (zakres: 0 dni do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 24 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (12/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab i ośmiu (0,2%) pacjentów zakończyło leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (6/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 18 dni do 24,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (3/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Porażenie nerwu twarzowego (niedowład twarzy) o podłożu immunologicznym

Niedowład twarzy wystąpił u <0,1% (1/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 29 dni. Czas trwania objawów wyniósł 1,1 miesiąca. Zdarzenie nie wymagało zastosowania kortykosteroidów ani nie prowadziło do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie rdzenia kręgowego wystąpiło u <0,1% (1/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 3 dni. Zdarzenie wymagało zastosowania kortykosteroidów, jednak nie prowadziło do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (2/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii (w tym 1 przypadek miał charakter śmiertelny). Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 1,2 miesiąca do 4 miesięcy).

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (40/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5 miesięcy (zakres: 0 dni do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 24 dni (zakres: 3 dni do 40,4+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (8/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (5/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 5 pacjentów otrzymujących leczenie adiuwantowe NDRP u jednego wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,7 miesiąca (zakres 1,5 do 4,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 14 dni (zakres 12 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Trzech (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (11/5 039) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 ($\leq 0,1\%$) pacjentów. Pięciu (0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,6% (32/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 12 dni do 11,5 miesięcy). Mediana czasu trwania wyniosła 3,2 miesiąca (zakres 9 dni do 51,1+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Dziesięciu (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,6% (30/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 30 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 4,8 miesiąca (zakres 3 dni do 15,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,4 miesiąca (zakres 1 dzień do 37,5+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). SCARs doprowadziły do przerwania stosowania atezolizumabu u 3 ($< 0,1\%$) pacjentów. SCARs wymagające użycia systemowych kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (9/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby osierdzia o podłożu immunologicznym

Choroby osierdzia wystąpiły u 1% (49/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 6 dni do 17,5 miesiąca). Mediana czasu trwania objawów wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 0 dni do 51,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). U 3 ($< 0,1\%$) pacjentów choroby osierdzia prowadziły do zakończenia leczenia produktem leczniczym Tecentriq. Choroby osierdzia wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (7/5 039) pacjentów.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki wystąpienia następującego działania niepożądanego, które może również wystąpić podczas leczenia atezolizumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Immunogenność

Postać do podawania dożylnego

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

W danych zbiorczych obejmujących pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (N=3 460) oraz w terapii skojarzonej (N=2 285) odnotowano następujące odsetki zdarzeń niepożądanych (AE) odpowiednio w populacji pacjentów z ADA w porównaniu z populacją pacjentów bez ADA: AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 46,2% w por. z 39,4%, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): 39,6% w por. z 33,3%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 8,5% w por. z 7,8% (w przypadku monoterapii); AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 63,9% w por. z 60,9%, SAE: 43,9% w por. z 35,6%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 22,8% w por. z 18,4% (w przypadku leczenia skojarzonego). Dostępne dane nie pozwalają jednak na sformułowanie pewnych wniosków na temat możliwych wzorców występowania działań niepożądanych.

Postać do podawania podskórnego

W badaniu IMscin001 częstość występowania przeciwciał przeciwleukowych (ADA) wywołanych leczeniem produktem leczniczym Tecentriq w postaci do podawania podskórnego i postaci do podawania dożylnego była porównywalna (odpowiednio 19,5% [43/221] i 13,9% [15/108]) po upływie mediany

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

czasu leczenia wynoszącej 2,8 miesiąca. Częstość występowania przeciwciał przeciw rHuPH20 u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Tecentriq w postaci do podawania podskórnego wynosiła 5,4% (12/224). Znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał przeciw rHuPH20 po leczeniu produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań nie jest znane.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku <65, 65-74 i 75-84 lata, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Dane dla pacjentów w wieku ≥85 lat są zbyt ograniczone, aby móc sformułować miarodajne wnioski dla tej populacji.

W badaniu IMpower150 wiek ≥65 lat wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem.

W badaniach IMpower150, IMpower133 oraz IMpower110 dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat były zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski. W badaniu IPSOS dotyczącym leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, nie stwierdzono ogólnych różnic w profilu bezpieczeństwa między grupami wiekowymi pacjentów.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecentriq® (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych znaleziono informacje odnośnie bezpieczeństwa stosowanej interwencji z roku 2021. W komunikacie do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dnia 23 marca 2021 r. poinformowano o ryzyku wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs, z ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, z ang. *Stevens Johnson syndrome*) oraz toksycznej nekrozy naskórka (TEN, z ang. *toxic epidermal necrolysis*). Zaznaczono, że należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzewanych ciężkich reakcji skórnych oraz wykluczyć inne przyczyny. W przypadku podejrzenia SCAR należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq i skierować pacjenta do specjalisty w celu diagnostyki i leczenia. W przypadku potwierdzonego przypadku SJS lub TEN oraz jakiegokolwiek wysypki lub SCAR 4. stopnia należy na stałe odstawić leczenie produktem leczniczym Tecentriq. Zalecono, aby zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu SCAR po zastosowaniu innych immunostymulujących leków przeciwnowotworowych (URPL 2021).

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Tecentriq w monoterapii, w dowolnym wskazaniu (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) są: zmęczenie, spadek apetytu, nudności, wymioty, kaszel, duszność, biegunka, wysypka, gorączka, ból głowy, ból pleców i stawów, osłabienie, świąd i

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

zakażenie dróg moczowych. Dodatkowo, przy podskórnym stosowaniu atezolizumabu, nawet u 1 na 10 osób mogą wystąpić reakcje w miejscu wkłucia (EMA 2025). Na stronie EMA dostępny był również, odnaleziony już na stronie URPL i opisany powyżej, komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (EMA 2021). Należy zauważyć, że w Unii Europejskiej produkt Tecentriq został dopuszczony do stosowania w poszukiwanym wskazaniu (w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na pochodnych platyny) dopiero w 2024 roku (KE 26/08/2024). Wcześniej dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa atezolizumabu uzyskano w trakcie jego stosowania w innych zarejestrowanych wskazaniach obejmujących różne etapy leczenia NDRP i innych nowotworów złośliwych. Wskazania do stosowania leku Tecentriq w monoterapii w leczeniu pacjentów z NDRP obejmują: leczenie pierwszego rzutu dorosłych chorych z chorobą przerzutową, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC), bez mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK* oraz leczenie dorosłych chorych z chorobą w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym, po wcześniejszej chemioterapii (pacjenci z NDRP z mutacją *EGFR* lub *ALK*-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie). Atezolizumab w leczeniu zaawansowanego NDRP może być również stosowany w skojarzeniu z innymi lekami (bewacyzumab, paklitaksel, karboplatyna), a pozostałe wskazania do jego stosowania dotyczące leczenia NDRP we wczesnym stadium oraz leczenia zaawansowanego raka urotelialnego, drobnokomórkowego raka płuca, potrójnie ujemnego raka piersi i raka wątrobowokomórkowego (ChPL Tecentriq 2025).

Przejrzano sprawozdania ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2025 dostępne na stronie EMA, poszukując komunikatów odnośnie bezpieczeństwa atezolizumabu. Odnaleziono sprawozdanie ze spotkania z lutego 2018 r. informujące o zaktualizowaniu ChPL oraz RMP o ostrzeżenie o zapaleniu mięśnia sercowego oraz o uwzględnieniu niedokrwistości hemolitycznej jako istotne potencjalne ryzyko w RMP (PRAC 2018). W sprawozdaniu ze spotkania ze stycznia 2019 r. informowano o zgłoszeniu nowego sygnału dot. bezpieczeństwa produktu Tecentriq – reakcji anafilaktycznej (PRAC 2019). Z kolei, w sprawozdaniu ze spotkania komisji mającego miejsce w maju 2019 r. podano informację o zaktualizowaniu ChPL o ostrzeżenie dot. ryzyka zapalenia mięśni o podłożu immunologicznym (PRAC 2019a). Odnaleziono również informację z września 2019 r. o zgłoszeniu nowego sygnału bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (atezolizumab, awelumab, cemiplimab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab) – występowania nowych przypadków zachorowania na gruźlicę lub reaktywacji latentnej gruźlicy (PRAC 2019b), w związku z tym

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

sygnałem, zalecono odpowiednią aktualizację ChPL (*PRAC 2020, PRAC 2020a*). Ponadto, odnaleziono informację ze spotkania z października 2020 na temat przypadków zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym oraz eozynofilowego zapalenia powięzi, odnotowanych podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (atezolizumab, awelumab, cemiplimab, durwalumab, ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab). Uznano, że występowanie eozynofilowego zapalenia powięzi podczas terapii inhibitorami punktów kontrolnych dotyczyło pojedynczych przypadków zdarzeń i nie jest wymagane podjęcie dalszych działań (*PRAC 2020b*). Zalecono jednak zaktualizowanie ChPL dla inhibitorów punktów kontrolnych o informację o ryzyku występowania niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego (*PRAC 2021, PRAC 2021a*). W 2021 roku zarejestrowano nowe sygnały bezpieczeństwa, dotyczące leczenia atezolizumabem – stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*PRAC 2021a*) oraz zapalenie nerwu wzrokowego (*PRAC 2021b*). Ostatecznie stwierdzono, że brakuje wystarczających dowodów pozwalających na stwierdzenie związku pomiędzy przypadkami zapalenia nerwu wzrokowego a leczeniem atezolizumabem i niewskazane jest podejmowanie żadnych działań ponad rutynowe monitorowanie bezpieczeństwa (*PRAC 2022*). W sprawozdaniu ze spotkania komisji ze stycznia 2023 poinformowano o zaktualizowaniu ChPL oraz RMP dla Tecentriq o ostrzeżenie dotyczące chorób osierdzia, występujących „często” podczas monoterapii atezolizumabem oraz „niezbyt często” przy stosowaniu leku w skojarzeniu z innymi terapiami (*PRAC 2023*). Kolejne aktualizacje ChPL dotyczące bezpieczeństwa atezolizumabu uwzględniły ryzyko występowania zapalenia rdzenia kręgowego i porażenia nerwu twarzowego o podłożu immunologicznym (występujących „rzadko”) oraz suchości w jamie ustnej (występującej „często”) (*PRAC 2023a*). W sprawozdaniu ze spotkania komisji z lutego 2024 r. odnaleziono informacje na temat sygnałów dot. celiakii i niewydolności trzustki odnotowanych podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (*PRAC 2024*). Z tego względu zalecono aktualizację ChPL dla klasy ICLs – uwzględnienie ostrzeżeń dotyczących ryzyka występowania celiakii i zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. W przypadku atezolizumabu, podstawą do takiej decyzji było zaobserwowanie przypadków celiakii podczas stosowania produktu Tecentriq i innych ICLs oraz zdarzenia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki występujące u chorych stosujących inne inhibitory punktów kontrolnych (brak zdarzeń odnotowanych podczas stosowania atezolizumabu, opatrzone jako „częstość nieznana”) (*PRAC 2024a*). W sprawozdaniu ze spotkania komisji w lipcu 2024 r. odnaleziono informację o nowym sygnale dot. bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych (atezolizumab, awelumab, cemiplimab, dostarlimab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, retifanlimab, tislelizumab, tremelimumab) – mikroangiopatii zakrzepowej (*PRAC 2024b*). W wyniku wykonanej analizy, uznano jednak, że nie ma wystarczających dowodów, aby stwierdzić związek pomiędzy obserwowanymi przypadkami mikroangiopatii

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

zakrzepowej a leczeniem ICLs i nie ma konieczności aktualizacji dokumentacji dotyczącej inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (PRAC 2025). W październiku 2024 roku odnotowano również zgłoszenie dotyczące przypadków twardziny układowej i ograniczonej, obserwowanych podczas stosowania durwalumabu i zalecono przeprowadzenie szczegółowej analizy w tym zakresie dla klasy inhibitorów punktów kontrolnych (PRAC 2024c). Do dnia niniejszego wyszukiwania, nie opublikowano wyników zleconej oceny (PRAC 2025a). W sprawozdaniach ze spotkań komisji PRAC, przedstawiano również podsumowanie wyników okresowo prowadzonej aktualizacji danych dotyczących bezpieczeństwa produktu Tecentriq (procedura PSUSA, *Periodic Safety Assessment Report Single Assessment*). W latach 2018-2025, corocznie uznawano, że dla atezolizumabu stosowanego we wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny. Zalecano aktualizowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego w momencie poznawania nowych danych dotyczących bezpieczeństwa leku oraz przedstawiano na jakich aspektach należy się skupić w kolejnej analizie (PRAC 2018a, PRAC 2019c, PRAC 2020c, PRAC 2021c, PRAC 2022a, PRAC 2023b, PRAC 2025).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA znalazły się informacje o najczęstszych (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tecentriq w monoterapii: zmęczenie/astenia, spadek apetytu, nudności, kaszel i duszność. W sekcji *Warnings and precautions* odniesiono się do występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, reakcji związanych z wlewem, powikłań allo-genicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego i toksyczności dla zarodka i płodu. Należy zaznaczyć, że w USA wskazania do stosowania atezolizumabu nie dotyczą leczenia pierwszej linii zaawansowanego NDRP pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Rejestracja atezolizumabu obejmuje stosowanie leku w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami na różnych etapach leczenia NDRP (w tym w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 na komórkach guza), a także drobnokomórkowego raka płuca, czerniaka, raka wątrobowokomórkowego i mięsaka pęcherzykowego (FDA 2024).

Na stronie FDA odnaleziono następujące komunikaty dot. bezpieczeństwa produktu Tecentriq oraz innych inhibitorów punktów kontrolnych:

- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od kwietnia do czerwca 2018:
 - niewydolność serca – na podstawie dostępnych informacji podjęto decyzję o braku konieczności podejmowania działań,

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- zespół uwalniania cytokin (efekt odnotowano dla klasy leków) – odpowiednio zaktualizowano informację dołączoną do produktu dołączającej ostrzeżenie o ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej;
- zachorowanie na gruźlicę – brak konieczności podejmowania działań,
- zapalenie nerek o podłożu immunologicznym – zaktualizowano w odpowiedni sposób część informacji dołączonej do produktu dot. ostrzeżeń i środków;
- zespół Stevensa-Johnsona – zaktualizowano informację dołączoną do produktu (*FDA 2022*);
- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od stycznia do marca 2019: przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego – informacja dołączona do produktu została zaktualizowana w odpowiedni sposób (stan aktualny na 16.09.2024) (*FDA 2019*);
- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od stycznia do marca 2021: skleroderma, stwardniające zapalenie dróg żółciowych – w obu przypadkach: ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań (stan na 31.07.2021) (*FDA 2021*);
- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od lipca do września 2021: zespół lizy guza – ocena FDA pod kątem podjęcia działań (stan aktualny na 11.01.2022) (*FDA 2021a*).
- Komunikat o zdarzeniach zgłoszonych do FAERS od kwietnia do czerwca 2022: rogowiak kolczystokomórkowy – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań (stan aktualny na 22.02.2023) (*FDA 2022a*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 10824 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Tecentriq (stan na 04 maja 2025 r.). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 2329$; 21,5%), zaburzenia żołądka i jelit ($n = 1634$; 15,1%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ($n = 1567$; 14,5%), badania diagnostyczne ($n = 1258$; 11,6%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego ($n = 1213$; 11,2%) (*EudraVigilance 2025*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 29178 działaniach niepożądanych u chorych stosujących atezolizumab (produkt Tecentriq) (stan na 04 maja 2025 roku). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń = 9168; 18% wszystkich zdarzeń),

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

zaburzenia żołądka i jelit (liczba zdarzeń = 4608; 9% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń = 3933; 8% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (liczba zdarzeń = 3519; 7% wszystkich zdarzeń), badania diagnostyczne (liczba zdarzeń = 3285; 6% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2025*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 marca 2025 roku) odnotowano łącznie 30557 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 29099 (95,2%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 7625 (25,0%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu atezolizumabu należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 10003; 32,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 5769; 18,9%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 4636; 15,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 4436; 14,5%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 3758; 12,3%) (*FAERS 2025*).

Data ostatniego dostępu: 08 maja 2025 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających atezolizumab w monoterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Poszukiwano badań celowanych na populację docelową, jednak, na tym etapie, w przypadku badań obserwacyjnych dopuszczano próby, w których oceniano lek stosowany w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP u chorych niekwalifikujących się do platyn oraz w innych zarejestrowanych wskazaniach. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania na stronie *clinicaltrials.gov* wpisano zapytanie: „NSCLC OR „Non-Small Cell Lung Cancer” | atezolizumab OR tecentriq”, a na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę: „(NSCLC OR „Non-Small Cell Lung Cancer”) AND (atezolizumab OR tecentriq)”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 8 maja 2025 r. i otrzymano 190 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 60 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie uwzględniono 7 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Badania w toku oceniające oceniających atezolizumab w monoterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05418660	Observational Retro-prospective Study on Programmed Cell Death 1/ Programmed Cell Death Ligand1 (PD1/PDL1) Inhibitors Treatment Duration in Patients With Non Small Cell Lung Carcinoma	Metodyka: wieloośrodkowe, retrospektywne/prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab) u pacjentów z NDRP	Data rozpoczęcia: 19.05.2022 Data zakończenia: 30.11.2024 Liczba uczestników: 300 Sponsor: Uniwersytet w Mediolanie-Bicocca Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04465942	Immunotherapy in Lung Cancer: Which Treatment After Immunotherapy Cessation: A Prospective Registry From the European Lung Cancer Working Party	Metodyka: prospektywne badanie kohortowe Cel: ocena efektów stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP w stadium IV, z uwzględnieniem przeżycia chorych oraz terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia	Data rozpoczęcia: 26.06.2020 Data zakończenia: czerwiec 2025 (zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego: czerwiec 2024) Liczba uczestników: 300 Sponsor: <i>European Lung Cancer Working Party</i> Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04107168	An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy	Metodyka: prospektywne badanie kohortowe Cel: ocena znaczenia mikrobiomu przewodu pokarmowego jako wskaźnika skuteczności i toksyczności ICIs stosowanych w leczeniu wybranych zaawansowanych nowotworów złośliwych (czerniak, rak nerkowokomórkowy, NDRP)	Data rozpoczęcia: 08.07.2020 Data zakończenia: 08.07.2025 (zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego: 08.07.2024) Liczba uczestników: 1800 Sponsor: <i>CCTU- Cancer Theme</i> Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT03782207	A Non-Interventional, Multi-center, Multiple Cohort Study Investigating the Outcomes and Safety of Atezolizumab Under Real-World Conditions in Patients Treated in Routine Clinical Practice	Metodyka: wieloośrodkowe, wielokohortowe, prospektywne badanie kohortowe Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej, na różnych etapach leczenia zaawansowanego raka urotelialnego, NDRP, DRP i raka wątrobowokomórkowego	Data rozpoczęcia: 07.02.2019 Data zakończenia: 31.07.2026 Liczba uczestników: 2756 Sponsor: <i>Hoffmann-La Roche</i> Badanie w toku, nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT03232593	Post-Marketing Surveillance of Tecentriq in MFDS-Approved Indication(s)	Metodyka: prospektywne, wieloośrodkowe badanie IV fazy Cel: postmarketingowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności atezolizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej w Korei, w zarejestrowanych wskazaniach, obejmujących raka urotelialnego, NDRP, DRP, raka piersi i raka wątrobowokomórkowego	Data rozpoczęcia: 29.11.2017 Data zakończenia: 12.08.2022 Liczba uczestników: 1758 Sponsor: <i>Hoffmann-La Roche</i> Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
2016-005189-75	An open-label, multicenter extension and long-term observational study in patients previously enrolled in a Genentech- and/or F. Hoffmann La	Metodyka: otwarte, wieloośrodkowe, długoterminowe badanie obserwacyjne Cel: zapewnienie dalszego dostępu do terapii atezolizumabem (lub komparatorem)	Data rozpoczęcia: 28.06.2017 (data zarejestrowania badania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i>) Data zakończenia: bd.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Roche Ltd-sponsored Atezolizumab Study	pacjentom, którzy brali udział w ocenianych atezolizumab badaniach sponsorowanych przez <i>Genentech</i> i/lub <i>F. Hoffmann La Roche</i>	Liczba uczestników: 556 Sponsor: <i>F. Hoffmann-La Roche Ltd</i> Badanie w toku
2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B)	Metodyka: otwarte, wielo- środkowe, długoterminowe badanie obserwacyjne Cel: zapewnienie dalszego do- stępu do terapii atezolizuma- bem (lub komparatorem) pa- cjentom, którzy brali udział w ocenianych atezolizumab ba- daniach sponsorowanych przez <i>Genentech</i> i/lub <i>F. Hoffmann La Roche</i>	Data rozpoczęcia: 26.12.2018 (data zarejestrowania badania w bazie <i>clinicaltrialsregi-ster.eu</i>) Data zakończenia: bd. Liczba uczestników: 1000 Sponsor: <i>F. Hoffmann-La Roche Ltd</i> Badanie w toku

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

9 Wyniki

W wyniku wyszukiwania systematycznego, do analizy klinicznej włączono 1 publikację pełnotekstową (Lee 2023) i 3 pozycje dodatkowe (doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOS 2025), opisujące jedno badanie kliniczne – próbę IPSOS. Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

Atezolizumab w monoterapii vs standardowa chemioterapia jednolekowa – badanie RCT IPSOS

Badanie IPSOS to randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające atezolizumab w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, w porównaniu do standardowej chemioterapii jednolekowej (monoterapia gemcytabiną lub winorelbina).

Badanie IPSOS to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie było możliwości zastosowania terapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, według oceny badacza. Zgodnie z protokołem, badacz powinien uznać, że pacjent jest nieodpowiednim kandydatem do takiego leczenia, ze względu na zły stan sprawności (ECOG PS 2-3), lub w przypadku pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG w wieku ≥ 70 lat, ze względu na stwierdzenie istotnej choroby współistniejącej lub występowanie przeciwwskazań do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. Na potrzeby procedury rejestracyjnej EMA, dotyczącej rozszerzania wskazań do stosowania atezolizumabu o poszukiwaną populację, z populacji ogólnej badania IPSOS wyróżniono podgrupę wyodrębnioną przy zastosowaniu uzgodnionych i zaakceptowanych przez EMA kryteriów dotyczących niemożności zastosowania terapii opartej na pochodnych platyny, które powinny być możliwe do odtworzenia w praktyce klinicznej: wiek >80 lat i/lub ECOG PS 3; i/lub ECOG PS 2 + określone choroby współistniejące, i/lub wiek ≥ 70 lat + określone choroby współistniejące. Podgrupa wyłoniona w opisywany powyżej sposób opisywana jako: „subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA” obejmowała 89% populacji ogólnej badania (405 z 453 pacjentów). Analizy prowadzone dla tak zdefiniowanej grupy chorych, miały charakter eksploracyjny. Należy założyć, że w ramach polskiej praktyki klinicznej i leczenia w programie lekowym określenie przez lekarzy kryteriów przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny będzie zgodne z rejestracją zapisaną w ChPL.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

W populacji ITT, zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 75,0 lat. W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA mediana wieku była równa 75,5 lat dla grupy ATEZO oraz 76,0 lat dla grupy CHT. Większość włączonych pacjentów stanowiły osoby ze stanem sprawności równym 2 wg ECOG; w populacji ITT było to 75% chorych w grupie ATEZO i 77% pacjentów w grupie CHT, a w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA odpowiednio: 72,8% vs 74,5%. Odsetki pacjentów ze stanem sprawności ocenionym na 3 według ECOG wyniosły w populacji ITT 6% dla grupy ATEZO vs 11% dla grupy CHT, w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA było to kolejno: 6,7% vs 11,7%. Pozostali włączeni chorzy to osoby wieku ≥ 70 lat i stanem sprawności ECOG PS 0 lub 1, którzy zostali zakwalifikowani do badania ze względu na obecność istotnej choroby współistniejącej lub przeciwwskazań do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. U większości pacjentów włączonych do populacji ITT nie stwierdzono przerzutów do mózgu (90% w grupie ATEZO vs 91% w grupie CHT) lub do wątroby (85% vs 83%). W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA przerzuty do mózgu lub wątroby były nieobecne u kolejno, 93,3% vs 93,4% oraz 86,6% vs 83,9% pacjentów. W populacji ITT mediana liczby chorób współistniejących przypadających na jednego pacjenta wyniosła 6,0 dla grupy leczonej atezolizumabem oraz 5,0 dla grupy chemioterapii. Do najczęściej obserwowanych chorób współistniejących należały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia naczyniowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne pacjentów włączonych do populacji ITT i subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA były zbliżone. W obu analizowanych populacjach charakterystyki były w większości dobrze zbalansowane pomiędzy grupami ATEZO vs CHT (niewielkie różnice obserwowano jedynie dla pojedynczych parametrów).

Skuteczność kliniczna

Końcowa analiza skuteczności klinicznej, została wykonana przy dacie odcięcia danych 30 kwietnia 2022 r. Liczebność grup uwzględnionych w ocenie wyniosła:

- populacja ITT: 302 chorych z grupy ATEZO oraz 151 pacjentów z grupy CHT
- subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA: 268 chorych z grupy interwencji oraz 137 pacjentów z grupy kontrolnej.

Zarówno dla populacji ITT, jak i dla subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA mediana okresu obserwacji wyniosła 41,0 miesięcy.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Przeżycie całkowite (OS).

Populacja ITT. Do daty odcięcia danych, zgony odnotowano u 82,5% chorych w grupie ATEZO oraz u 86,1% pacjentów w grupie CHT. Mediana OS wyniosła 10,3 miesiąca w grupie interwencji i 9,2 miesiąca w grupie kontrolnej. Wśród pacjentów leczonych atezolizumabem obserwowano istotnie dłuższe przeżycie niż w grupie chemioterapii: **HR = 0,78 (95% CI: 0,63; 0,97), p=0,028**. Prawdopodobieństwo 6-, 12- lub 18-miesięcznego przeżycia w grupie interwencji było o kilka punktów procentowych wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (6-mies. OS: 64,0% vs 57,5%, 12-mies. OS: 43,7% vs 38,6%, 18-mies. OS: 31,4% vs 24,0%). W dłuższym okresie obserwacji, różnice na korzyść ocenianej interwencji nad komparatorem były wyraźniejsze – prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 24 miesiące oszacowano na 24,3% dla grupy ATEZO i 12,4% dla grupy CHT, a różnica 24-mies. OS pomiędzy grupami wyniosła 11,9 p.p. (95% CI: 4,4; 19,5).

Subpopulacja pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. Odsetki pacjentów ze zdarzeniem (zgon) były równe 83,2% dla grupy ATEZO i 87,6% dla grupy CHT, a mediany OS wyniosły odpowiednio: 10,3 miesiąca oraz 9,4 miesiąca. Przekładało się to na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w analizowanym okresie dla grupy interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej: **HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), p=0,041**.

Analiza wrażliwości. Wyniki analiz dodatkowych były zgodne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej dla populacji ITT i potwierdzały istotną przewagę leczenia atezolizumabem nad chemioterapią w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS).

Analiza w podgrupach. W analizie w podgrupach wyróżnionych w zależności od podtypu histologicznego raka płuca, obecności przerzutów do mózgu, ekspresji PD-L1 oraz ECOG w obrębie populacji ITT, wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów leczonych atezolizumabem lub chemioterapią przedstawiały się następująco:

- w podgrupie pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym: HR = 0,77 (95% CI: 0,58; 1,03),
- w podgrupie chorych z rakiem płaskonabłonkowym: HR = 0,80 (95% CI: 0,58; 1,12),
- w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu: HR = 0,85 (95% CI: 0,40; 1,80),
- w podgrupie chorych bez przerzutów do mózgu: HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,98).
- w podgrupie chorych z ECOG PS 0-1: HR = 0,64 (95% CI: 0,36; 1,13),
- w podgrupie chorych z ECOG PS 2: HR = 0,86 (95% CI: 0,67; 1,10),

- w podgrupie pacjentów z ECOG PS 3: HR = 0,74 (95% CI: 0,35; 1,57),
- w podgrupie chorych bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych według testu SP263 (TC <1%): HR = 0,81 (95% CI: 0,58; 1,11)
- w podgrupie pacjentów, u których komórki guza wykazują ekspresję PD-L1 według testu SP263 (TC ≥1%): HR = 0,84 (95% CI: 0,62; 1,15),
- w podgrupie chorych z niskim poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC 1-49%): HR = 0,84 (95% CI: 0,57; 1,22),
- w podgrupie chorych z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC ≥50%): HR = 0,87 (95% CI: 0,50; 1,52).

Ogółem, we wszystkich wskazanych podgrupach, w grupie ATEZO obserwowano spójnie niższe ryzyko zgonu niż w grupie CHT.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Populacja ITT. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej odsetek pacjentów ze zdarzeniem (progresja choroby lub zgon) był równy 91,4%. Mediana PFS wyniosła 4,2 miesiąca dla grupy ATEZO oraz 4,0 miesiąca dla grupy CHT. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ATEZO vs CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,07), p = 0,182. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez co najmniej 12 lub 24 miesiące było o kilka punktów procentowych wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. 12-miesięczne PFS wyniosło 20% dla grupy ATEZO i 14% dla grupy CHT, a 24-miesięczne PFS odpowiednio: 9% oraz 2%.

Subpopulacja pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. Zgon lub progresja choroby wystąpiły u 91,4% chorych włączonych do grupy interwencji oraz u 91,2% pacjentów w grupie kontrolnej. Mediana PFS była równa kolejno 4,7 miesiąca i 4,2 miesiąca. Przekładało się to na brak istotnych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR = 0,85 (95% CI: 0,68; 1,06), p = 0,151. Należy zaznaczyć, że zastosowanie PFS w ocenie terapii immunologicznych, w tym atezolizumabu, wiąże się z pewnymi ograniczeniami (nie uwzględnia w ocenie złożoności odpowiedzi immunologicznej). Mediana PFS często nie odzwierciedla długotrwałych korzyści ze stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, obejmujących wydłużenie przeżycia całkowitego, które mogą wystąpić pomimo początkowych oznak progresji.

Analiza w podgrupach: W ocenianych podgrupach, wyróżnionych w obrębie populacji ITT, odnotowano, że w grupie interwencji (ATEZO) ryzyko zgonu lub progresji choroby w analizowanym okresie było niższe lub zbliżone do ryzyka obserwowanego w grupie kontrolnej (CHT). W zdecydowanej większości analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie PFS.

Odpowiedź na leczenie.

Populacja ITT. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 17% chorych w grupie ATEZO (CR: 1%, PR: 16%), oraz u 8% pacjentów w grupie CHT (CR: 0%, PR: 8%). Różnica odsetków ORR pomiędzy obiema interwencjami (ATEZO vs CHT) wyniosła **8,9% (95% CI: 2,4; 15,5), p = 0,010** (obliczenia autorów badania), a prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, **RB = 2,13 (95% CI: 1,17; 3,86), p = 0,0135, RD = 0,09 (95% CI: 0,03; 0,15), NNT = 12, p = 0,0037** (obliczenia własne), co wskazywało na istotną statystycznie przewagę atezolizumabu nad chemioterapią. Przy uwzględnieniu poszczególnych składowych ORR, odnotowano istotną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do PR: **RB = 1,96 (95% CI: 1,07; 3,58), p = 0,0289, RD = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,14), NNT = 14, p = 0,0120**. Odpowiedź całkowita (CR) wystąpiła jedynie u kilku pacjentów w grupie interwencji i u żadnego chorego z grupy kontrolnej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie: **RB = 4,51 (95% CI: 0,24; 83,31), p = 0,3109, RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,03), p = 0,1130**. Zarówno w grupie ATEZO, jak i w grupie CHT, kontrolę choroby osiągnięto u ponad połowy pacjentów, w obu grupach odsetki DCR były zbliżone: 57,3% vs 56,3%, **RB = 1,02 (95% CI: 0,86; 1,21), p = 0,8411, RD = 0,01 (95% CI: -0,09; 0,11), p = 0,8406**.

Subpopulacja pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. Odsetki ORR wyniosły 18,3% w grupie interwencji (PR: 16,8%, CR: 1,5%) oraz 8,0% w grupie kontrolnej (PR: 8,0%, CR: 0,0%). Przekładało się to na istotną przewagę atezolizumabu nad chemioterapią w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego: różnica odsetków ORR była równa **10,3% (95% CI: 3,2; 17,3), p = 0,006** (obliczenia autorów badania), a w ocenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie uzyskano następujące wartości: **RB = 2,28 (95% CI: 1,22; 4,24), p = 0,0094, RD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,17), NNT = 10, p = 0,0020**. W ocenach uwzględniających poszczególne kategorie odpowiedzi odnotowano, że prawdopodobieństwo uzyskania PR było znamienne wyższe w grupie ATEZO niż w grupie CHT (**RB = 2,09 [95% CI: 1,12; 3,91], p = 0,0210, RD = 0,09 [95% CI: 0,02; 0,15], NNT = 12, p = 0,0071**), w przypadku CR nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami (**RB = 4,62 [95% CI: 0,25; 85,14], p = 0,3036, RD = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,03], p = 0,1102**).

Czas trwania odpowiedzi (DoR).

Populacja ITT. U 51 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie atezolizumabem, mediana DoR wyniosła 14,0 miesiąca, a wśród 12 chorych leczonych chemioterapią, z odpowiedzią na stosowaną terapię, mediana DoR była równa 7,8 miesiąca. Czas trwania odpowiedzi był istotnie dłuższy w grupie ATEZO niż w grupie CHT: **HR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,85), p = 0,014.**

Subpopulacja pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA. W analizie uwzględniono 49 chorych z grupy interwencji oraz 11 chorych z grupy kontrolnej, u których wystąpiła odpowiedź na stosowane leczenie. Mediana DoR była równa 14,5 miesiąca w grupie ATEZO oraz 8,2 miesiąca w grupie CHT, co przekładało się na znamienne statystycznie przewagę atezolizumabu nad chemioterapią w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego: **HR = 0,42 (95% CI: 0,19; 0,91), p = 0,024.**

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

Populacja ITT. Ocena HRQoL była prowadzona w oparciu o wyniki wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dodatkowego, QLQ-LC13. Wyjściowo, odpowiednie kwestionariusze zostały wypełnione przez 97% pacjentów w każdej z grup, a następnie te odsetki spadły, do 48. Tygodnia wynosząc: >70% chorych z grupy ATEZO oraz około 55% pacjentów z grupy CHT.

W ocenie HRQoL uwzględniono następujące parametry obliczane na podstawie wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13: średnia zmiana wyniku punktowego dla danej domeny obserwowana po 48 tygodniach leczenia, względem wartości wyjściowej oraz czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD), definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia danego parametru, utrzymującego się w 2 kolejnych ocenach, albo istotnie klinicznego pogorszenia, ze zgonem z dowolnej przyczyny, następującym w ciągu 6 lub 9 tygodni po wykonaniu ostatniej oceny (6 tygodni: do 48 tygodnia badania, 9 tygodni: po tym okresie).

Średnia zmiana wyniku punktowego, po 48 tygodniach, względem wartości wyjściowej; ocena według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

- Zarówno w grupie ATEZO, jak i w grupie CHT odnotowano pewną poprawę w zakresie ogólnej jakości życia i stanu zdrowia (GHS/QoL), średnia zmiana wyniku to kolejno: 6,44 pkt. i 4,86 pkt.
- W grupie interwencji odnotowano poprawę lub utrzymanie stanu wyjściowego dla większości domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne (średnia zmiana: 7,44 pkt.), funkcjonowanie

emocjonalne (5,04 pkt.), funkcjonowanie społeczne (1,89 pkt.) i pełnienie ról społecznych (4,92 pkt.), a niewielkie pogorszenie dotyczyło jedynie funkcjonowania poznawczego (-1,89 pkt.).

- W grupie kontrolnej odnotowano pogorszenie w zakresie większości domen opisujących funkcjonowanie chorego, w tym: pełnienia ról społecznych (średnia zmiana: -2,78 pkt.), funkcjonowania emocjonalnego (-3,47 pkt.), funkcjonowania poznawczego (-11,11 pkt.) i funkcjonowania społecznego (-5,56 pkt.), zaobserwowano również nieistotną klinicznie poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego (2,22 pkt.).
- W grupie ATEZO odnotowano poprawę w następujących objawów: zmęczenie (średnia zmiana: -6,72 pkt.), ból (-9,85 pkt.), duszność (-7,58 pkt.), bezsenność (-6,20 pkt.), spadek apetytu (-10,85 pkt.), zaparcia (-10,61 pkt.), w odniesieniu do pozostałych ocenianych objawów wystąpiła niewielka poprawę lub utrzymanie stanu wyjściowego.
- W grupie CHT odnotowano różnorodne zmiany w zakresie poszczególnych objawów: poprawę, pogorszenie lub utrzymywanie się na względnie stabilnym poziomie przez cały czas leczenia. Poprawa dotyczyła bólu (średnia zmiana: -11,11 pkt.) i duszności (-3,03 pkt.), a pogorszenie odnosiło się do bezsenności (2,78 pkt.), spadku apetytu (5,56 pkt.) czy zmęczenia (1,85 pkt.). Jednak, niejednokrotnie, w trakcie leczenia występowały wahania średnich wartości danego parametru, w zależności od momentu oceny i liczby pacjentów uwzględnionych w analizie i ocena końcowa nie zawsze dobrze odzwierciedlają zmiany zachodzące na wcześniejszych etapach leczenia.

Średnia zmiana wyniku punktowego, po 48 tygodniach, względem wartości wyjściowej; ocena według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

- W grupie interwencji, odnotowano zmniejszenie nasilenia większości ocenianych objawów, specyficznych dla raka płuca: kaszel (średnia zmiana: -15,91 pkt. [zmiana istotna klinicznie]), ból klatki piersiowej (-17,83 pkt. [zmiana istotna klinicznie]), duszność (-4,84 pkt.), ból w obrębie jamy ustnej i języka (-5,30 pkt.), dysfagia (-5,30 pkt.), ból w innych lokalizacjach (-4,65 pkt.), krwiotłucie (-3,79 pkt.) i ból ramienia i barku (-1,52 pkt.). Pewne pogorszenie zaobserwowano jedynie w przypadku neuropatii obwodowej i łysienia.
- W grupie chemioterapii odnotowano poprawę w zakresie bólu w innych lokalizacjach (średnia zmiana: -15,15 pkt.), bólu ramienia i barku (-6,06 pkt.), krwiotłucia (-5,56 pkt.) i bólu jamy ustnej i barku (-2,78 pkt.). Jednak, większość ocenianych objawów utrzymywała się na stabilnym poziomie (kaszel, dysfagia) lub odnotowano zwiększenie ich nasilenia (neuropatia obwodowa: 8,33 pkt., łysienie: 13,89 pkt., ból w klatce piersiowej: 3,03 pkt., duszność: 1,85 pkt.).

Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD); ocena według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w czasie do potwierdzonego pogorszenia w zakresie duszności (HR = 1,01 [95% CI: 0,57; 1,78], p=0,975) i zmęczenia (HR = 0,89 [95% CI: 0,55; 1,42], p=0,620).

Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD); ocena według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

- W grupie ATEZO zaobserwowano istotne wydłużenie czasu do potwierdzonego pogorszenia bólu w klatce piersiowej w porównaniu do grupy CHT, **HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,97), p=0,036**.
- W przypadku kaszlu, duszności i bólu barku lub ramienia, mediany TTCD dla danego objawu często były dłuższe w grupie leczonej atezolizumabem niż w grupie chemioterapii, jednak obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, kolejno: HR = 1,16 (95% CI: 0,60; 2,26), p=0,653, HR = 0,70 (95% CI: 0,45; 1,11), p=0,125 oraz HR = 0,75 (95% CI: 0,41; 1,39), p=0,362.
- W odniesieniu do złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie pogorszenia kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej, stwierdzono znamienne przewagę atezolizumabu nad chemioterapią w zakresie TTCD, **HR = 0,68 (95% CI: 0,46; 0,99), p=0,041**.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 300 chorych z grupy interwencji i 147 pacjentów z grupy kontrolnej, którzy otrzymali leczenie (ATEZO lub CHT). Do daty odcięcia danych, w grupie interwencji mediana czasu leczenia atezolizumabem wyniosła 3,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej mediana ekspozycji na chemioterapię była równa 2,3 miesiąca.

Ogólne kategorie AEs. Ryzyko występowania następujących kategorii AEs było istotnie niższe w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT):

- AEs ogółem: RR = 0,94 (95% CI: 0,90; 0,98), p = 0,0075, RD = -0,06 (95% CI: -0,10; -0,02), NNT = 18, p = 0,0071,
- TRAEs: RR = 0,71 (95% CI: 0,63; 0,81), p < 0,000, RD = -0,23 (95% CI: -0,32; -0,15), NNT = 5, p < 0,0001,
- TRAEs 3-4 stopnia: RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,69), p < 0,0001, RD = -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), NNT = 6, p = 0,0001,

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia lub modyfikacji dawkowania leku: RR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84), p = 0,0006, RD = -0,16 (-0,26; -0,07), NNT = 7, p = 0,0009.

Dla następujących kategorii AEs odnotowano istotnie wyższe ryzyko występowania zdarzenia w grupie interwencji (ATEZO) względem grupy kontrolnej (CHT):

- SAEs: RR = 1,35 (95% CI: 1,06; 1,72), p = 0,0163, RD = 0,13 (95% CI: 0,03; 0,22), NNH = 8, p = 0,0101,
- AESi: RR = 1,85 (95% CI: 1,27; 2,69), p = 0,0013, RD = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,24), NNH = 7, p = 0,0002.

Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie występowania następujących kategorii AEs:

- AEs 3-4 stopnia: RR = 0,94 (95% CI: 0,76; 1,16), p = 0,5511, RD = -0,03 (-0,13; 0,07), p = 0,5550,
- AEs 5 stopnia: RR = 1,32 (95% CI: 0,72; 2,42), p = 0,3696, RD = 0,03 (95% CI: -0,03; 0,09), p = 0,3445,
- TRAEs 1-2 stopnia: RR = 0,90 (95% CI: 0,71; 1,13), p = 0,3526; RD = -0,05 (95% CI: -0,14; 0,05), p = 0,3604,
- TRAEs 5 stopnia: RR = 0,37 (95% CI: 0,08; 1,62), p = 0,1861; RD = -0,02 (95% CI: -0,05; 0,01), p = 0,2384,
- SAEs związane z leczeniem: RR = 0,75 (95% CI: 0,46; 1,21), p = 0,2382, RD = -0,04 (95% CI: -0,11; 0,03), p = 0,2587.,
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: RR = 0,96 (95% CI: 0,58; 1,58), p = 0,8588, RD = -0,01 (95% CI: -0,07; 0,06), p = 0,8599.

Poszczególne TEAEs (bez względu na stopień nasilenia). W grupie interwencji najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (49,7%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (49,0%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (46,7%). Z kolei, w grupie kontrolnej najczęściej obserwowano zaburzenia żołądka i jelit (53,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (49,7%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (46,3%). Ryzyko występowania następujących kategorii zdarzeń było istotnie wyższe w grupie ATEZO niż w grupie CHT: zaburzenia żołądka i jelit (RR = 0,79 [95% CI: 0,65; 0,96], p = 0,0193; RD = -0,11 [95% CI: -0,21; -0,02]; NNH = 9, p = 0,0226) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (RR = 0,46 [95% CI: 0,35; 0,61], p < 0,0001; RD = -0,25 [95% CI: -0,34; -0,16],

NNH = 5, $p < 0,0001$). Istotnie statystycznie różnic na korzyść chemioterapii zaobserwowano w przypadku: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR = 1,39 [95% CI: 1,08; 1,77], $p = 0,0098$; RD = 0,14 [95% CI: 0,04; 0,23], NNT = 8, $p = 0,0053$), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (RR = 1,29 [95% CI: 1,01; 1,66], $p = 0,0406$; RD = 0,11 [95% CI: 0,01; 0,20], NNT = 10, $p = 0,0302$) oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania (RR = 1,38 [95% CI: 1,05; 1,82], $p = 0,0191$; RD = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,21], NNT = 9, $p = 0,0117$).

Ryzyko występowania następujących TEAEs było istotnie niższe w grupie interwencji (ATEZO) względem grupy kontrolnej (CHT):

- nudności: RR = 0,45 (95% CI: 0,29; 0,69), $p = 0,0003$, RD = -0,13 (95% CI: -0,21; -0,05), NNT = 8, $p = 0,0008$,
- wymioty: RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), $p = 0,0200$; RD = -0,07 (95% CI: -0,14; -0,01), NNT = 14, $p = 0,0312$,
- niedokrwistość: RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,69), $p < 0,0001$, RD = -0,17 (95% CI: -0,26; -0,08), NNT = 6, $p = 0,0001$,
- neutropenia: RR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,22), $p < 0,0001$, RD = -0,12 (95% CI: -0,18; -0,07), NNT = 9, $p < 0,0001$,
- zmniejszenie liczby neutrofilów: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,21), $p = 0,0005$; RD = -0,11 (95% CI: -0,16; -0,06), NNT = 9, $p < 0,0001$,
- zmniejszenie liczby leukocytów: RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,30), $p = 0,0004$; RD = -0,09 (95% CI: -0,14; -0,04), NNT = 12, $p = 0,0003$,
- leukopenia: RR = 0,18 (95% CI: 0,06; 0,55), $p = 0,0027$; RD = -0,06 (95% CI: -0,11; -0,02), NNT = 17 (10; 59), $p = 0,0067$.

Następujące TEAEs występowały znamienne częściej w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT):

- kaszel: RR = 2,22 (95% CI: 1,26; 3,92), $p = 0,0057$, RD = 0,11 (95% CI: 0,04; 0,17), NNH = 10, $p = 0,0010$;
- duszność: RR = 1,84 (95% CI: 1,10; 3,08), $p = 0,0206$, RD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16), NNH = 11, $p = 0,0083$,
- świąd: RR = 3,76 (95% CI: 1,15; 12,31), $p = 0,0288$; RD = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,09), NNH = 18, $p = 0,0035$,

- wysypka: RR = 2,94 (95% CI: 1,16; 7,42), p = 0,0225, RD = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,11), NNH = 16, p = 0,0039,
- niedoczynność tarczycy: RR = 19,18 (95% CI: 1,17; 315,41), p = 0,0387; RD = 0,06 (95% CI: 0,03; 0,09), NNH = 16, p < 0,0001.

Dla pozostałych analizowanych TEAEs dowolnego stopnia nasilenia (zmęczenie, spadek apetytu, biegunka, gorączka, zaparcia, ból stawów, astenia, ból pleców, ból głowy, zakażenie dróg moczowych, obrzęk obwodowy i zapalenie płuc wywołane przez drobnoustrojowe chorobotwórcze) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie ryzyka ich występowania.

TEAEs $\geq$ 3 stopnia nasilenia. W większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie ryzyka występowania ocenianego zdarzenia – dotyczy to: niedokrwistości, zatorowości płucnej, nadciśnienia, wysięku opłucnowego, limfopenii, leukopenii, duszności, zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustrojowe chorobotwórcze i hiponatremii.

Jedynie istotne statystycznie różnice dotyczyły następujących TEAEs, występujących znamienne rzadziej w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT):

- neutropenia: RR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,30), p = 0,0004, RD = -0,09 (95% CI: -0,14; -0,04), NNT = 12, p = 0,0003,
- zmniejszenie liczby leukocytów: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,57), p = 0,0190, RD = -0,05 (95% CI: -0,08; -0,01), NNT = 21, p = 0,0088,
- zmniejszenie liczby neutrofilów: RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,36), p = 0,0076, RD = 95% CI: -0,07 (95% CI: -0,12; -0,03), NNT = 14, p = 0,0007.

SAEs. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u $\geq$ 2% pacjentów włączonych do jednej z porównywanych grup (ATEZO vs CHT) należały: zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (11,0% vs 7,5%), sepsa (0,0% vs 2,7%), zapalenie dolnych dróg oddechowych (1,7% vs 2,7%), wysięk opłucnowy (3,0% vs 1,4%), gorączka neutropeniczna (0,0% vs 2,0%) i inne. Dla wszystkich ocenianych SAEs nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI). Zgodnie z oczekiwaniami, AESI występowały istotnie częściej w grupie interwencji (ATEZO) niż w grupie kontrolnej (CHT). Oprócz AESI ogółem dotyczyło to:

- AESI 1-2 stopnia: RR = 1,61 (95% CI: 1,07; 2,44), p = 0,0230, RD = 0,10 (95% CI: 0,02; 0,18), NNT = 10, p = 0,0117,
- AESI związanych z leczeniem: RR = 2,24 (95% CI: 1,42; 3,54), p = 0,0005, RD = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,24), NNT = 7, p < 0,0001,
- ciężkich (*serious*) AESI: RR = 4,90 (95% CI: 1,16; 20,68), p = 0,0305, RD = 0,05 (95% CI: 0,02; 0,09), NNH = 19, p = 0,0021,
- ciężkich (*serious*) AESI związanych z leczeniem: RR = 8,33 (95% CI: 1,12; 61,99), p = 0,0384; RD = 0,05 (95% CI: 0,02; 0,08), NNH = 21, p = 0,0009,
- AESI wymagających stosowania kortykosteroidów: RR = 2,38 (95% CI: 1,08; 5,24), p = 0,0313; RD = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,12), NNH = 16, p = 0,0096.

Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami (ATEZO vs CHT) w zakresie częstości występowania AESI 3-4 stopnia nasilenia, AESI 5 stopnia nasilenia, AESI związanych z leczeniem 3-4 stopnia, AESI związanych z leczeniem 5 stopnia, AESI prowadzących do zakończenia leczenia i AESI prowadzących do modyfikacji dawkowania lub czasowego przerwania leczenia.

Spośród poszczególnych AESI, w grupie interwencji (ATEZO) najczęściej obserwowano występowanie: wysypki o podłożu immunologicznym (15%), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (11%) i niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym (9%). Zarówno wysypka, jak i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym występowały znamienne częściej w grupie ATEZO niż w grupie CHT, kolejno: RR = 2,00 (95% CI: 1,07; 3,76), p = 0,0302, RD = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,13), NNH = 14, p = 0,0120 oraz RR = 13,23 (95% CI: 1,82; 96,41), p = 0,0108, RD = 0,08 (95% CI: 0,05; 0,12), NNH = 13, p < 0,0001. Ryzyko występowania zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, RR = 1,74 (95% CI: 0,85; 3,55), p = 0,1268, RD = 0,05 (95% CI: -0,01; 0,10), p = 0,0878.

Dla pozostałych AESI (reakcje związane z wlewem, schorzenia o podłożu immunologicznym: zapalenie płuc, nadczynność tarczycy, cukrzyca, zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki, niewydolność kory nadnerczy, miastenia rzekomoporaźna, zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie nerek) nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

10 Dyskusja

Pierwotny rak płuca jest nowotworem wywodzącym się z komórek nabłonkowych, najprawdopodobniej rozwija się on z komórki macierzystej, która ma zdolność do wielokierunkowego różnicowania, a pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca, ze względu na zawarte w dymie tytoniowym substancje rakotwórcze, jest palenie tytoniu. Istotne znaczenie w etiologii raka płuca przypisuje się również zanieczyszczeniu powietrza oraz obecności radonu w domach, mniejsze znaczenie mają czynniki genetyczne, narażenie na promieniowanie jonizujące oraz ekspozycja zawodowa na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne. Ze względu na starzenie się społeczeństwa oraz rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka raka płuca, takich jak palenie papierosów (tytoniu), rak płuca pozostaje jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i nadal stanowi główną przyczynę zgonów związanych z nowotworami: w 2022 roku odnotowano 20 726 nowych przypadków zachorowań na i 20 956 zgonów z powodu raka płuca. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca dotyczy ich postaci morfologicznej, warunkującej cechy biologiczne guza, przebieg klinicznych schorzenia oraz algorytm postępowania onkologicznego. W podstawowej, uproszczonej klasyfikacji nowotworów złośliwych płuc wyróżnia się raki niedrobnokomórkowe, raka drobnokomórkowego, rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca oraz nienabłonkowe nowotwory płuca. Szacuje się, że raki niedrobnokomórkowe odpowiadają za 80-85% przypadków rozpoznanych pierwotnych nowotworów płuca (*APD Tecentriq 2025, AWA Tagrisso 2021, KRN 2025, Jassem 2024, AOTMiT Keytruda 2019, AOTMiT Opdivo 2021*).

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Wskazuje się, że kluczowym czynnikiem prognostycznym jest początkowy stopień zaawansowania NDRP, a w zaawansowanym stadium, istotne są również stan sprawności pacjenta i utrata masy ciała. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2021 r. wskaźniki przeżyć 1- i 5-letnich wynosiły kolejno 67% i 33% dla raka płuca w stadium lokoregionalnym oraz 31% i 5% dla stadium przerzutowego. Dodatkowo, u pacjentów z rakiem płuca obserwuje się znaczne pogorszenie jakości życia, za co odpowiada występowanie uciążliwych objawów chorobowych, pogarszające się samopoczucie i obciążenia związane ze stosowanym leczeniem (*APD Tecentriq 2025, Jassem 2024, PGRP 2024, Mitsuhashi 2018*).

Jedyną skuteczną formą leczenia NDRP pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak operacja jest możliwa do wykonania tylko u około 20% chorych. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, z chorobą w III stadium zaawansowania stosuje się radioterapię lub radiochemioterapię,

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

a u chorych na zaawansowanego NDRP w stadium IV, w zależności od sytuacji klinicznej, rozważa się zastosowanie chemioterapii, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii, immunochemioterapii, paliatywnej radioterapii lub leczenia objawowego. Tradycyjnie, zalecaną terapią I linii leczenia systemowego NDRP jest chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny. Wprowadzenie nowych terapii (immunoterapia, leczenie celowane) charakteryzujących się wysoką skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa, skutkowało zmianą strategii postępowania – u chorych z wybranymi zaburzeniami genetycznymi i/lub zmianami cytochemicznymi leczeniem z wyboru jest terapia ukierunkowana molekularnie lub immunoterapia. U chorych z mutacją w genie *EGFR* rekomenduje się stosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR, u chorych z rearanżacją genu *ALK*: inhibitora kinazy tyrozynowej ALK, u chorych z rearanżacją genu *ROS1*: inhibitora kinazy tyrozynowej ROS, a u osób bez wymienionych zaburzeń genetycznych, z ekspresją wysoką PD-L1 na komórkach guza: inhibitora PD-1/PD-L1. U chorych z niską ekspresją PD-L1 na komórkach guza (<50%) należy rozważyć zastosowanie inhibitora PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z chemioterapią lub wyłącznie chemioterapii (*APD Tecentriq 2025, PTOK 2022*).

Szczególnym wyzwaniem dla systemu opieki onkologicznej jest leczenie pacjentów w podeszłym wieku, którzy odróżniają się od młodszych chorych gorszym stanem ogólnym i współchorobowością. Ze względu na szczególną charakterystykę tej grupy, konieczne jest dostosowanie terapii do ich stanu zdrowia. Należy zauważyć, że już w momencie rozpoznania NDRP średnia wieku wynosi około 70 lat, jednak chorzy w zaawansowanym wieku lub ze złym stanem sprawności byli niedostatecznie reprezentowani w wielu z kluczowych badań klinicznych, na podstawie których opracowano standardy leczenia NDRP. Tradycyjnie zalecana w I linii leczenia NDRP chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny jest obciążająca dla leczonych osób i wiąże się z występowaniem istotnych działań niepożądanych (w tym: gorączka neutropeniczna, mielosupresja czy neuropatia). Z tego względu, takie leczenie może być podjęte wyłącznie u chorych spełniających określone warunki, obejmujące med. co najmniej dobry stan sprawności, brak poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego oraz odpowiednią wydolność kluczowych układów i narządów. Często, jest to niemożliwe do spełnienia dla osób w podeszłym wieku i wielu z nich nie kwalifikuje się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Ze względu na ryzyko słabej tolerancji skojarzonych schematów leczenia i występowanie przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny u wielu pacjentów w starszym wieku oraz z obniżonym stanem sprawności, w wytycznych klinicznych dopuszcza się zastosowanie monoterapii cytostatykami jako rozsądną opcję leczenia tej grupy chorych. Ponadto, u tych pacjentów, podobnie jak u pozostałych chorych na NDRP, zaleca się zastosowanie nowych opcji terapeutycznych: immunoterapii lub leczenia celowanego (w zależności od obecności wybranych

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

zaburzeń genetycznych), pod warunkiem braku przeciwwskazań (*APD Tecentriq 2025, SO-PTOK 2024, Píslaru 2024, Burns 2023, ASCO 2024, PTOK 2022, ESMO 2023, Chen 2024*).

W Polsce w ramach katalogu chemioterapii, w I linii leczenia NDRP finansowaniem objęte są wybrane cytostatyki możliwe do stosowania w schematach dwulekowych (cisplatyna, lub w uzasadnionych przypadkach, karboplatyna w skojarzeniu z innym chemioterapeutykiem) lub jednolekowych (w tym: monoterapia gemcytabiną lub winorelbiną). Ponadto, w ramach programu lekowego refundowane są wybrane inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR i inhibitory ALK/ROS1 (dotyczy pacjentów z odpowiednimi zmianami genetycznymi: mutacje w genie *EGFR* lub rearanżacje genów *ALK* lub *ROS1*) oraz wybrane inhibitory PD-1/PD-L1 przeznaczone do stosowania w monoterapii (u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek i bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*) lub w ramach leczenia skojarzonego z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (dla pacjentów z ekspresją PD-L1 $<50\%$). Wszystkie wymienione terapie celowane i immunoterapie są dostępne wyłącznie dla pacjentów z co najmniej dobrym stanem sprawności (0 lub 1 według ECOG) (*APD Tecentriq 2025*).

Obecnie, w polskich warunkach, możliwości leczenia chorych z NDRP, bez określonych zaburzeń genetycznych (mutacje w genie *EGFR*, rearanżacje *ALK/ROS1*), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny są ograniczone – w większości przypadków, w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP, możliwe jest jedynie zastosowanie chemioterapii jednolekowej. Jednak takie postępowanie charakteryzuje się ograniczoną skutecznością. Co więcej, pomimo mniejszej toksyczności względem schematów skojarzonych, stosowanie monoterapii cytostatykami również jest związane z pewnym ryzykiem występowaniem skutków ubocznych charakterystycznych dla chemioterapii, takich jak powikłania hematologiczne czy zaburzenia żołądka i jelit. Pilnie potrzebna jest zmiana strategii postępowania, skutkująca poprawą wyników leczenia tych chorych – poprzez udostępnienie im nowych opcji terapeutycznych, skuteczniejszych i mniej toksycznych od chemioterapii. Za taką metodę uznawana jest zalecana jako leczenie I linii zaawansowanego NDRP immunoterapia (w tym: atezolizumab) (*APD Tecentriq 2025*).

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), którego mechanizm działania wykorzystuje obecność liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikroszkotowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

wytwarzanie cytokin. Atezolizumab wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1 (*ChPL Tecentriq 2025*).

Atezolizumab jest terapią o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowaną w leczeniu różnych chorób nowotworowych. W Unii Europejskiej zarejestrowane wskazania do stosowania atezolizumabu (produkt Tecentriq) obejmują leczenie zaawansowanych stadiów raka urotelialnego, raka płuca (niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego), raka piersi i raka wątrobowokomórkowego (*ChPL Tecentriq 2025*). Ostatnią modyfikacją dotyczącą stosowania atezolizumabu na terenie Unii Europejskiej było rozszerzenie zakresu wskazań rejestracyjnych o leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (*KE 26/08/2024*). Obecnie, atezolizumab jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w części zarejestrowanych wskazań, obejmujących różne etapy leczenia raka płuca i raka wątrobowokomórkowego (szczegółowy opis przedstawiono w APD [*APD Tecentriq 2025*]).

Celem wykonanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w monoterapii (dawkowanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, dostępne schematy dawkowania oraz uzasadnienie ich stosowania opisano w APD [*APD Tecentriq 2025*]) stosowanego w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Jako właściwy komparator należy wskazać standardową chemioterapię jednolekową, jako jedyną opcję leczenia tej grupy chorych, która jest refundowana dla polskich pacjentów (szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów również przedstawiono w APD [*APD Tecentriq 2025*]).

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie pierwotne, które spełniło przyjęte kryteria włączenia do analizy klinicznej – badanie *IPSOS*. Była to wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją i równoległą grupą kontrolną, porównująca atezolizumab w monoterapii i wybrane schematy chemioterapii jednolekowej (monoterapia gemcytabiną lub winorelbina) stosowane w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Do badania włączano pacjentów, u których nie było możliwości zastosowania terapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, według oceny badacza.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Podano, że pacjent powinien zostać uznany za nieodpowiedniego kandydata do takiego leczenia, ze względu na zły stan sprawności (ECOG PS 2-3), lub w przypadku pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG w wieku ≥ 70 lat, ze względu na stwierdzenie istotnej choroby współistniejącej lub przeciwwskazania do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. Ponadto, na potrzeby procedury rejestracyjnej EMA, dotyczącej rozszerzania wskazań do stosowania atezolizumabu o poszukiwaną populację (*EPAR Tecentriq 2024*), wykonano dodatkową analizę dla podgrupy wyodrębnionej z populacji ogólnej badania *IPSOS* przy zastosowaniu uzgodnionych i zaakceptowanych przez EMA kryteriów dotyczących niemożliwości zastosowania terapii opartej na pochodnych platyny: wiek >80 lat i/lub ECOG PS 3; i/lub ECOG PS 2 + określone choroby współistniejące, i/lub wiek ≥ 70 lat + określone choroby współistniejące (zgodnie z ChPL). Wyłoniona w opisany powyżej sposób podgrupa opisywana jest jako: „subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA”. Należy zauważyć, że nie ma jednej, powszechnie uznanej definicji chorego na NDRP, niekwalifikującego się do leczenia platynami. Jako główne przyczyny braku możliwości zastosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny wskazuje się starszy wiek, występowanie istotnych chorób współistniejących i zły stan sprawności chorego – takie czynniki zostały uwzględnione w obu zastosowanych zestawach kryteriów. Co więcej, subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA objęła większość chorych włączonych do badania *IPSOS* (89% populacji ogólnej badania, 405 z 453 pacjentów), a wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne obu populacji były zbliżone, co wskazuje na wysoką zgodność obu zestawów kryteriów. Ogółem, analiza kryteriów selekcji pacjentów do badania *IPSOS* oraz charakterystyk wyjściowych włączonych osób pozwala stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu *IPSOS* dobrze reprezentowała populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *IPSOS* było przeżycie całkowite. W badaniu analizowano również: przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, jakość życia związaną ze zdrowiem i bezpieczeństwo. W końcowej analizie skuteczności klinicznej dla populacji ITT, przy medianie obserwacji równej 41,0 miesiący, u pacjentów leczonych atezolizumabem mediana przeżycia całkowitego była równa 10,3 miesiąca, a w grupie chemioterapii mediana OS wyniosła 9,2 miesiąca, co przekładało się na istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia obserwowane w trakcie stosowania ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora. Jak wskazano w analizie EMA, w przypadku ocenianej populacji, obejmującej pacjentów w złym stanie ogólnym, obciążonych niekorzystnym rokowaniem, wydłużenie przeżycia całkowitego o miesiąc należy uznawać za poprawę znaczącą klinicznie. Przy uwzględnieniu od 6 do 18 miesięcy obserwacji, wśród pacjentów leczonych atezolizumabem zaobserwowano o kilka punktów procentowych wyższe prawdopodobieństwo przeżycia w porównaniu do

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

chorych stosujących chemioterapię, a różnice na korzyść ocenianej interwencji nad komparatorem były wyraźniejsze w dłuższym okresie obserwacji – prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 24 miesiące oszacowano na 24% dla grupy leczonej atezolizumabem i 12% dla grupy chemioterapii. Wyniki analiz wrażliwości były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej, analiza podgrup wskazywała na niższe ryzyko zgonu w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, utrzymujące się bez względu na charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów (w tym: podtyp histologiczny czy poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza). W analizie ograniczonej do subpopulacji pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA odnotowano zbliżone wyniki, potwierdzające istotną przewagę atezolizumabu nad chemioterapią jednolekową, obserwowaną bez względu na zastosowane kryteria selekcji pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

W ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, odnotowano następujące wyniki: mediany PFS były zbliżone w obu grupach chorych, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez co najmniej 12 lub 24 miesiące było o kilka punktów procentowych wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (kolejno: 20% vs 14% oraz 9% vs 2%). Należy zauważyć, że zastosowanie PFS w ocenie terapii immunologicznych charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami. Standardowa ocena PFS może nie uchwycić wszystkich przypadków zjawiska pseudoprogresji, polegającego na pozornym powiększeniu guza widocznego w badaniach obrazowych, które wynika z działania leczenia, a nie rzeczywistego postępu choroby. Przy zastosowaniu standardowych kryteriów RECIST, istnieje ryzyko zinterpretowania tego objawu jako rzeczywistej progresji i przedwczesne zaklasyfikowanie pacjenta jako progresującego. Dokładna częstość występowania zjawiska pseudoprogresji nie jest dobrze udokumentowana, jednak istnieją doniesienia o przypadkach obserwowanych u pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych. Ponadto, ocena PFS nie uwzględnia złożoności odpowiedzi immunologicznej i możliwości wystąpienia długoterminowych korzyści terapeutycznych, niejednokrotnie pojawiających się po początkowym etapie progresji lub stabilizacji choroby. Opisane powyżej atypowe sytuacje związane ze stosowaniem immunoterapii mogą ograniczać użyteczność PFS jako punktu końcowego stosowanego do oceny efektywności immunoterapii, w przypadku chorych leczonych atezolizumabem lub innym inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych bardziej wiarygodnym punktem końcowym wydaje się ocena przeżycia całkowitego (*APD Tecentriq 2025, Duchnowska 2017, Chiou 2015, Buchbinder 2016, Park 2020*).

Kolejnym punktem końcowym uwzględnionym w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji była ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie. W populacji ITT, w grupie leczonej

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

atezolizumabem odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową lub całkowitą był istotnie wyższy niż w grupie chemioterapii, a mediana czasu trwania odpowiedzi była znamienne dłuższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Podobne zależności odnotowano w analizie uwzględniającej wyłącznie subpopulację pacjentów uznanych za niekwalifikujących się do platyn wg EMA.

W trakcie stosowania atezolizumabu lub chemioterapii, za pomocą zwalidowanego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dodatkowego, przeznaczonego dla pacjentów z rakiem płuca: QLQ-LC13 prowadzono ocenę wybranych aspektów HRQoL. W grupie interwencji w trakcie leczenia atezolizumabem zaobserwowano utrzymanie lub poprawę w zakresie większości ocenianych aspektów jakości życia, dotyczących funkcjonowania i objawów związanych z chorobą, w tym istotna klinicznie poprawa dotyczyła nasilenia zaparć i osłabienia łaknienia, a także kaszlu i bólu w klatce piersiowej. Z kolei, w grupie chemioterapii, podczas leczenia wystąpiło pogorszenie większości aspektów funkcjonowania (w tym: istotne klinicznie pogorszenie funkcjonowania poznawczego), a tendencje dotyczące nasilenia objawów były zmienne. W trakcie leczenia atezolizumabem zaobserwowano również znamienne wydłużenie czasu do potwierdzonego pogorszenia nasilenia bólu w klatce piersiowej względem chemioterapii.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane odnotowane do daty odcięcia danych dla analizy końcowej, przeciętny czas leczenia był dłuższy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (mediana czasu leczenia atezolizumabem wyniosła 3,5 miesiąca, a w mediana ekspozycji na chemioterapię jednoskładnikową była równa 2,3 miesiąca). Pomimo to, wśród pacjentów leczonych atezolizumabem ryzyko występowania dowolnych zdarzeń niepożądanych i AEs związanych z leczeniem było istotnie niższe względem grupy chemioterapii. W grupie interwencji znamienne częściej niż w grupie kontrolnej występowały z kolei SAEs oraz zgodnie z oczekiwaniami, AESI dla atezolizumabu. Wśród pacjentów stosujących ocenianą interwencję częstość występowania i charakter zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dla atezolizumabu była zgodna z obserwacjami z wcześniej opublikowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacjach chorych na NDRP, z co najmniej dobrym stanem sprawności (0-1 wg ECOG). W trakcie trwania badania nie odnotowano nowych, niezidentyfikowanych dotychczas zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem atezolizumabem. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej charakterystyka najczęstszych AEs odzwierciedlała znany profil bezpieczeństwa stosowanego leku: wśród chorych leczonych atezolizumabem najczęściej obserwowano med. zaburzenia dotyczące układu oddechowego, a u pacjentów otrzymujących chemioterapię: zaburzenia przewodu pokarmowego i powikłania hematologiczne. Ogółem, w badaniu potwierdzono dobrą tolerancję leczenia atezolizumabem we wnioskowanej populacji obejmującej pacjentów niekwalifikujących się do

chemioterapii opartej na pochodnych platyny, ze względu na wiek, zły stan ogólny lub występowanie istotnych schorzeń współistniejących.

Podsumowując, istotnym wyzwaniem związanym z opieką nad pacjentami z rakiem płuca jest leczenie populacji wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym NDRP, bez określonych zmian genetycznych (bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK/ROS1*), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. W warunkach polskich, możliwości leczenia tej grupy chorych są ograniczone, w większości przypadków jedyną możliwością jest zastosowanie mało skutecznej chemioterapii jedno- i dwuskładnikowej. Widoczna jest zatem niezaspokojona potrzeba tej grupy chorych wynikająca z braku dostępu do nowych opcji terapeutycznych, charakteryzujących się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Taką terapią jest atezolizumab, który jest inhibitorem PD-L1 o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowanym na różnych etapach leczenia NDRP i innych chorób nowotworowych. W 2024 roku rozszerzono wskazania do jego stosowania o populację zgodną z wnioskowaną (leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny), w oparciu o wyniki dedykowanego dla tej grupy chorych badania klinicznego III fazy *IPSOS*, w którym wykazano istotnie wyższą skuteczność atezolizumabu nad standardową chemioterapią jednolekową, w odniesieniu do wydłużania przeżycia całkowitego oraz zwiększania prawdopodobieństwa na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie, w trakcie leczenia atezolizumabem stwierdzono utrzymanie lub poprawę jakości życia i funkcjonowania chorego oraz odnotowano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, zgodny z dotychczasowymi obserwacjami. Udostępnienie atezolizumabu jako I linii leczenia chorych z zaawansowanym NDRP, bez określonych zmian genetycznych (bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK/ROS1*), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny pozwoliłoby zatem na poprawę wyników leczenia tej obciążonej niekorzystnym rokowaniem populacji przy zachowaniu dobrej tolerancji terapii oraz utrzymaniu zadowalającego stanu funkcjonalnego chorych.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W przeprowadzonym wyszukiwaniu systematycznym odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, oceniające atezolizumab stosowany w docelowej populacji (leczenie pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny) – badanie *IPSOS*. Niemniej jednak była to poprawnie zaprojektowana, wielośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją i równoległą grupą kontrolną, bezpośrednio porównująca atezolizumab w monoterapii z właściwym komparatorem – standardową chemioterapię jednolekową (w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali monoterapię gemcyabiną lub winorelbina). W badaniu oceniano istotne klinicznie punkty końcowe (OS, PFS, ORR, jakość życia i bezpieczeństwo).
- Nie odnaleziono żadnego badania RWE oceniającego atezolizumab w docelowej populacji.
- W badaniu *IPSOS* potwierdzono znamieny wpływ atezolizumabu w monoterapii na wydłużanie przeżycia całkowitego w porównaniu do standardowej chemioterapii jednolekowej w przypadku chorych niekwalifikujących się do terapii opartej na pochodnych platyny. Różnice w PFS natomiast nie osiągnęły znamienności statystycznej. Ograniczeniem zastosowania PFS jako punktu końcowego w ocenie terapii immunologicznych jest zjawisko pseudoprogresji, czyli pozornego powiększenia guza widocznego w badaniach obrazowych, które wynika z działania leczenia, a nie rzeczywistego postępu choroby (*Duchnowska 2017*). W takiej sytuacji PFS nie jest wystarczająco czułym wskaźnikiem w ocenie korzyści zdrowotnej, ponieważ w takich przypadkach diagnozowana jest progresja choroby. Dokładna częstość występowania tego zjawiska nie jest dobrze udokumentowana (*Chiou 2015*), jednak istnieją doniesienia o jego występowaniu u pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (*Buchbinder 2016, Chiou 2015, Park 2020*), do których zalicza się atezolizumab. Należy ponadto pamiętać, że kolejnym ograniczeniem oceny PFS, wynikającym ze złożoności odpowiedzi immunologicznej, jest możliwość wystąpienia długotrwałych efektów terapeutycznych, które pojawiają się po początkowym etapie progresji lub stabilizacji choroby. Badania kliniczne wskazują, że kontynuacja terapii mimo wczesnych oznak progresji w obrazowaniu może prowadzić do wydłużenia mediany całkowitego przeżycia (OS). Inhibitory PD-1 i PD-L1, analizowane w badaniach RCT

(Rittmeyer 2017, Brahmer 2015, Herbst 2015, Maziare 2016, Borghaei 2015), wykazują długotrwałe odpowiedzi na leczenie, jednak mediana PFS nie odzwierciedla tej korzyści.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania RCT *IPSOS*:

- W badaniu nie wprowadzono zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Takie postępowanie zostało zastosowane z powodu odmiennych schematów dawkowania leków stosowanych w grupie interwencji (atezolizumab i.v. w dawce 1200 mg podawany w 1. Dniu każdego 3-tygodniowego cyklu) i w grupie kontrolnej (chemioterapia jednolekowa: monoterapia gemcytabiną i.v. lub winorelbina p.o. lub i.v., dawkowane zgodnie z lokalnie obowiązującą, odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego, podawane w 3- lub 4-tygodniowych cyklach; lub co tydzień) oraz różnych wymagań odnośnie premedykacji przed podawaniem kolejnych dawek leków. Dodatkowo, występowanie różnic w zakresie znanych profilów działań niepożądanych, charakterystycznych dla analizowanych terapii mogło utrudniać utrzymanie rzeczywistego zaślepienia personelu medycznego. Aby zapewnić odpowiednią wiarygodność danych pomimo braku zaślepienia, autorzy badania zaplanowali wykonywanie ocen choroby nowotworowej z taką samą częstością w obu grupach chorych i prowadzenie analiz zgodnie z wcześniej ustaloną strategią, co zostało określone w protokole badania. Co więcej, należy zauważyć, że pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite – jest to punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny, w związku z czym brak zaślepienia nie ma zakłócającego wpływu na wiarygodność jego oceny.
- Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, do badania włączano pacjentów niekwalifikujących się do terapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, według oceny badacza. Badacz powinien uznać pacjenta za nieodpowiedniego kandydata do takiego leczenia, ze względu na zły stan sprawności (ECOG PS 2-3), a w przypadku pacjentów w wieku ≥ 70 lat ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, ze względu na stwierdzenie istotnej choroby współistniejącej lub przeciwwskazania do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. W przebiegu oceny badania *IPSOS* przez EMA, analitycy uznali, że zastosowane przez autorów badania *IPSOS* kryteria definiujące brak możliwości zastosowania terapii opartej na pochodnych platyny były niewystarczająco ściśle zdefiniowane i w dużej mierze opierały się na indywidualnej ocenie

klinicznej badacza, a ze względu na ograniczenia dotyczące raportowania danych, niemożliwa była pełna weryfikacja na jakiej podstawie badacz uznał pacjenta za nieodpowiedniego kandydata do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Zakwestionowano, czy zastosowanie takich kryteriów pozwoli na wyłonienie grupy chorych dobrze odpowiadającej populacji docelowej i uzyskanie reprezentatywnych wyników. Z tego względu uzgodniono nowy zestaw kryteriów definiujących, czy pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, które powinny być możliwe do odtworzenia w praktyce klinicznej: wiek >80 lat i/lub ECOG PS 3; i/lub ECOG PS 2 + określone choroby współistniejące, i/lub wiek ≥70 lat + określone choroby współistniejące (te określone choroby współistniejące są związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny w ocenie lekarza prowadzącego). Po zastosowaniu wyżej wymienionych kryteriów u pacjentów włączonych do badania *IP-SOS* (453 pacjentów, w tym 302 w grupie ATEZO i 151 w grupie CHT) jako chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny uznano 268 chorych z grupy interwencji oraz 137 pacjentów z grupy kontrolnej. Tak zdefiniowana podgrupa opisywana w analizie własnej jako: „subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA” objęta zatem wysoki odsetek chorych z populacji ogólnej badania *IPSOS*: 89%, 405 z 453 pacjentów. Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne pacjentów włączonych do populacji ITT i subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA były porównywalne. W analizach dla najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej (OS, PFS, odpowiedź na leczenie) w obu grupach chorych, bez względu na zastosowane kryteria definiujące brak możliwości zastosowania terapii opartej na pochodnych platyny (populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA) odnotowano zbliżone wyniki. Należy założyć, że w ramach polskiej praktyki klinicznej i leczenia w programie lekowym określenie przez lekarzy kryteriów przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny będzie zgodne z rejestracją zapisaną w ChPL.

- Do wnioskowanego programu lekowego włączani mają być wyłącznie pacjenci bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym i wątrobie. W badaniu *IPSOS* nie wymagano nieobecności przerzutów w wymienionych lokalizacjach. Jednak, u większości włączonych pacjentów nie stwierdzono przerzutów do mózgu czy wątroby, odpowiednio: 90,5% oraz 84,5% chorych.

- Do wnioskowanego programu lekowego włączani mają być pacjenci ze stanem sprawności 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG. Do badania *IPSOS* kwalifikowano chorych ze stanem sprawności od 0 do 3 według ECOG. Wszyscy włączani pacjenci musieli zostać uznani za nieodpowiednich kandydatów do chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny, przy czym za wystarczające uznano stwierdzenie złego stanu ogólnego (ECOG PS 2-3). Do udziału w badaniu dopuszczano również osoby ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, pod warunkiem spełnienia dodatkowych wymagań. Ostatecznie, większość pacjentów włączonych do badania stanowiły osoby ze stanem sprawności ocenionym na 2 wg ECOG (75,9%). Odsetek chorych ze stanem sprawności równym 0-1 według ECOG wyniósł 16,6, a pacjenci z ECOG PS 3 stanowili najmniejszy odsetek pacjentów włączonych do badania (7,5% chorych). Osoby nieujęte w programie lekowym (ECOG PS 3) stanowiły zatem niewielki odsetek pacjentów włączonych do badania (7,5%), w związku z czym wyniki uzyskane w ocenianej próbie powinny dobrze odzwierciedlać potencjalne efekty leczenia dla wnioskowanej populacji. Należy zauważyć ponadto, że ze względu na nieuwzględnienie w programie lekowym chorych w najgorszym stanie ogólnym (ECOG PS 3) wyniki leczenia populacji wnioskowanej, ograniczonej do osób ze stanem sprawności od 0 do 2 na pewno nie powinny być gorsze od efektów obserwowanych w badaniu.
- Nie odnaleziono wyników dla części punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania (w tym: OS, PFS i ORR oceniane za pomocą zmodyfikowanych kryteriów RECIST w grupie ATEZO i ocena stanu zdrowia według kwestionariusza EQ-5D-5L). Jednak wymienione parametry miały zostać ocenione w ramach analiz eksploracyjnych, uzupełniając ocenę dla najważniejszych punktów końcowych (pierwszorzędowy punkt końcowy: OS, drugorzędowe punkty końcowe: PFS i ORR oceniane według kryteriów RECIST 1.1 i inne) przedstawioną w publikacji głównej i/lub dodatkowych źródłach.
- Wraz z wydłużaniem czasu trwania badania, spadały liczby i odsetki pacjentów wypełniających kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13, przeznaczone do oceny jakości życia, utrudniając analizę wyników dla dłuższych okresów obserwacji. Wyjściowo, kwestionariusze zostały wypełnione przez 97% pacjentów w każdej z grup, a następnie te odsetki spadły, do 48. Tygodnia wynosząc: >70% chorych z grupy ATEZO oraz około 55% pacjentów z grupy CHT. W 48. Tygodniu, liczba pacjentów udzielających odpowiedzi na zadane pytania EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 wynosiła około 44 chorych w grupie interwencji oraz 12 pacjentów w grupie kontrolnej. Jako że autorzy badania *IPSOS*, w interpretacji wyników uwzględniali wyłącznie dane dla punktów

czasowych z dostępnymi wynikami dla ≥ 10 pacjentów z każdej z grup, które uznali za wystarczająco wiarygodne, ostatecznie oceniano dane dotyczące okresu od 0. Do 48. Tygodnia badania.

- Właściwym komparatorem w niniejszej analizie klinicznej jest standardowa chemioterapia jednolekowa. Jako dopuszczane schematy leczenia wskazuje się monoterapię winorelbiną, gemcytabiną, docetakselem lub pemetreksedem (tylko w przypadku raka niepłaskonabłonkowego) (APD Tecentriq 2025). W grupie kontrolnej badania *IPSOS* dozwolone było stosowanie jednolekowej chemioterapii wybieranej przez badacza spośród następujących: monoterapii gemcytabiną lub winorelbiną (dawkowane zgodnie z lokalnie obowiązującą odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego). Autorzy badania *IPSOS* wybrali monoterapię winorelbiną (p.o., i.v.) lub gemcytabiną (i.v.), jako komparatory właściwe do zastosowania w grupie kontrolnej, ze względu na fakt, że w momencie projektowania badania były to powszechnie uznane i rekomendowane opcje leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (III lub IV stopień zaawansowania). Jako potencjalne komparatory rozważano również pemetreksed i docetaksel. Autorzy wskazali, że pemetreksed stanowił dopuszczalną opcję leczenia dla nieleczo-nych dotychczas chemioterapią chorych na NDRP, ze stanem sprawności równym 2 wg ECOG, którzy mają istotne schorzenia współistniejące i nie tolerują leczenia skojarzonego. Jednak, w europejskich wytycznych obowiązujących w momencie projektowania badania (wytyczne ESMO z 2016 r.) jako rekomendowane schematy dla pacjentów z NDRP wymieniono jedynie gemcytabinę, winorelbinę i docetaksel. Pemetreksed został uwzględniony w zaleceniach w trakcie trwania badania *IPSOS* i jego dodanie wiązałoby się z koniecznością wprowadzenia poważnej zmiany w protokole badania. Z kolei, docetaksel nie został uwzględniony w badaniu ze względu na spodziewany bardziej niekorzystny profil bezpieczeństwa leku względem winorelbiny i gemcytabiny w ocenianej populacji pacjentów, ze złym stanem sprawności (ECOG PS 2-3). Autorzy powołali się również na wyniki wcześniej opublikowanych badań klinicznych, w których odnotowano gorszy profil bezpieczeństwa docetakselu w porównaniu do atezolizumabu. Uznano zatem, że zastosowanie docetakselu jako komparatora jest nieuzasadnione (należy zauważyć, że oceniana populacja to pacjenci obciążeni, w podeszłym wieku, z gorszym stanem sprawności, u których tolerancja leczenia może być gorsza niż w innych grupach chorych). Ponadto, autorzy powołali się na dane z opublikowanych wcześniej badań klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na pochodnych platyny, otrzymujących chemioterapię jednolekową w pierwszej linii leczenia NDRP, wskazujące, że przeżycie całkowite pacjentów leczonych pemetreksedem lub docetakselem nie było lepsze od przeżycia pacjentów

otrzymujących winorelbinę lub gemcytabinę (*Lee 2023*). Do zastosowanego przez autorów badania *IPSOS* doboru komparatorów odnieśli się również analitycy EMA w ramach prowadzonej oceny rejestracyjnej. Pomimo zastrzeżeń dotyczących nieuwzględnienia w grupie kontrolnej pemetreksedu i docetakselu, wzięto pod uwagę argumenty autorów i uznano wybór komparatora (jednolekowa chemioterapia: monoterapia gemcytabina lub winorelbiną) jako akceptowalny (*EPAR Tecentriq 2024*).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

12 Wnioski końcowe

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i stanowi główną przyczynę zgonów związanych z nowotworami. Szczególnym wyzwaniem jest leczenie pacjentów z zaawansowanym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, ale gorszym stanem sprawności, oraz wszystkich z niższą ekspresją, którzy w obu przypadkach z różnych powodów nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynach (np. z uwagi na wiek >80 lat lub ECOG 2 albo wiek >70 lat i istotne klinicznie choroby współtowarzyszące związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc), u których brak jest obecnie możliwości zastosowania zarówno zalecanego i optymalnego leczenia obejmującego immunoterapię (w monoterapii lub w skojarzeniu z platynami, w zależności od ekspresji PD-L1), jak również nawet standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny. W związku z tym jedyną możliwością leczenia tej grupy chorych jest zastosowanie mało skutecznej chemioterapii jednolekowej. Widoczna jest zatem niezaspokojona potrzeba zdrowotna tej populacji, wynikająca z braku dostępu do nowych opcji terapeutycznych, charakteryzujących się wysoką skutecznością i mniej toksycznych od chemioterapii.

Atezolizumab (produkt Tecentriq) to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptorów programowanej śmierci komórki (PD-L1). Jest to terapia o dobrze poznanej skuteczności i bezpieczeństwie, od wielu lat stosowana na różnych etapach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i innych chorób nowotworowych, która w Polsce jest refundowana w części zarejestrowanych wskazań.

W wiarygodnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy *IPSOS*, dedykowanym dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na pochodnych platyny, wykazano, że atezolizumab w monoterapii stosowany w I linii leczenia zaawansowanego NDRP skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz wykazuje wyższą skuteczność w zakresie osiągnięcia długotrwałych odpowiedzi na leczenie w porównaniu do standardowej chemioterapii jednolekowej. Ponadto, terapia atezolizumabem nie wpływa na pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z wcześniejszymi obserwacjami.

Wnioskowany program lekowy dotyczy pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, bez określonych zmian genetycznych (bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK/ROS1*), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Refundacja atezolizumabu we

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

wnioskowanej populacji oznaczałaby zapewnienie tym chorym pierwszej nowoczesnej opcji terapeutycznej. Uwzględnienie atezolizumabu w algorytmie postępowania pozwoliłoby na poprawę wyników leczenia tej populacji, przy zachowaniu dobrej tolerancji terapii i utrzymaniu dobrego stanu funkcjonalnego.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

13 Załączniki

13.1 Dodatkowe wyniki badania RCT *IPSOS*

13.1.1 Analiza HRQoL, dane dla wydłużonego okresu obserwacji

W grupie interwencji (atezolizumab), liczebność utrzymywała się na poziomie powyżej 10 pacjentów, przeciętnie do 147 tygodnia. Dane dotyczące okresu od rozpoczęcia badania do 48. Tygodnia są przedstawione w rozdziale dotyczącym opisu badania *IPSOS*, gdzie zostały zestawione z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej (jest to zgodne z podejściem przyjętym przez autorów badania *IPSOS*). W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące średniej zmiany wyniku punktowego w grupie interwencji obserwowanej po upływie >48 do 147 tygodni, względem wartości wyjściowej.

Tabela 36. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu QLQ-LC13; zmiana wyniku punktowego względem wartości wyjściowej; dane dla wydłużonego okresu obserwacji; badanie *IPSOS*, ATEZO (*CT-IPSOS 2025*).

Domena	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	ATEZO, N=302					
		Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)					
		57 tyg.	75 tyg.	93 tyg.	111 tyg.	129 tyg.	147 tyg.
EORTC QLQ-C30							
GHS/HRQoL	54,70 (22,00) [N=291]	8,56 (20,46) [N=37]	3,85 (21,11) [N=26]	2,08 (24,61) [N=20]	1,79 (21,73) [N=14]	-2,98 (19,78) [N=14]	4,17 (18,42) [N=14]
Funkcjonowanie fizyczne	61,34 (25,66) [N=294]	7,59 (16,73) [N=36]	4,87 (27,88) [N=26]	1,67 (23,38) [N=20]	2,38 (19,67) [N=14]	-1,03 (19,02) [N=13]	-0,48 (17,04) [N=14]
Pełnienie ról społecznych	62,53 (33,17) [N=294]	3,15 (28,82) [N=37]	-0,64 (31,44) [N=26]	-1,67 (26,98) [N=20]	-3,57 (22,81) [N=14]	-1,19 (17,86) [N=14]	-3,57 (17,52) [N=14]
Funkcjonowanie emocjonalne	74,20 (23,87) [N=290]	5,78 (20,58) [N=37]	0,32 (21,01) [N=26]	2,92 (13,59) [N=20]	3,57 (15,92) [N=14]	2,98 (12,91) [N=14]	5,36 (18,08) [N=14]
Funkcjonowanie poznawcze	81,39 (21,49) [N=291]	-3,15 (20,73) [N=37]	-5,13 (17,49) [N=26]	3,33 (12,80) [N=20]	4,76 (16,57) [N=14]	0,00 (13,07) [N=14]	1,19 (16,62) [N=14]
Funkcjonowanie społeczne	71,32 (29,12) [N=290]	3,60 (29,17) [N=37]	5,77 (23,07) [N=26]	8,33 (16,67) [N=20]	2,38 (18,32) [N=14]	-2,38 (30,56) [N=14]	7,14 (16,94) [N=14]
Zmęczenie	41,62 (26,98) [N=293]	-3,30 (22,66) [N=37]	-4,70 (22,26) [N=26]	-5,56 (30,05) [N=20]	-0,79 (33,32) [N=14]	-2,78 (18,33) [N=14]	-3,17 (25,94) [N=14]
Nudności i wymioty	8,28 (17,07) [N=294]	2,25 (11,89) [N=37]	2,56 (9,06) [N=26]	-1,67 (5,13) [N=20]	4,76 (12,10) [N=14]	0,00 (6,54) [N=14]	-2,38 (6,05) [N=14]
Ból	31,52 (29,67) [N=294]	-7,21 (31,80) [N=37]	-5,77 (33,65) [N=26]	-7,50 (27,29) [N=20]	-14,29 (23,44) [N=14]	-10,71 (16,80) [N=14]	-13,10 (27,87) [N=14]

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

ATEZO, N=302							
Domena	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)					
		57 tyg.	75 tyg.	93 tyg.	111 tyg.	129 tyg.	147 tyg.
Duszność	36,17 (30,47) [N=294]	-9,01 (30,07) [N=37]	-5,13 (22,49) [N=26]	0,00 (35,87) [N=20]	-7,69 (33,76) [N=13]	2,38 (24,33) [N=14]	-4,76 (22,10) [N=14]
Bezsenna	30,50 (29,97) [N=294]	-9,91 (32,27) [N=37]	-8,97 (27,58) [N=26]	-8,33 (23,88) [N=20]	-9,52 (20,37) [N=14]	-9,52 (20,37) [N=14]	-14,29 (28,39) [N=14]
Spadek apetytu	31,63 (33,06) [N=294]	-6,31 (31,27) [N=37]	-10,26 (30,94) [N=26]	-10,00 (26,71) [N=20]	-7,14 (23,31) [N=14]	-7,14 (23,31) [N=14]	-16,67 (31,35) [N=14]
Zaparcia	21,20 (30,67) [N=294]	-15,32 (28,97) [N=37]	-5,13 (32,24) [N=26]	-8,33 (35,66) [N=20]	-7,14 (41,71) [N=14]	-7,14 (41,71) [N=14]	-11,90 (42,58) [N=14]
Biegunka	5,63 (15,28) [N=290]	0,00 (20,79) [N=37]	-5,13 (15,47) [N=26]	1,67 (25,31) [N=20]	7,14 (29,75) [N=14]	2,38 (33,24) [N=14]	-4,76 (22,10) [N=14]
Trudności finansowe	22,22 (28,81) [N=291]	-4,50 (32,55) [N=37]	1,28 (29,03) [N=26]	0,00 (26,49) [N=20]	2,38 (27,62) [N=14]	-2,38 (24,33) [N=14]	-2,38 (27,62) [N=14]
EORTC QLQ-LC13							
Duszność	34,30 (25,69) [N=287]	-7,89 (20,53) [N=31]	-4,55 (23,67) [N=22]	-2,34 (27,61) [N=19]	-2,56 (26,51) [N=13]	3,70 (15,95) [N=12]	-0,85 (26,24) [N=13]
Kaszel	41,36 (30,24) [N=295]	-14,29 (31,61) [N=35]	-9,33 (28,09) [N=25]	-21,67 (31,11) [N=20]	-11,90 (21,11) [N=14]	-14,29 (21,54) [N=14]	-21,43 (24,83) [N=14]
Krwiotłucie	5,86 (14,38) [N=296]	-2,78 (18,47) [N=36]	-1,33 (11,71) [N=25]	-1,67 (13,13) [N=20]	-2,38 (8,91) [N=14]	-2,38 (8,91) [N=14]	-2,38 (8,91) [N=14]
Ból jamy ustnej i języka	4,17 (13,50) [N=296]	-5,56 (20,31) [N=36]	-5,33 (15,75) [N=25]	-1,67 (7,45) [N=20]	0,00 (22,65) [N=14]	-4,76 (17,82) [N=14]	0,00 (0,00) [N=14]
Dysfagia	11,15 (23,60) [N=296]	-3,70 (29,58) [N=36]	-4,00 (27,76) [N=25]	0,00 (28,61) [N=20]	-4,76 (22,10) [N=14]	-2,38 (20,52) [N=14]	-4,76 (28,81) [N=14]
Neuropatia obwodowa	11,26 (21,10) [N=296]	7,41 (25,34) [N=36]	5,33 (22,93) [N=25]	6,67 (17,44) [N=20]	2,38 (15,82) [N=14]	2,38 (15,82) [N=14]	2,38 (15,82) [N=14]
Łysienie	7,91 (20,70) [N=295]	7,62 (18,23) [N=35]	5,56 (12,69) [N=24]	5,00 (12,21) [N=20]	2,38 (8,91) [N=14]	2,38 (8,91) [N=14]	2,38 (8,91) [N=14]
Ból w klatce piersiowej	20,29 (26,70) [N=294]	-18,10 (30,62) [N=35]	-13,89 (21,80) [N=24]	-23,33 (26,71) [N=20]	-26,19 (29,75) [N=14]	-21,43 (21,11) [N=14]	-19,05 (36,31) [N=14]
Ból ramienia i barku	19,16 (28,08) [N=294]	7,41 (25,34) [N=36]	-1,39 (26,88) [N=24]	6,67 (23,20) [N=20]	2,38 (27,62) [N=14]	2,38 (27,62) [N=14]	2,38 (27,62) [N=14]
Ból w innych lokalizacjach	25,32 (31,93) [N=287]	-1,96 (34,76) [N=34]	8,33 (31,47) [N=24]	-3,33 (28,41) [N=20]	-5,13 (29,96) [N=13]	-7,14 (14,19) [N=14]	0,00 (18,49) [N=14]

W analizowanym okresie stwierdzono: utrzymywanie się poprawy w zakresie GHS/QoL, funkcjonowania emocjonalnego i społecznego oraz następujących objawów: spadek apetytu, zaparcia, kaszel,

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

krwiopłucie, ból w klatce piersiowej. Z kolei, funkcjonowanie fizyczne i nasilenie duszności powróciły do stanu zbliżonego do stanu wyjściowego. Ponadto, w analizowanym okresie obserwacji utrzymała się niewielka poprawa w zakresie zmęczenia, zaobserwowano również dalszą redukcję nasilenia bezsenności. Niewielkie pogorszenie dotyczyło następujących objawów: neuropatia obwodowa, alopecja, ból ramienia i barku. W analizie funkcjonowanie poznawczego, nudności i wymiotów, biegunki, trudności finansowych czy bólu w innych lokalizacjach odnotowano zmienność wyników, w zależności od momentu oceny i liczby pacjentów uwzględnionych w ocenie.

Po 48. Tygodniu badania *IPSO5*, w grupie kontrolnej liczebność spadła poniżej 10 osób, a obserwowane wyniki dla poszczególnych domen były zmienne.

13.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

13.2.1 Badanie *IPSOS*

Tabela 37. Ocena RoB2 badania *IPSOS*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		IPSOS
Oceniane porównanie		ATEZO vs CHT
Oceniany punkt końcowy		OS
		PFS
		ORR
		HRQoL
		Ocena bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (med. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 do grup ATEZO vs CHT, przeprowadzona za pomocą internetowego/telefonicznego interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS); z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: podtyp histologiczny (rak płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), występowanie przerzutów do mózgu (tak vs nie), poziom ekspresji PD-L1 mierzony w teście immunohistochemicznym SP142 (TC3 lub IC3 vs TC0/1/2 i IC0/1/2 vs nieznany).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa do dwóch grup (ATEZO vs CHT) w stosunku 2:1; przeprowadzona centralnie przy wykorzystaniu internetowego/telefonicznego interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były w większości dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami (odnotowano niewielkie różnice pomiędzy grupami, w odniesieniu do pojedynczych parametrów, takich jak częstość występowania współistniejących schorzeń żołądka i jelit czy status ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych mierzony za pomocą testu SP263).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Nie zastosowano zaślepienia. Pacjenci byli świadomi stosowanej interwencji.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie zastosowano zaślepienia. Osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Nieotrzymanie przypisanego leczenia lub zakończenie leczenia z powodu nieprzestrzegania protokołu odnotowano u pojedynczych pacjentów w obu grupach, nie było przesłanek pozwalających stwierdzić, że wynikało to z kontekstu badania.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	.
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
		Analiza ITT
		Analiza ITT
		Analiza ITT
		Analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (decyzja pacjenta: 8,6% w grupie ATEZO vs 10,6% w grupie CHT, utrata z obserwacji: 3,0% vs 2,0%, decyzja badacza: 0,3% vs 0,0%).
	Tak	Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (decyzja pacjenta: 8,6% w grupie ATEZO vs 10,6% w grupie CHT, utrata z obserwacji: 3,0% vs 2,0%, decyzja badacza: 0,3% vs 0,0%).
	Tak	Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (decyzja pacjenta: 8,6% w grupie ATEZO vs 10,6% w grupie CHT, utrata z obserwacji: 3,0% vs 2,0%, decyzja badacza: 0,3% vs 0,0%).
	Częściowo nie	Analiza ITT. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (decyzja pacjenta: 8,6% w grupie ATEZO vs 10,6% w grupie CHT, utrata z obserwacji: 3,0% vs 2,0%, decyzja badacza: 0,3% vs 0,0%). Wyjściowo, odsetek

		pacjentów wypełniających zadane kwestionariusze (EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13) był równy 97% dla każdej z grup. Następnie, odsetki chorych wypełniających odpowiednie kwestionariusze wynosiły >70% aż do 48. Tygodnia w grupie interwencji, a w grupie kontrolnej było to >70% pacjentów do 6. Tygodnia, a następnie około 55% chorych do 48. Tygodnia (najniższy odsetek odpowiedzi odnotowano w 36. Tygodniu: 46%).
	Tak	Odpowiednie dane były dostępne dla prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (decyzja pacjenta: 8,6% w grupie ATEZO vs 10,6% w grupie CHT, utrata z obserwacji: 3,0% vs 2,0%, decyzja badacza: 0,3% vs 0,0%). Zgodnie z przyjętym postępowaniem, w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku - 99,3% chorych przypisanych do grupy interwencji i 97,4% chorych przypisanych do grupy kontrolnej.
	-	brak
	-	brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
	Brak danych	-
	-	brak
	-	brak
	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Odsetek pacjentów wypełniających odpowiednie kwestionariusze zmniejszał się wraz z czasem trwania badania, co wynika z utraty pacjentów z badania i jest typowe dla długoterminowych, eksperymentalnych badań klinicznych. Nie odnotowano istotnych dysproporcji pomiędzy grupami.
	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
		Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Występowanie progresji było oceniane przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1. Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1. Ocena prowadzona za pomocą wypełnianego przez pacjenta, powszechnie stosowanego,

		zwalidowanego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przeznaczonego dla pacjentów onkologicznych, oraz jego modułu dodatkowego, dedykowanego chorym z rakiem płuca QLQ-LC13 Występowanie zdarzeń niepożądanych było raportowane przez pacjentów, kodowane zgodnie z terminologią MedDRA, a ich nasilenie oceniano według powszechnie stosowanych kryteriów CTCAE, wersja 4.0.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Obiektywny punkt końcowy (zgon bez względu na przyczynę).
	Częściowo tak	Ocena była prowadzona przez badaczy, w oparciu o wyniki badań radiologicznych, zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1.
	Częściowo tak	Ocena była prowadzona przez badaczy, w oparciu o wyniki badań radiologicznych, zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1.
	Częściowo tak	Ocena jakości życia jest subiektywnym punktem końcowym, wiedza pacjentów o stosowanej interwencji mogła mieć wpływ na uzyskane wyniki
	Częściowo tak	Subiektywny punkt końcowy, oceniany przez pacjentów świadomych stosowanej interwencji.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
	Nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie – ocena była prowadzona przez badaczy, w oparciu o wyniki badań radiologicznych, zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1.
	Nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie – ocena była prowadzona przez badaczy, w oparciu o wyniki badań radiologicznych, zgodnie z powszechnie stosowanymi i wiarygodnymi kryteriami RECIST v1.1.
	Częściowo nie	Ocena jakości życia była prowadzona przez pacjentów, którzy wypełniali kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i jego moduł specyficzny dla raka płuca QLQ-LC13, które stanowią zwalidowane, powszechnie stosowane kwestionariusz oceniające różne aspekty jakości życia.
	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła w pewnym stopniu wpłynąć na ocenę punktu końcowego, ale jest to mało prawdopodobne (nie odnotowano istotnych odchyleń od znanych profili działań niepożądanych analizowanych leków).
Wybór prezentowanych wyników		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odstępionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (med. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Ocena była zgodna z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej. O
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		
Średnie		
Średnie		
Średnie		
Średnie		

13.3 Opis skal wykorzystanych w analizie własnej

13.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określone jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 38. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>Tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>Tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	Tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> /nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	Nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	Tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

Tabela 39. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

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

Tabela 40. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.	2.7a.			-
T/PT	ND			Niskie
N/PN/BI	N/PN			Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI			Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej			-
Niskie	Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

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

Tabela 41. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			N/PN/BI	Wysokie

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 42. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

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

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

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

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

Tabela 44. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

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

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

13.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczenia z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

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

13.3.3 Skala NICE

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

Tabela 46. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

13.3.4 Skala NOS

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

Tabela 47. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Tecentriq® (atezolizumab)	w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny
----------------------------------	--

Dobór pacjentów

3. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
 - w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, med. pielęgniarzy, ochotnicy
 - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
 - dobrani w inny sposób
 - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - wiarygodna dokumentacja (med. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - ustrukturyzowany wywiad*
 - spontaniczne raportowanie
 - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - tak*
 - nie

Czynniki zakłócające

3. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych**Tecentriq® (atezolizumab)**

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

-
3. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano
-

Tabela 48. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
3. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób? ▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (med. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* ▪ tak, med. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów ▪ brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej ▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* ▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona ▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej ▪ brak opisu
3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej? ▪ brak choroby w wywiadzie* ▪ brak opisu
Czynniki zakłócające
3. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ekspozycja
3. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny? ▪ wiarygodna dokumentacja (med. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* ▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia ▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna ▪ brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej? ▪ tak* ▪ nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy ▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* ▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi ▪ różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

13.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

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

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Tabela 49. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, med. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (med. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \pm$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \pm$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	Prezentowano listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak med. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	RCTs
			Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT) do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>Częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (med. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (med. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, med. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

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

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.4 Opis skal wykorzystanych we włączonych badaniach

13.4.1 Kwestionariusz *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30*

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to zwalidowane narzędzie przeznaczone do oceny jakości życia i funkcjonowania pacjentów onkologicznych. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, na podstawie udzielanych przez pacjentów odpowiedzi analizowane są następujące aspekty QoL: funkcjonowanie chorego (5 domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne), nasilenie wybranych objawów chorobowych (9 domen wieloelementowych lub pojedynczych pytań: duszność, nudności i wymioty, zmęczenie, ból, bezsenność, zaparcia, spadek apetytu, biegunka i trudności finansowe) oraz ogólna jakość życia/stan zdrowia (GHS/QoL). Dla każdej z domen, uzyskane wyniki przekształcane są na punktację w skali od 0 do 100 punktów. Dla domen funkcjonalnych oraz GHS/QoL wyższy wynik punktowy oznacza lepsze funkcjonowanie lub jakość życia, a w przypadku skal dotyczących występowania objawów, wyższa punktacja wskazuje na większe obciążenie objawami chorobowymi. Dla każdej z domen, predefiniowany punkt odcięcia dla minimalnej klinicznie istotnej zmiany (poprawa lub pogorszenie) został wyznaczony na 10 punktów (Lee 2023).

13.4.2 Kwestionariusz *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer 13*

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 to moduł dodatkowy, stanowiący uzupełnienie ogólnego kwestionariusza u pacjentów z rakiem płuca. Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 pozwala na ocenę jakości życia związanej ze specyfiką lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu. W ramach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 ocenia się występowanie następujących objawów: duszność, kaszel, krwiotłucie, ból w obrębie jamy ustnej i języka, dysfagia, łysienie, neuropatia obwodowa i dolegliwości bólowe (ból w klatce piersiowej, ból ramienia i barku, ból w innych lokalizacjach). Analogicznie, jak w przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniki przekształcają się na wynik w skali od 0 do 100 punktów, a wyższa punktacja oznacza większe nasilenie objawów. Istotną klinicznie zmianę danego parametru definiuje się jako zmianę o ≥ 10 punktów (Lee 2023).

13.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie RCT *IPSOS* (NCT03191786)

- Lee 2023** Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, Rittmeyer A, Talbot T, Vicente D, Califano R, Cortinovis D, Le AT, Huang D, Liu G, Cappuzzo F, Reyes Contreras J, Reck M, Palmero R, Mak MP, Hu Y, Morris S, Högländer E, Connors M, Biggane AM, Vollan HK, Peters S. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet* 2023; 402(10400):451-463. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00774-2
- Lee 2022 (doniesienie konferencyjne)** Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Han B, Szczesna A, Cortinovis DL, Rittmeyer A, Baz DV, Califano R, Anh LT, Liu G, Cappuzzo F, Contreras JGR, Reck M, Hu Y, Morris S, Hoegländer EK, Connors M, Vollan HKM, Peters S. LBA11 IPSOS: Results from a phase III study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) vs single-agent chemotherapy (chemo) in patients (pts) with NSCLC not eligible for a platinum-containing regimen. *Ann Oncol* 2022; 33:S1418-S1419. DOI:10.1016/j.annonc.2022.08.052
- CT-IPSOS 2025** Dane dotyczące badania IPSOS prezentowane w portalu clinicaltrials.gov
Dostępne pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191786?term=NCT03191786&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2025 r.
- EPAR Tecentriq 2024** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Tecentriq. International non-proprietary name: Atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/008225 July 2024. EMA/CHMP/111305/2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.04.2025 r.

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

- Altan M, Singhi EK, Worst M, Carter BW, Leung CH, Lee JJ, Presley CJ, Lewis J, Rinsurongkawong W, Rinsurongkawong V, Zhang J, Gibbons DL, Vaporciyan AA, Heymach JV, Mott FE. Clinical Effectiveness and Safety of Anti-PD-(L)1 Therapy Among Older Adults With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2022; 23(3):236-243. DOI:10.1016/j.clcc.2021.12.011
- Chikaishi Y, Inoue M, Kusanagi K, Honda Y, Yoshida J, Tanaka M. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor monotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Aging Med.* 2021; 4(1):42-46. DOI:10.1002/agm2.12147
- Endo S, Honda T, Sato K, Kubota N, Kamoshida T, Mochizuki A, Fujii M, Ochi J, Miyazaki Y, Tsukada Y. Evaluating the potential of immunotherapy and chemoimmunotherapy in the treatment of elderly non-small cell lung cancer patients: A real-world study. *Cancer Treat Res Commun* 2023; 37. DOI:10.1016/j.ctarc.2023.100755
- Gomes F, Lorigan P, Woolley S, Foden P, Burns K, Yorke J, Blackhall F. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients – the ELDERS study. *ESMO Open* 2021; 6(1). DOI:10.1016/j.esmoop.2020.100042
- Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano ogólnie inhibitory PD-1 oraz PD-L1; atezolizumab otrzymywało jedynie 8 chorych i nie analizowano osobno wyników dla tych pacjentów – jedynie uwzględniono leczenie w wieloczynnikowej analizie przeżycia całkowitego, podając wynik atezolizumab vs nivolumab, co nie mogło zostać wykorzystane w niniejszej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające stosowanie monoterapii ICI u dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP w wieku >80 lat; do badania włączono rekordy medyczne 10 pacjentów, spośród których tylko 2 było leczonych atezolizumabem, wyniki przedstawiono ogółem dla 10 włączonych pacjentów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające stosowanie immunoterapii i chemioterapii u starszych (≥75 i <75 lat) chorych na NDRP; nie przedstawiono oddzielnych wyników bezpośrednio dla atezolizumabu
- Nieodpowiednia interwencja – badanie ELDERS, prospektywne badanie kohortowe dotyczące bezpieczeństwa ICI u starszych pacjentów onkologicznych (NDRP i chłoniaki); spośród kohorty starszych pacjentów żaden nie otrzymywał atezolizumabu, natomiast spośród

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Hakozaki T, Hosomi Y, Shimizu A, Kitadai R, Mirokuji K, Okuma Y. Polypharmacy as a prognostic factor in older patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with anti-PD-1/PD-L1 antibody-based immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(10):2659-2668. DOI:10.1007/s00432-020-03252-4

Ham A, Lee Y, Kim HS, Lim T. Real-World Outcomes of Nivolumab, Pembrolizumab, and Atezolizumab Treatment Efficacy in Korean Veterans with Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15(16). DOI:10.3390/cancers15164198

Jodai T, Saruwatari K, Ikeda T, Moriyama E, Kashiwabara K, Shingu N, Iy-onaga K, Inaba M, Ajishi Y, Honda C, Hirosako S, Maruyama H, Kakiuchi Y, Eida H, Tomita Y, Saeki S, Ichiyasu H, Sakagami T. Clinical outcomes and predictive value of programmed cell death-ligand 1 expression in response to anti-programmed cell death 1/ligand 1 antibodies in non-small cell lung cancer patients with performance status 2 or greater. *Int J Clin Oncol* 2021; 26(1):78-86. DOI:10.1007/s10147-020-01789-5

Kubo T, Ichihara E, Harada D, Inoue K, Fujiwara K, Hosokawa S, Kishino D, Kawai H, Ochi N, Oda N, Hara N, Hotta K, Tabata M, Maeda Y, Kiura K. Efficacy of immune checkpoint inhibitor monotherapy in elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Respir Invest* 2023; 61(5):643-650. DOI:10.1016/j.resinv.2023.06.005

Mahashabde R, Bhatti SA, Martin BC, Painter JT, Rodriguez A, Ying J, Li C. Real-World Survival of First-Line Immune Checkpoint Inhibitor Treatment Versus Chemotherapy in Older Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Synchronous Brain Metastases. *JCO Oncol Pract* 2023; 19(11):1009-1019. DOI:10.1200/OP.23.00042

Matsukane R, Oyama T, Tatsuta R, Kimura S, Hata K, Urata S, Watanabe H. Real-World Prevalence and Tolerability of Immune-Related Adverse Events in Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study. *Cancers* 2024; 16(11). DOI:10.3390/cancers16112159

Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, Magnuson A, Mohile SG, Estrah V, Maggiore RJ. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(5):905-912. DOI:10.1111/jgs.15750

Nardone V, Giannicola R, Giannarelli D, Saladino RE, Azzarello D, Romeo C, Bianco G, Rizzo MR, Di Meo I, Nesci A, Pastina P, Falzea AC, Caracciolo D, Reginelli A, Caraglia M, Luce A, Mutti L, Giordano A, Cappabianca S, Pirtoli L, Barbieri V, Tassone P, Tagliaferri P, Correale P. Distinctive Role of the Systemic Inflammatory Profile in Non-Small-Cell Lung Cancer Younger and Elderly Patients Treated with a PD-1 Immune Checkpoint Blockade: A Real-World Retrospective Multi-Institutional Analysis. *Life (Basel)* 2021; 11(11). DOI:10.3390/life1111235

Okada M, Ohgino K, Horiuchi K, Sayama K, Arai D, Watase M, Kobayashi K, Terashima T, Ishioka K, Miyawaki M, Sakamaki F, Masuzawa K, Terai H, Yasuda H, Soejima K, Fukunaga K. Real-World Efficacy and Safety of Atezolizumab for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Japan: A Retrospective Multicenter Analysis. *J Clin Med*. 2024; 13(24). DOI:10.3390/jcm13247815

Okauchi S, Ohara G, Shiozawa T, Watanabe H, Numata T, Nakamura R, Tamura T, Kikuchi N, Miyazaki K, Hayashi S, Sakurai H, Yamashita T, Kurishima K, Inagaki M, Endo T, Ishikawa H, Kaburagi T, Satoh H, Sakamoto T, Hizawa N. Atezolizumab Monotherapy for Non-small Cell Lung Cancer Patients: An Observational Study in Ibaraki Group (ATTENTION-IBARAKI). *In Vivo* 2023; 37(5):2203-2209. DOI:10.21873/invivo.13320

kohorty młodszych – atezolizumab stosował tylko 1 pacjent, w dodatku nie podano czy był chory na NDRP czy na chłoniaka

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające stosowanie ICI u dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP w wieku ≥ 65 lat w ramach RWE w populacji japońskiej – ocena polifarmacji jako czynnika prognostycznego; nie wyróżniono wyników bezpośrednio dla atezolizumabu (jedynie uwzględniono leczenie w wieloczynnikowej analizie przeżycia całkowitego, podając wynik atezolizumab vs nivolumab, co nie mogło zostać wykorzystane w niniejszej analizie)

Nieodpowiednia populacja – retrospektywne badanie RWE oceniające stosowanie nivolumabu, pembrolizumabu, atezolizumabu u koreańskich weteranów chorych na NDRP w stadium IV; żaden z pacjentów nie otrzymywał atezolizumabu w 1 linii leczenia (jedynie w 2 lub ≥ 3 linii leczenia)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające stosowanie leków anty-PD-1/PD-L1 u chorych na NDRP ze statusem ECOG ≥ 2 w różnych liniach terapii systemowej; atezolizumab otrzymywało jedynie 8% chorych i nie przedstawiono oddzielnie wyników dla pacjentów otrzymujących leczenie atezolizumabem w pierwszej linii

Nieodpowiednia interwencja – retrospektywne badanie oceniające ICI u starszych (≥ 85 lat) chorych na NDRP; żaden z pacjentów nie otrzymywał atezolizumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie RWE oceniające stosowanie zatwierdzonych przez FDA ICI w pierwszej linii leczenia NDRP u starszych (≥ 65 lat) chorych z przerzutami do mózgu; atezolizumab otrzymywało mniej niż 11 pacjentów i nie przedstawiono oddzielnie wyników dla atezolizumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena występowania i tolerancji działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym u osób starszych (< 75 i ≥ 75 lat) z NDRP leczonych ICI w ramach RWE; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla monoterapii atezolizumabem w pierwszej linii

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające stosowanie ICI u dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP w wieku ≥ 70 lat w ramach RWE; chorzy stosowali 3 różne ICI: nivolumab: $n=65$, 86,7%, pembrolizumab: $n=6$, 8,0%, tezolizumab: $n=4$, 5,3%; wyniki przedstawiono dla całej ocenianej kohorty, nie wyróżniono wyników dla atezolizumabu

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające stosowanie przeciwciał monoklonalnych (nivolumabu lub atezolizumabu) u pacjentów z NDRP w wieku < 75 lat i ≥ 75 lat; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla atezolizumabu

Nieodpowiednia populacja – ocena atezolizumabu w ramach RWE w niewyselekcjonowanej populacji chorych na NDRP, którzy otrzymywali wcześniej leczenie ICI (wszyscy pacjenci mieli niepowodzenie wcześniejszego leczenia, ponadto oceniana populacja nie charakteryzowała się obecnością czynników będących przeciwwskazaniem do zastosowania chemioterapii opartej na platynach); brak wyników dla terapii ATEZO w 1 linii leczenia NDRP

Nieodpowiednia populacja – retrospektywne badanie oceniające monoterapię atezolizumabem u chorych na NDRP w ramach leczenia w 11 szpitalach w prefekturze Ibaraki; mediana linii leczenia dla stosowania ATEZO wynosiła 3 (zakres: 1-10 linii), 74 (50,3%) pacjentów otrzymywało 1-3 linie leczenia, a 73 (49,7%) otrzymywało

Ramos MJ, Mendes AS, Romão R, Febra J, Araújo A. Immunotherapy in Elderly Patients—Single-Center Experience. *Cancers* 2024; 16(1). DOI:10.3390/cancers16010145

Rong Y, Bentley JP, Bhattacharya K, Yang Y, Chang Y, Earl S, Ramachandran S. Incidence and risk factors of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors among older adults with non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2024; 13(1):e6879. DOI:10.1002/cam4.6879

Rong Y, Ramachandran S, Bhattacharya K, Yang Y, Earl S, Chang Y, Bentley JP. The association between toxicity and efficacy of immune checkpoint inhibitors in older adults with NSCLC. *Immunother* 2024; 16(16-17):1057-1068. DOI:10.1080/1750743X.2024.2394382

Saito Z, Fujita K, Okamura M, Ito T, Yamamoto Y, Kanai O, Hashimoto M, Nakatani K, Sawai S, Mio T. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer aged 80 years or older. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021; 4(6):e1405. DOI:10.1002/cnr.2.1405

Sakakida T, Ishikawa T, Uchino J, Tabuchi Y, Komori S, Asai J, Arai A, Tsunozuka H, Kosuga T, Konishi H, Hongo F, Inoue M, Hirano S, Ukimura O, Taguchi T, Takayama K, Itoh Y. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in elderly and frail patients with advanced malignancies. *Oncol Lett* 2020; 20(4). DOI:10.3892/ol.2020.11875

Shah NJ, Della Pia A, Wu T, Williams A, Weber M, Sinclair B, Gourni Paleoudis E, Alaoui A, Lev-Ari S, Adams S, Kaufman J, Parikh SB, Tonti E, Muller E, Serzan M, Cheruku D, Lee A, Sridhar A, Hee BP, Ahn J, Pecora A, Ip A, Atkins MB. Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitors in Unique Cohorts Underrepresented in Clinical Trials. *Cancers* 2024; 16(12). DOI:10.3390/cancers16122223

Sheng J, Li H, Yu X, Yu S, Chen K, Pan G, Xie M, Li N, Zhou Z, Fan Y. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and brain metastases: A real-world retrospective study in China. *Thorac Cancer* 2021; 12(22):3019-3031. DOI:10.1111/1759-7714.14171

Tsukita Y, Tozuka T, Kushiro K, Hosokawa S, Sumi T, Uematsu M, Honjo O, Yamaguchi O, Asao T, Sugisaka J, Saito G, Shiihara J, Morita R, Katakura S, Yasuda T, Hisakane K, Miyauchi E, Morita S, Kobayashi K, Asahina H. Immunotherapy or Chemoimmunotherapy in Older Adults with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2024; 10(4):439-447. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.6277

Yagishita S, Goto Y, Nishio M, Akamatsu H, Hayashi H, Miura S, Tamada K, Kagamu H, Hamada A, Ohuchi M, Gemma A, Yoshino I, Misumi T, Hata A, Hara S, Kijima T, Masaki F, Iwasawa S, Nakagawa S, Tatsuno M, Mitsudomi T. Real-World Pharmacokinetics, Effectiveness, and Safety of Atezolizumab in Patients With Unresectable Advanced or Recurrent NSCLC: An Exploratory Study of J-TAIL. *JTO Clin Res Rep* 2024; 5(7):100683. DOI:10.1016/j.jtocrr.2024.100683

ATEZO w ≥ 4 linii leczenia; tylko 6 (4,1%) pacjentów otrzymywało ATEZO w 1 linii leczenia NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające stosowanie monoterapii ICI (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, awelumab, atezolizumab) u pacjentów z potwierdzonymi przerzutowymi nowotworami litymi (czerniak, rak nerki, niedrobnokomórkowy rak płuca i rak pęcherza moczowego); nie przedstawiono oddzielnie wyników dla 1 linii leczenia atezolizumabem chorych na NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena zdarzeń niepożądanych związanych z immunoterapią u starszych (≥ 65 lat) chorych na NDRP leczonych niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla atezolizumabu stosowanego w 1 linii leczenia NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena związku między działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym (irAE) wywołanymi przez ICI a śmiertelnością i przerwaniem stosowania ICI u starszych (≥ 65 lat) chorych na NDRP leczonych niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla atezolizumabu stosowanego w 1 linii leczenia NDRP

Nieodpowiednia populacja – retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające stosowanie ICI (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab) u chorych na NDRP, w wieku ≥ 80 lat; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla atezolizumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP (podano informację, że żaden z 7 chorych leczonych ATEZO nie otrzymywał tego leku w 1 linii leczenia)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena bezpieczeństwa i tolerancji inhibitorów PD-1/PD-L1 u pacjentów w podeszłym wieku i słabych (ang. frail) z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi; nie przedstawiono wyników bezpośrednio dla chorych na NDRP leczonych atezolizumabem w 1 linii

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywne badanie RWE oceniające stosowanie ICI w populacjach pacjentów niedostatecznie reprezentowanych w badaniach klinicznych (unikalne grupy pacjentów obejmowały wiek >75 lat, rasę inną niż biała, obecną historię palenia, słaby stan sprawności, otyłość, choroby autoimmunologiczne, przewlekłe infekcje wirusowe, wiele wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych, >3 miejsca przerzutów); nie przedstawiono wyników bezpośrednio dla atezolizumabu stosowanego w 1 linii leczenia NDRP

Brak poszukiwanych punktów końcowych – chińskie retrospektywne badanie RWE oceniające stosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, sintilimab) u chorych na NDRP z przerzutami do mózgu; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla atezolizumabu stosowanego w 1 linii leczenia NDRP

Nieprawidłowa interwencja – retrospektywne badanie mające na celu ustalenie optymalnego wyboru leków pierwszego rzutu u starszych pacjentów onkologicznych na podstawie danych z praktyki klinicznej oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego ICI-chemioterapia; nie podano informacji na temat stosowanych leków ICI

Nieodpowiednia populacja – badanie J-TAIL, prospektywne, jedno-ramienne, obserwacyjne badanie oceniające monoterapię atezolizumabem u japońskich pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym/nawrotowym NDRP, leczonych wcześniej terapią systemową; żaden z chorych nie otrzymywał atezolizumabu w 1 linii leczenia NDRP

13.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria włączenia i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

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

Dall'Olio FG, Maggio I, Massucci M, Mollica V, Fragomeno B, Ardizzoni A. ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors-A systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung Cancer* 2020; 145:95-104. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.04.027

Ding Y, Lei S, Wang L, Tang L, Zhang Y, Liao Y, Deng X, Li Y, Gong Y, Li Y. Age-related efficacy of immunotherapies in advanced non-small cell lung cancer: a comprehensive meta-analysis. *Lung Cancer* 2024; 195:107925. DOI:10.1016/j.lungcan.2024.107925

Guven DC, Martinez-Cannon BA, Testa GD, Martins JC, Velasco RN, Kalsi T, Gomes F. Immunotherapy use in older adults with cancer with frailty: A young SIOG review paper. *J Geriatr Oncol* 2024; 15(4). DOI:10.1016/j.jgo.2024.101742

Killock D. Platinum-ineligible: atezolizumab preferable. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(10):661. DOI:10.1038/s41571-023-00806-6

Kim CM, Lee JB, Shin SJ, Ahn JB, Lee M, Kim HS. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in elderly patients: a meta-analysis and meta-regression. *ESMO Open* 2022; 7(5). DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100577

Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, Fossey-Diaz V, Culine S. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients Aged ≥ 75 Years with Advanced Cancer in First- and Second-Line Settings: A Meta-Analysis. *Drugs Aging* 2020; 37(10):747-754. DOI:10.1007/s40266-020-00788-5

Luciani A, Dottorini L, Battaiotto E, Petrelli F. Network meta-analysis of first-line systemic regimens for older patients with advanced NSCLC. *Anti-Cancer Drugs* 2024; 35(6):576-583. DOI:10.1097/CAD.0000000000001602

Luciani A, Ghidini A, Dottorini L, Petrelli F. Safety and Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Older Patients with Cancer: A Systematic Review of 48 Real-World Studies. *Drugs Aging* 2021; 38(12):1055-1065. DOI:10.1007/s40266-021-00899-7

Marur S, Singh H, Mishra-Kalyani P, Larkins E, Keegan P, Sridhara R, Blumenthal GM, Pazdur R. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin Oncol* 2018; 45(4):220-225. DOI:10.1053/j.seminoncol.2018.08.007

Ninomiya K, Oze I, Kato Y, Kubo T, Ichihara E, Rai K, Ohashi K, Kozuki T, Tabata M, Maeda Y, Kiura K, Hotta K. Influence of age on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced cancers: a systematic review

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający stan sprawności ECOG ≥ 2 jako czynnik prognostyczny u pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych ICI; nie przedstawiono wyników oceny monoterapii atezolizumabem w 1 linii leczenia NDRP

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność ICI u starszych chorych na NDRP; nie przedstawiono wyników oceny monoterapii atezolizumabem w 1 linii leczenia NDRP

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd immunoterapii stosowanych u starszych chorych na raka z zespołem kruchości (*with frailty*); nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – krótka notatka prezentująca najważniejsze wyniki z badań; nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający stosowanie ICI u chorych w podeszłym wieku; wyniki metaanaliz przedstawiono w podziale na wiek (<65 i ≥ 65 lat), jednostkę chorobową (NDRP, czerniak, inne guzy), rodzaj immunoterapii (anty-PD-1/PD-L1, anty-CTLA-4, leczenie skojarzone), linię leczenia (1, ≥ 2); nie wyróżniono wyników dla monoterapii atezolizumabem stosowanego w 1 linii leczenia NDRP u osób starszych

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający stosowanie ICI w 1 i 2 linii leczenia chorych na zaawansowanego raka (rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, rak płuc niedrobnokomórkowy, rak nerwowokomórkowy, rak płuc drobnokomórkowy) w podeszłym wieku; wyniki metaanaliz przedstawiono w podziale na wiek (<75 i ≥ 75 lat); nie wyróżniono wyników dla monoterapii atezolizumabem stosowanego w 1 linii leczenia NDRP u osób starszych

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający stosowane schematy leczenia w 1 linii leczenia starszych chorych na zaawansowanego NDRP; nie włączono żadnego badania oceniającego monoterapię atezolizumabem w populacji chorych nie kwalifikujących się do terapii platynami

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny i analiza badań RWE oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo ICI stosowanych u niewyselekcjonowanych osób starszych z nowotworami leczonych poza badaniami klinicznymi; żadne z włączonych badań nie dotyczyło oceny monoterapii atezolizumabem u starszych chorych na NDRP w podeszłym wieku

Brak znamion przeglądu systematycznego; analiza FDA dotycząca przeżycia u starszych chorych na przerzutowego NDRP w badaniach oceniających przeciwciała blokujące PD-1/PD-L1; nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający stosowanie ICI (inhibitory PD-1, PD-L1 i CTLA-4) w leczeniu zaawansowanych raków (czerniak, rak płuc, rak żołądka);

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

and meta-analysis. *Acta Oncol* 2020; 59(3):249-256. DOI:10.1080/0284186X.2019.1695062

Raphael J, Batra A, Boldt G, Shah PS, Blanchette P, Rodrigues G, Vincent MD. Predictors of Survival Benefit From Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(2):106-113.e5. DOI:10.1016/j.clcc.2019.11.004

Spagnuolo A, Gridelli C. The Role of Immunotherapy in the First-Line Treatment of Elderly Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers* 2023; 15(8). DOI:10.3390/cancers15082319

Sun Y-M, Wang Y, Sun X-X, Chen J, Gong Z-P, Meng H-Y. Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Older Non-small-Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10. DOI:10.3389/fonc.2020.558454

Tagliamento M, Frelaut M, Baldini C, Naigeon M, Nencioni A, Chaput N, Besse B. The use of immunotherapy in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2022; 106. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102394

Takigawa N, Ochi N, Nakagawa N, Nagasaki Y, Taoka M, Ichiyama N, Mimura A, Nakanishi H, Kohara H, Yamane H. Do elderly lung cancer patients aged ≥ 75 years benefit from immune checkpoint inhibitors?. *Cancers* 2020; 12(7):1-12. DOI:10.3390/cancers12071995

Tomasik B, Bieńkowski M, Braun M, Popat S, Dziadziuszko R. Effectiveness and safety of immunotherapy in NSCLC patients with ECOG PS score ≥ 2 – Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021; 158:97-106. DOI:10.1016/j.lungcan.2021.06.004

van Holstein Y, Kapiteijn E, Bastiaannet E, van den Bos F, Portielje J, de Glas NA. Efficacy and Adverse Events of Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors in Older Patients with Cancer. *Drugs Aging* 2019; 36(10):927-938. DOI:10.1007/s40266-019-00697-2

Wu Q, Luo S, Xie X. Lack of Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients Older Than 75?. *J Immunother* 2022; 45(7):307-320. DOI:10.1097/CJI.0000000000000426

Yan X, Tian X, Wu Z, Han W. Impact of Age on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapy for Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10. DOI:10.3389/fonc.2020.01671

Zhang L, Sun L, Yu J, Shan F, Zhang K, Pang X, Ma C, Zhang Y, Shen M, Ma S, Ruan S. Comparison of Immune Checkpoint Inhibitors between Older and Younger Patients with Advanced or Metastatic Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019; 2019:9853701. DOI:10.1155/2019/9853701

wyniki przedstawiono w podziale na rodzaj immunoterapii (inhibitor CTLA-4, PD-1 + CTLA-4, PD-1, PD-L1) i wiek (<65 i ≥ 65 lat), typ nowotworu (czerniak, NDRP, inne), linia leczenia (1, 2 i kolejne), rodzaj badania (*Head to head*, *Add on*); nie przedstawiono wyników oceny monoterapii atezolizumabem w 1 linii leczenia chorych na NDRP nie kwalifikujących się do terapii platynami

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający stosowanie ICI (PD-1/PD-L1) z chemioterapią u chorych na zaawansowanego NDRP; nie włączono żadnego badania oceniającego monoterapię atezolizumabem w 1 linii leczenia chorych na NDRP

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie opisuje rolę immunoterapii, w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią, w 1 linii leczenia starszych chorych na zaawansowanego NDRP; nie przedstawiono żadnych informacji które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający stosowanie ICI (anty-PD-1/PD-L1) vs chemioterapia u starszych (≥ 65 lat) chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; nie włączono żadnego badania oceniającego monoterapię atezolizumabem w 1 linii leczenia chorych na NDRP

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie narracyjne opisuje stosowanie immunoterapii, w monoterapii lub skojarzeniu, w leczeniu starszych chorych na zaawansowanego NDRP; nie przedstawiono żadnych informacji które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie opisuje stosowanie ICI w leczeniu starszych (≥ 75 lat) chorych na zaawansowanego NDRP; nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający stosowanie ICI u chorych na NDRP ze statusem sprawności ECOG ≥ 2 (w porównaniu do chorych o statusie ECOG ≤ 1); nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie – o badaniu *IPSO*s uwzględnionym w niniejszym raporcie wspomniano jedynie w dyskusji jako o badaniu w toku (w momencie publikacji przeglądu) z niedostępnymi wówczas wynikami

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie opisuje stosowanie ICI w leczeniu starszych chorych na raka (czerniak, NDRP, rak pęcherza moczowego i nerek); nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny oceniający ICI w populacji starszych (>75 lat) pacjentów onkologicznych; nie włączono żadnego badania RCT spełniającego kryteria włączenia do niniejszego raportu

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający terapię skojarzoną ICI u chorych na NDRP; nie włączono żadnego badania oceniającego monoterapię atezolizumabem w 1 linii leczenia chorych na NDRP

Brak poszukiwanej interwencji – przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący stosowanie ICI u starszych i młodszych chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; nie włączono żadnego badania oceniającego monoterapię atezolizumabem w 1 linii leczenia chorych na NDRP

13.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 15 maja 2025 roku.

Tabela 50. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab[all] OR atezolizumab[nm]	4377
2	"non small cell lung cancer"[all]	89113
3	„NSCLC”[tw]	71013
4	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]	78845
5	#2 OR #3 OR #4	113153
6	#1 AND #5	1041
7	ineligible[tw] OR unfit[tw] OR frail[tw] OR "poor performance"[tw] OR unsuitable[tw] OR "performance status"[tw] OR "not eligible"[tw] OR elderly[tw] OR elder[tw] OR older[tw] OR "not suitable"[tw]	992719
8	#6 AND #7	121

Tabela 51. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('atezolizumab'/exp OR atezolizumab) AND [203andom]/lim	21757
2	'non small cell lung cancer' AND [203andom]/lim	190888
3	nsclc AND [embase]/lim	122184
4	'non small cell lung cancer'/exp AND [203andom]/lim	233540
5	#2 OR #3 OR #4	250144
6	#1 AND #5	7404
7	(ineligible OR unfit OR frail OR 'poor performance' OR unsuitable OR 'performance status' OR 'not eligible' OR elderly OR elder OR older OR 'not suitable') AND [203andom]/lim	1376602
8	#6 AND #7	1066

Tabela 52. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	atezolizumab	1725
2	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]	6758
3	NSCLC	13098

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4	"non small cell lung cancer"	16606
5	#2 OR #3 OR #4	18274
6	#1 AND #5	534
7	ineligible OR unfit OR frail OR "poor performance" OR unsuitable OR "performance status" OR "not eligible" OR elderly OR elder OR older OR "not suitable"	165208
8	#6 AND #7	150

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

13.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

13.10.1 Badanie *IPSOS*

Tabela 53. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IPSOS*.

Metodyka			
Rodzaj badania	Otwarte badanie III fazy z randomizacją i równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (91 ośrodków w 23 krajach Azji, Europy, Ameryki Płn. i Ameryki Płd. w tym w Polsce [2]),	Sponsor	F Hoffmann-La Roche, Genentech Inc.
Okres obserwacji	Mediana <i>follow-up</i> dla populacji ITT: 41,0 miesięcy (IQR: 36,7–47,8) ¹		
Oszacowanie wielkości próby	Przy uwzględnieniu pewnych założeń (wypadnięcie 10% włączonych pacjentów w czasie badania, okres zbierania danych wynoszący 24 miesiące), oszacowano, że włączenie do badania około 441 chorych, powinno przełożyć się na odnotowanie 380 zdarzeń w zakładanym okresie obserwacji, pozwalając na uzyskanie 90% mocy statystycznej w wykrywaniu HR równego 0,7 dla przeżycia całkowitego, co odpowiada wydłużeniu mediany OS z 7 miesięcy w grupie kontrolnej do 10 miesięcy w grupie interwencji (dwustronny test log-rank, $\alpha=5\%$).		
	W ramach oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, zaplanowano przeprowadzenie analizy <i>interim</i> i analizy końcowej. Analiza <i>interim</i> ma zostać wykonana po wystąpieniu 304 zdarzeń w populacji ITT (co odpowiada 80% całkowitej spodziewanej liczby zdarzeń), a analiza końcowa powinna zostać przeprowadzona po odnotowaniu 380 zdarzeń (zgonów) lub osiągnięciu 54 miesięcy obserwacji, po włączeniu do badania pierwszego pacjenta. W celu kontrolowania ogólnego poziomu błędu typu I na zakładanym poziomie (5%), poziom istotności przyjęty w analizie <i>interim</i> określono przy wykorzystaniu funkcji LanDeMets oraz użyto metody granic O’Brien-Fleming.		
Analiza statystyczna	W ramach oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, zaplanowano przeprowadzenie analizy <i>interim</i> i analizy końcowej. Analiza <i>interim</i> została wykonana przez Niezależny Komitet med. Monitorowania Danych (IDMC, z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>), po wystąpieniu 304 zdarzeń dla OS. Kończącą analizę przeprowadzono po odnotowaniu 379 zdarzeń, z datą odcięcia danych 30 kwietnia 2022.		
	<u>Analiza skuteczności</u> : populacja ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, zgodnie z przypisaną grupą) Analiza OS została oparta o stratyfikowany test log-rank. Wartość HR szacowano przy wykorzystaniu stratyfikowanego modelu regresji Cox’a, wraz z wyznaczeniem dwustronnego 95% przedziału ufności. W modelu uwzględniono predefiniowane czynniki stratyfikacji, które zostały wykorzystane w procesie randomizacji (podtyp histologiczny NDRP, obecność przerzutów do mózgu oraz poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza mierzony w teście SP142). Dla każdej z grup, przy szacowaniu prawdopodobieństwa przeżycia bez zdarzenia w danym punkcie czasowym wykorzystano metodologię Kaplana-Meiera, wyznaczono mediany OS i skonstruowano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera. Dwustronne, 95% przedziały ufności dla median zostały wyznaczone za pomocą metodą Brookemeyr-Crowley, a dla prawdopodobieństwa przeżycia w określonym momencie czasowym – za pomocą formuły Greenwooda. Takie same obliczenia wykonano dla pozostałych punktów końcowych typu „czas do zdarzenia”: PFS, DoR, TTCD. W przypadku DoR w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, a porównanie różnic pomiędzy grupami miało charakter opisowy.		

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO 2025)

Dla każdej z grup, odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie wraz z 95% przedziałem ufności wyznaczono za pomocą metody Cloppera-Pearsona. Różnice w zakresie ORR pomiędzy grupami porównywano za pomocą testu χ^2 , przedziały ufności dla takiego porównania wyznaczano przy wykorzystaniu przybliżenia normalnego dla rozkładu dwumianowego.

W analizie czasu do wystąpienia potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD) wykorzystano opublikowane dane dotyczące istotnie klinicznej zmiany jakości życia ocenianej według EORTC.

Ogólny poziom błędów typu I przyjęto na poziomie $\alpha=0,05$ (test dwustronny). W analizie drugorzędowych punktów końcowych nie zastosowano korekty poziomów istotności dla porównań wielokrotnych.

Dla wybranych punktów końcowych, wykonane analizy wrażliwości i analizy w podgrupach.

Dodatkowo, wykonano analizę eksploracyjną dla podgrupy, wyodrębnionej z populacji ogólnej badania przy zastosowaniu kryteriów uzgodnionych i zaakceptowanych przez EMA (89% populacji ITT), dla tzw. „subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA”.

Analiza bezpieczeństwa: populacja wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku (atezolizumab, chemioterapia).

Zdarzenia niepożądane kodowano zgodnie z terminologią MedDRA), ich nasilenie oceniano według kryteriów CTCAE, wersja 4.0. Podstawowy okres zbierania informacji dotyczących bezpieczeństwa to czas od rozpoczęcia leczenia aż do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku lub po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej (którekolwiek wystąpi wcześniej). Informacje na temat występowania SAEs i AESI zbierano w wydłużonym okresie obserwacji, obejmującym 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku lub rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej (dodatkowo, już od podpisania świadomej zgody monitorowano pacjentów pod kątem występowania SAEs związanych z interwencjami, wymaganymi w protokole badania).

W ramach analizy bezpieczeństwa raportowano liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem. Dla niektórych kategorii AEs podano również współczynnik występowania, skorygowany o ekspozycję (*Exposure-Adjusted Event Rate*), obliczany jako liczba zdarzeń przypadających na 100 pacjentolat.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny¹

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Prawdopodobieństwo przeżycia w wybranych punktach czasowych: 6-, 12-, 18- i 24-miesięczne OS
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego odnotowania progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej)
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), w ocenie badacza, oceniane w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 stwierdzoną w teście immunohistochemicznym SP263
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*) oceniana przez badacza według kryteriów RECIST 1.1, obejmująca odpowiedź częściową (PR, z ang. *Partial Response*) i całkowitą (CR, z ang. *Complete Response*)
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) definiowany jako czas od wystąpienia udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie do odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1, lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej)

Inne punkty końcowe:

- Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*): jakość życia związana ze zdrowiem, oceniana za pomocą skali EORTC QLQ-C30 i dodatkowego modułu QLQ-LC13²
- Ocena bezpieczeństwa

Eksploracyjne punkty końcowe:

- ORR, PFS i DoR oceniane za pomocą zmodyfikowanych kryteriów RECIST w grupie interwencji³
- Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*) definiowany jako odsetek pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie była odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa lub choroba stabilna, w ocenie badacza według kryteriów RECIST 1.1
- Ocena ekspresji PD-L1 w tkance guza⁴

Punkty
końcowe

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO 2025)

- Ocena wybranych biomarkerów w tkance guza i w osoczu⁴
- Ocena markerów immunologicznych w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej⁴
- Użyteczność stanu zdrowia według kwestionariusza EQ-5D-5L³

- 1 głównym celem badania było porównanie różnic pomiędzy grupami w zakresie OS (ocena w populacji ITT);
- 2 analizowane parametry to: zmiana średniego wyniku dla domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu QLQ-LC13, względem wartości wyjściowej oraz czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD, z ang. *Time To Confirmed Deterioration*) danego parametru definiowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia w zakresie funkcjonowania lub nasilenia objawów (zmiana o ≥ 10 pkt.), utrzymującego się w 2 kolejnych ocenach, albo istotnie klinicznego pogorszenia, ze zgonem z dowolnej przyczyny, następującym w ciągu 6 lub 9 tygodni po wykonaniu ostatniej oceny (6 tygodni: do 48 tygodnia badania, 9 tygodni: po tym okresie).
- 3 brak wyników w dostępnych źródłach danych;
- 4 punkt końcowy nieistotny dla niniejszej analizy klinicznej, brak wyników w dostępnych źródłach danych.

Interwencja i komparator

Interwencja:

Atezolizumab (ATEZO) dożylnie w stałej dawce 1200 mg podawany w 1. Dniu każdego 21-dniowego cyklu

Komparator:

Chemioterapia (CHT) jednolekowa, wybór badacza spośród następujących:

- winorelbina (WIN) podawana doustnie lub dożylnie, zgodnie z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego
- gemcytabina (GEM) podawana dożylnie, zgodnie z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego

Chemioterapia stosowana w 3- lub 4-tygodniowych cyklach, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami.

Szczegółowe zasady dawkowania ATEZO:

- każdy wlew atezolizumabu powinien być wykonany w warunkach monitorowanych, przy możliwości natychmiastowej interwencji wykwalifikowanego personelu i zapewnieniu odpowiedniego sprzętu i leków potrzebnych do opowania potencjalnych, ciężkich skutków ubocznych
- pierwszorazowo atezolizumab w dawce 1200 mg rozpuszczony w 250 ml 0,9% NaCl należy podać w 60-minutowym wlewie dożylnym (± 15 min), nie należy stosować premedykacji w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych związanych z podaniem atezolizumabu, należy monitorować stan kliniczny pacjenta przez 60 minut przed rozpoczęciem infuzji, a także w trakcie jej trwania i 30 minut po jej zakończeniu (± 10 min), w razie wskazań
- kolejne dawki atezolizumabu są podawane we wlewach 60-minutowych (± 15 min) (jest to konieczne, jeśli w trakcie wcześniejszej infuzji wystąpiła reakcja związana z wlewem) lub 30-minutowych (± 10 min) (jest to dopuszczalne, jeśli pacjent dobrze tolerował poprzednie infuzje, bez reakcji związanych z wlewem)
- jeśli u pacjenta, podczas dowolnej wcześniejszej infuzji wystąpiła reakcja związana z wlewem, w kolejnych cyklach (za wyjątkiem 1. Cyklu) można stosować premedykację lekami przeciwhistaminowymi lub lekami przeciwgorączkowymi/przeciwbólowymi, według uznania badacza
- przy podawaniu drugiej i każdej kolejnej dawki atezolizumabu należy monitorować stan kliniczny pacjenta przez 60 minut przed rozpoczęciem infuzji, a także w trakcie jej trwania i 30 minut po jej zakończeniu (± 10 min), w zależności od sytuacji klinicznej i przebiegu poprzednich infuzji
- postępowanie w sytuacji wystąpienia reakcji związanych z wlewem, podczas pierwszorazowej infuzji atezolizumabu:
 - stopień 1: zmniejszenie szybkości wlewu atezolizumabu o połowę, po ustąpieniu objawów należy obserwować pacjenta i kontynuować infuzję o zmniejszonej prędkości przepływu przez ≥ 30 minut, a przy dobrej tolerancji, po 30 minutach dopuszcza się ponowne zwiększenie szybkości wlewu z powrotem do wyjściowej szybkości
 - stopień 2: przerwanie wlewu atezolizumabu i intensywne leczenie objawowe (doustne lub dożylne leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe, glikokortykosteroidy, epinefryna, leki rozkurczające oskrzela, tlenoterapia), po ustąpieniu objawów należy wznowić infuzję atezolizumabu z szybkością zmniejszoną o połowę, a przed podaniem kolejnych dawek leku należy stosować odpowiednią premedykację i ściśle monitorować pacjenta pod kątem występowania reakcji niepożądanych
 - stopień 3-4: zatrzymanie wlewu atezolizumabu i intensywne leczenie objawowe (doustne lub dożylne leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe, glikokortykosteroidy, epinefryna, leki rozkurczające

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOs (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOs 2025)

oskrzela, tlenoterapia), należy trwale zakończyć stosowanie atezolizumabu i skontaktować się z monitorem medycznym (w wybranych przypadkach, możliwe jest wznowienie terapii atezolizumabem u pacjentów odnoszącym korzyści z takiego postępowania, po całkowitym ustąpieniu objawów niepożądanych)

- postępowanie w sytuacji wystąpienia reakcji związanych z wlewem, podczas kolejnych infuzji atezolizumabu: zgodne z wytycznymi postępowania obowiązującymi w danym ośrodku

Po zakończeniu udziału w badaniu, sponsor zapewnia dalszy dostęp do terapii atezolizumabem pacjentom spełniającym odpowiednie kryteria (zagrożający życiu lub poważny stan medyczny, wymagający dalszej terapii atezolizumabem, brak alternatywnych opcji leczniczych, spełnienie wymagań regulacyjnych), pod warunkiem braku innego dostępu do atezolizumabu i braku zagrożenia dla bezpieczeństwa chorego.

Szczegółowe zasady dawkowania WIN:

- dawkowanie winorelbiny powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i wytycznymi praktyki klinicznej, dopuszczalne schematy dawkowania: podanie i.v. w dawce 25-30 mg/m² w 1. i 8. Dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. Dniu 4-tygodniowego cyklu; podanie p.o. w dawce 60-80 mg/m² w 1. i 8. Dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. Dniu 4-tygodniowego cyklu; zaleca się także dawkowanie cotygodniowe
- wszyscy pacjenci leczeni winorelbina powinni być monitorowani pod kątem występowania mielosupresji, w trakcie terapii i po jej zakończeniu
- winorelbina nie powinna być stosowana u pacjentów z liczbą granulocytów <1 000 komórek/mm³
- podczas leczenia winorelbina, nie jest konieczne stosowanie innych terapii

Szczegółowe zasady dawkowania GEM:

- dawkowanie gemcytabiny powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i wytycznymi praktyki klinicznej, dopuszczalne schematy dawkowania: podanie i.v. w dawce 1000-1250 mg/m² w 1. i 8. Dniu 3-tygodniowego cyklu lub w 1., 8. i 15. Dniu 4-tygodniowego cyklu
- podczas stosowania gemcytabiny należy zwrócić uwagę na występowanie mielosupresji jako najważniejsze zdarzenie ograniczające dawkę leku
- podczas leczenia gemcytabina, nie jest konieczne stosowanie innych terapii

Czas leczenia: leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia: progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 z objawowym pogorszeniem stanu chorego (ocena badacza, na podstawie danych z badań radiologicznych, wyników biopsji i stanu klinicznego), nieakceptowalnej toksyczności związanej z leczeniem, stanu, w którym kontynuacja terapii stwarzała zagrożenie dla bezpieczeństwa chorego, zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej, niedozwolonej protokołem lub ciąży.

Dopuszczano kontynuację stosowania atezolizumabu po wystąpieniu progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1, do czasu utraty korzyści klinicznych z dalszej terapii, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, zgonu lub zakończenia badania przez sponsora pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: dowody na korzyść kliniczną, według uznania badacza (brak objawowego pogorszenia przypisywanego progresji choroby w ocenie prowadzonej na podstawie zintegrowanej analizy danych z badań radiologicznych, wyników biopsji [jeśli są dostępne], stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych), brak nieakceptowalnej toksyczności, brak pogorszenia stanu sprawności według ECOG związanego z progresją choroby, brak progresji w krytycznych lokalizacjach (med. opony mózgowo-rdzeniowe) niemożliwych do opanowania za pomocą interwencji dopuszczonych protokołem. Pacjenci, dla których istnieją dostępne opcje terapeutyczne muszą wyrazić pisemną zgodę na ich odroczenie do czasu zakończenia udziału w badaniu.

Modyfikacje dawkowania:

ATEZO: redukcja dawki leku nie jest dozwolona. Stosowanie atezolizumabu może zostać czasowo przerwane z powodu AEs, na okres nie dłuższy niż 12 tygodni (w przypadku konieczności przerwania leczenia na okres >12 tygodni, należy trwale zakończyć stosowanie atezolizumabu). Wydłużenie tego okresu jest dopuszczalne w razie konieczności stopniowego odstawiania steroidów stosowanych w leczeniu AEs, do czasu ich całkowitego odstawienia lub redukcji dawkowania do ≤10 mg prednizonu dziennie [lub równoważnik], przy czym akceptowalny czas przerwania leczenia w tej sytuacji powinien zostać uzgodniony przez badacza i monitora medycznego). Dopuszczalne jest czasowe przerwanie terapii atezolizumabem z innego powodu niż toksyczność (med. zabieg chirurgiczny), co powinno zostać uzgodnione przez badacza i monitora medycznego.

WIN: modyfikacje dawkowania winorelbiny powinny być prowadzone zgodnie z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSO (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO 2025)

GEM: modyfikacje dawkowania gemcytabiny powinny być prowadzone zgodnie z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i wytycznymi praktyki klinicznej

Leczenie towarzyszące to dowolne terapie stosowane w ciągu 7 dni przed skryningiem, aż do zgonu pacjenta, wycofania zgodny na udział w badaniu, utraty z obserwacji lub zakończenia badania przez sponsora.

ATEZO:

Leczenie dozwolone:

- opieka na pacjentem powinna być prowadzona zgodnie z lokalnymi wytycznymi
- dozwolone jest stosowanie następujących: doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, leki przeciwzakrzepowe (stosowane w celach profilaktycznych lub leczniczych, med. heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna w stabilnej dawce), radioterapia paliatywna (med. w leczeniu przerzutów do kości), jeśli nie zakłóca to oceny docelowych zmian nowotworowych, inaktywowane szczepionki przeciw grypie, Megastrol stosowany w celu pobudzenia łaknienia, kortykosteroidy wziewne w leczeniu POChP, mineralokortykoidy, kortykosteroidy w niskiej dawce u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub niewydolnością kory nadnerczy
- reakcje związane z wlewem powinny być leczone objawowo, za pomocą acetaminofenu, ibuprofenu, difenhydraminy i/lub famotydyny lub innego antagonisty receptora H2, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zastosować postępowanie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych (suplementacja tlenu, agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych)
- podczas terapii atezolizumabem nie rekomenduje się stosowania leków ziołowych (może to być dopuszczone, w zależności od uznania badacza)

Leczenie dozwolone, z ograniczeniami:

- kortykosteroidy systemowe, leki immunosupresyjne i inhibitory anty-TNF- α (wymienione leki mogą osłabić korzyści ze stosowania atezolizumabu, dlatego w sytuacjach, w których wskazane jest ich rutynowe stosowanie, należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne, a jeśli zastosowanie innych leków nie jest wykonalne, badacz może dopuścić stosowanie kortykosteroidów systemowych, leków immunosupresyjnych lub inhibitorów anty-TNF- α)
- kortykosteroidy systemowe lub leki immunosupresyjne mogą być wymagane do opanowania wybranych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem atezolizumabu, powinny być wówczas stosowane ostrożnie, według uznania lekarza

Leczenie niedozwolone:

- inne terapie przeciwnowotworowe, zarejestrowane i eksperymentalne stosowane w okresie opisanym w protokole (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia, radioterapia, leczenie oceniane w badaniach, terapie ziołowe)
- Dowolna żywa, atenuowana szczepionka podana w okresie: 4 tygodni przed randomizacją, przez cały czas leczenia i przez 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu
- Systemowe leki immunostymulujące (med. interferony, IL-2) stosowane w okresie: 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem terapii (którekolwiek jest dłuższe) i przez cały czas leczenia

CHT: Ze względu na ryzyko interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, wymagane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania terapii przeciwzakrzepowej i zwiększenie częstości monitorowania poziomu INR.

WIN:

- Stosowanie terapii towarzyszących powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego
- Winorelbina powinna być stosowana z wyjątkową ostrożnością u pacjentów po wcześniejszym naświetlaniu lub chemioterapii, u których nadal utrzymują się efekty poprzednich terapii w postaci osłabienia czynności szpiku kostnego lub rezerwa szpiku kostnego mogła zostać znacznie zmniejszona
- Podczas stosowania winorelbiny, pacjenci z neuropatią o dowolnej etiologii, występującą obecnie lub w przeszłości, powinni być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia nowych lub pogarszających się objawów neuropatii

GEM:

- Stosowanie terapii towarzyszących powinno być zgodne z lokalnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOS 2025)

- Ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby związanego z leczeniem oraz zaostrzenia wcześniej istniejących chorób wątroby, przed rozpoczęciem stosowania gemcytabiny, oraz okresowo w trakcie leczenia, należy wykonać ocenę czynności wątroby, a w razie wystąpienia poważnego uszkodzenia wątroby należy zakończyć terapię gemcytabiną
- Gemcytabina nie powinna być stosowana łącznie z radioterapią

Otrzymane leczenie (Lee 2023)

Parametr	ATEZO	CHT
Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie, n	300	147
Czas leczenia, mediana (IQR) [mies.]	3,5 mies. (0,7-9,2)	GEM: 2,3 mies. (1,1; 3,4) WIN: 1,8 mies. (1,0; 3,8)
Liczba otrzymanych cykli leczenia, mediana (IQR)	6-0 (2-0-14-0)	GEM: 4,0 (2,0-5,0) WIN: 3,0 (2,0-6,0)

Otrzymane leczenie – dodatkowe dane (EPAR Tecentriq 2024)

Parametr	ATEZO	CHT
N	300	CHT: 147 GEM: 63 WIN: 84
Czas leczenia, średnia (SD) [mies.]	8,4 (11,5)	CHT: 3,2 (3,7) GEM: 2,8 (2,4) WIN: 3,5 (4,4)
Czas leczenia, mediana (zakres) [mies.]	3,5 (0-51)	CHT: 2,3 (0-21) GEM: 2,3 (0-13) WIN: 1,8 (0-21)
Czas leczenia: 0 do ≤3 mies., n (%)	140 (46,7%)	CHT: 101 (68,7%) GEM: 45 (71,4%) WIN: 56 (66,7%)
Czas leczenia: >3 do ≤6 mies., n (%)	43 (14,3%)	CHT: 31 (21,1%) GEM: 14 (22,2%) WIN: 17 (20,2%)
Czas leczenia: >6 do ≤12 mies., n (%)	52 (17,3%)	CHT: 6 (4,1%) GEM: 3 (4,8%) WIN: 3 (3,6%)
Czas leczenia: >12 mies., n (%)	65 (21,7%)	CHT: 9 (6,1%) GEM: 1 (1,6%) WIN: 8 (9,5%)
Intensywność dawki, mediana (zakres) [%]	99,0 (51-105)	GEM: 95,5 (67-102) WIN: 99,7 (57-103)
Liczba otrzymanych cykli leczenia (rozpoczętych), mediana (zakres)	6-0 (1-73)	GEM: 4,0 (1-19) WIN: 3,0 (1-31)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOS 2025)

Kolejne terapie przeciwnowotworowe (Lee 2023)

	ATEZO, N=302	CHT, N=151
Liczba pacjentów, którzy otrzymali dowolną, kolejną terapię przeciwnowotworową, n (%)	61 (20%)	45 (30%)
Całkowita liczba kolejnych terapii	95	62
Chemioterapia	48 (16%)	16 (11%)
– Karboplatyna	16 (5%)	7 (5%)
– Pemetreksed	15 (5%)	4 (3%)
– Gemcytabina	16 (5%)	2 (1%)
– Docetaksel	5 (2%)	3 (2%)
– Winorelbina	7 (2%)	1 (1%)
– Paklitaksel	5 (2%)	2 (1%)
– Winian winorelbiny	4 (1%)	3 (2%)
– Cisplatyna	3 (1%)	0 (0%)
– Etopozyd	2 (1%)	0 (0%)
– Pemetreksed, sól disodowa	1 (<1%)	1 (1%)
– Chlorowodorek gemcytabiny	1 (<1%)	0 (0%)
– Lobaplatyna	0 (0%)	1 (1%)
Immunoterapia przeciwnowotworowa	4 (1%)	28 (19%)
– Niwolumab	1 (<1%)	13 (9%)
– Atezolizumab	1 (<1%)	9 (6%)
– Pembrolizumab	0 (0%)	5 (3%)
– TQ B2450	1 (<1%)	1 (1%)
– Kamrelizumab	1 (<1%)	0 (0%)
Inhibitory kinaz tyrozynowych	10 (3%)	5 (3%)
– Catequentinib	3 (1%)	1 (1%)
– Erlotynib	2 (1%)	1 (1%)
– Afatynib	2 (1%)	0 (0%)
– Catequentinib hydrochloride	1 (<1%)	1 (1%)
– Al. 2846	1 (<1%)	0 (0%)
– Kryzotynib	1 (<1%)	0 (0%)
– Dabrafenib	0 (0%)	1 (1%)
– Chlorowodorek erlotynibu	0 (0%)	1 (1%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO 2025)

– Gefitynib	1 (<1%)	0 (0%)
– Trametynib	0 (0%)	1 (1%)
Inne	3 (1%)	1 (1%)
– Niesprecyzowane preparaty ziołowe i tradycyjne	1 (<1%)	1 (1%)
– Dowolny inny produkt terapeutyczny	1 (<1%)	0 (0%)
– Mesylan fentolaminy	1 (<1%)	0 (0%)
Liczba pacjentów żyjących po 1 roku	n=122	n=52
– Pacjenci żyjący po 1 roku, którzy otrzymali dowolną kolejną terapię przeciwnowotworową	40 (33%)	32 (62%)
– Pacjenci żyjący po 1 roku, którzy jako kolejną linię leczenia otrzymali immunoterapię przeciwnowotworową	4 (3%)	21 (40%)
Liczba pacjentów żyjących po 2 latach	n=64	n=16
– Pacjenci żyjący po 2 latach, którzy otrzymali dowolną kolejną terapię przeciwnowotworową	15 (23%)	13 (81%)
– Pacjenci żyjący po 2 latach, którzy jako kolejną linię leczenia otrzymali immunoterapię przeciwnowotworową	3 (5%)	9 (56%)

Populacja

Kryteria włączenia

- Wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu
- Osoby płci męskiej lub żeńskiej, w wieku ≥18 lat.
- Zdolność do przestrzegania wymagań określonych w protokole badania, według oceny badacza.
- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym lub nawrotowym (stopień IIIB, nienadający się do leczenia wielomodalnego) lub przerzutowym (stopień IV), według 7. Edycji klasyfikacji AJCC
- Brak wykrytej mutacji aktywującej w genie *EGFR* (L858R lub delecje egzonu 19) lub rearanżacji *ALK*
- Brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego NDRP w stadium zaawansowanym lub nawrotowym (stopień IIIB, nienadający się do leczenia wielomodalnego) lub przerzutowym (stopień IV), według 7. Edycji klasyfikacji AJCC
- Spodziewana długość życia ≥ 8 tygodni.
- Uznanie pacjenta przez badacza za nieodpowiedniego kandydata do chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny ze względu na zły stan ogólny (ECOG PS 2-3).
Dopuszczano również pacjentów w wieku ≥70 lat ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG PS, pod warunkiem stwierdzenia:
 - c) istotnej choroby współistniejącej lub
 - d) przeciwwskazań do otrzymania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny.
- Reprezentatywna próbka tkanki guza w postaci bloku utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie, uzyskana w trakcie trwania choroby, przed rozpoczęciem badania (próbka archiwalna) lub w momencie skryningu
- Pacjenci z leczonymi, bezobjawowymi przerzutami do OUN mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów:

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO 2025)

- f) Obecność choroby mierzalnej, poza OUN
 - g) Przerzuty zlokalizowane są jedynie nadnamiotowo i/lub w mózdku (tj. brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego i rdzenia kręgowego)
 - h) Obecnie, brak konieczności stosowania kortykosteroidów w leczeniu choroby OUN; dozwolone jest stosowanie leków przeciwdrgawkowych w stabilnej dawce
 - i) Brak radioterapii stereotaktycznej w ciągu 7 dni przed randomizacją lub radioterapii całego mózgu w ciągu 14 dni przed randomizacją.
 - j) Brak dowodów na progresję choroby występującą pomiędzy zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN a badaniem obrazowym wykonywanym podczas skryningu.
- Pacjenci, u których podczas skryningu zostały wykryte nowe, bezobjawowe przerzuty do OUN, muszą zostać poddani radioterapii i/lub operacji ukierunkowanej na te zmiany. Po otrzymaniu odpowiedniego leczenia, pacjenci mogą być zakwalifikowani do badania, bez konieczności dodatkowego badania neuroobrazowego przed randomizacją, pod warunkiem spełnienia wszystkich pozostałych kryteriów włączenia, w tym brak dowodów na progresję choroby OUN.
- Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1:
 - Zmiany wcześniej napromieniane mogą być uznane za mierzalne tylko wtedy, gdy jednoznacznie udokumentowano wystąpienie progresji choroby w tym miejscu od czasu napromieniania i jeśli nie jest to jedyna lokalizacja choroby.
 - Odpowiednia czynność szpiku kostnego i innych kluczowych narządów, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 14 dni przed randomizacją:
 - k) ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$, bez wspomagania G-CSF
 - l) WBC $> 2500/\mu\text{l}$
 - m) Liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$
 - n) Stężenie albuminy w surowicy $\geq 2,5 \text{ g/dl}$
 - o) PLT $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, utrzymujące się bez przetoczeń (brak transfuzji w ciągu 2 tygodni przed badaniem kwalifikacyjnym)
 - p) Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0 \text{ g/dl}$ (dopuszczalne były stosowanie przetoczeń krwi lub leczenie erytropoetyną, w celu utrzymania wymaganego poziomu Hb)
 - q) INR lub APTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ — dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom INR/APTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją
 - r) AST, ALT i ALP $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ z wyjątkiem: pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do wątroby, u których aktywność AST i/lub ALT powinna wynosić $\leq 5 \times \text{GGN}$ i pacjentów z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości, u których aktywność ALP powinna wynosić $\leq 5 \times \text{GGN}$
 - s) Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (u pacjentów z zespołem Gilberta dopuszczano stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące do $3 \times \text{GGN}$).
 - t) Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
 - Pacjentki płci żeńskiej, o potencjale rozrodczym przydzielone do grupy leczonej atezolizumabem: zgoda (pacjentki i/lub partnera) na abstynencję seksualną (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji (z odsetkiem niepowodzeń $< 1\%$ rocznie, przy konsekwentnym, prawidłowym stosowaniu) przez cały okres leczenia i co najmniej 5 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki atezolizumabu.
 - Kobieta jest uznawana za zdolną do rozrodu, jeśli przeżyła pierwszą miesiączkę, nie osiągnęła stanu pomenopauzalnego (utrzymujący się przez ≥ 12 miesięcy brak miesiączki, bez innej niż menopauza przyczyny takiego stanu) i nie przeszła operacji sterylizacyjnej (usuwanie jajników i/lub macicy)
 - Przykłady metod antykoncepcyjnych z odsetkiem niepowodzeń $< 1\%$ rocznie: obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizacja partnera, prawidłowo stosowana antykoncepcja hormonalna hamująca owulację, wkładki domaciczne: miedziane i hormonalne.
 - Wiarygodność deklarowanej abstynencji w kontekście długości trwania badania i preferowanego stylu życia pacjentki. Okresowa abstynencja i stosunek przerywany nie są uznawane za skuteczne metody antykoncepcji.
 - Pacjentki płci żeńskiej o potencjale rozrodczym oraz pacjenci płci męskiej mający partnerki w wieku rozrodczym, przydzieleni do grupy leczonej chemioterapią jednolekową powinni stosować

IPPOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja *Lee 2023*, doniesienie *Lee 2022*, *EPAR Tecentriq 2024*, *CT-IPPOS 2025*)

antykoncepcję przez co najmniej 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku. Dozwolone metody: dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna, jednolekowa antykoncepcja hormonalna stosowana łącznie z dodatkową metodą barierową: z plemnikobójczym środkiem: hormonalna wkładka domaciczna, obustronne podwiązanie jajowodów, partner po wazektomii (pod warunkiem braku innych partnerów), oraz abstynencja seksualna. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii.

- o Doustna antykoncepcja hormonalna musi być zawsze połączona z dodatkową metodą antykoncepcyjną. Takie same zasady dotyczą uczestników płci męskiej, mających partnerki w wieku rozrodczym. Pacjenci płci męskiej zawsze muszą stosować prezerwatywy.
- Kobiety, które nie są po menopauzie (utrzymujący się przez ≥ 12 miesięcy brak miesiączki, niezwiązany z leczeniem) ani nie przebyły sterylizacji chirurgicznej muszą mieć negatywny wynik testu ciążyowego z surowicy wykonanego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia

Kryteria dotyczące przebiegu choroby nowotworowej:

- Pacjenci młodszy od 70 lat, ze stanem sprawności 0 lub 1 wg ECOG PS
- Aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN, uwidocznione w badaniu TK lub MRI mózgowia wykonanym podczas skryningu oraz we wcześniejszych badaniach neuroobrazowych
 - d) Zespół ucisku rdzenia kręgowego, który nie został definitywnie wyleczony operacyjnie i/lub radioterapią lub wcześniej zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego, bez dowodów na utrzymywanie się stabilnego stanu klinicznego przez >2 tygodnie przed randomizacją
 - e) Zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych
 - f) Krwotok śródczaszkowy związany z przerzutami do OUN, w historii
- Niekontrolowany ból związany z nowotworem
 - d) Pacjenci wymagający terapii przeciwbólowych, powinni być leczeni w stabilnym schemacie dawkowania
 - e) Objawowe zmiany możliwe do opanowania za pomocą paliatywnej radioterapii (med. przerzuty do kości lub przerzuty powodujące ucisk nerwów) powinny być leczone przed włączeniem do badania i do powinny ustąpić u nich efekty radioterapii (nie ma wymogu minimalnego czasu rekonwalescencji)
 - f) Bezobjawowe przerzuty, których dalszy wzrost mógłby spowodować wystąpienie deficytów czynnościowych lub trudnego do opanowania bólu (med. przerzuty zewnątrzoponowe bez obecnie występującego ucisku rdzenia kręgowego) powinny być rozważone do leczenia miejscowego, jeśli to właściwe, przed włączeniem do badania.
- Niekontrolowany wysięk w jamie opłucnej, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające powtarzalnych zabiegów odbarczających (raz w miesiącu lub częściej). Dopuszczano pacjentów z cewnikami założonymi na stałe (med. PleurX®).
- Niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (stężenie wapnia zjonizowanego $>1,5$ mmol/l lub stężenie wapnia całkowitego >12 mg/dl, lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> \text{GGN}$)
- Inny nowotwór złośliwy występujący w ciągu 5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem nowotworów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (med. przewidywane 5-letnie przeżycie $>90\%$), leczonych z zamiarem wyleczenia (med. odpowiednio leczony rak szyjki macicy *in situ*, rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, miejscowo ograniczony rak gruczołu krokowego leczony radykalnie, przewodowy rak piersi *in situ* leczony chirurgicznie z intencją wyleczenia)
- Występowanie objawów niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia (według NCI CTCAE v4.0), spowodowanych wcześniejszym leczeniem (med. radioterapią) (z wyjątkiem alopecji), które nie uległy poprawie i uznaje się, że zakłócają stosowanie badanego leku
- U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię, radioterapię lub chemioradioterapię, z intencją wyleczenia, w chorobie bez przerzutów, wymagana jest co najmniej 6-miesięczna przerwa od leczenia (czas od zakończenia ostatniej, poprzednio stosowanej terapii do randomizacji)

Kryteria ogólne, dotyczące różnych stanów medycznych:

- Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w czasie trwania badania. Kobiety o potencjale rozrodczym, w tym kobiety po podwiązaniu jajowodów, muszą mieć negatywny wynik testu ciążyowego z surowicy wykonanego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia

**Kryteria
wykluczenia**

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja *Lee 2023*, doniesienie *Lee 2022*, *EPAR Tecentriq 2024*, *CT-IPSO 2025*)

- Choroba autoimmunizacyjna w historii, w tym med.: miastenia rzekomoporaźna, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, zakrzepica związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenia naczyń, kłębuszkowe zapalenie nerek
 - Dopuszczano pacjentów z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy, stosujących terapię zastępczą hormonem tarczycy w stabilnej dawce
 - Dopuszczano pacjentów z kontrolowaną cukrzycą typu 1, stosujących insulinę w stabilnej dawce
- Pacjenci z egzemą (wypryskiem), łuszczycą, liszajem prostym przewlekłym lub bielactwem, u których występują wyłącznie objawy skórne mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia poniższych warunków:
 - d) Wysypka obejmuje <10% powierzchni ciała
 - e) Choroba jest dobrze kontrolowana i wymaga jedynie miejscowego stosowania kortykosteroidów o małej sile działania
 - f) Brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wymagających leczenia psolarenem z fototerapią PUVA, metotreksatem, retinoidami, lekami biologicznymi, inhibitorami kalcyneryny lub glikokortykosteroidami doustnymi lub silnymi
- W historii: idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc (med. zarostowe zapalenie oskrzelików), zapalenie płuc wywołane lekami, idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody na aktywne zapalenie płuc, widoczne w badaniu TK klatki piersiowej wykonanym podczas skryningu. Dozwolona jest przebiecie popromiennego zapalenia płuc w polu napromieniania (włóknienie).
- Znany, dodatni wynik testu na obecność HIV
 - Badanie na obecność HIV nie jest wymagane przy braku objawów klinicznych sugerujących zakażenie
 - Pacjenci z zakażeniem HIV w historii lub z objawami sugerującymi zakażenie mogą zostać włączeni do badania jedynie, jeśli wyniki testów serologicznych są ujemne
- Znane aktywne zapalenie wątroby typu B (przewlekłe lub ostre, zdefiniowane przez dodatni wynik testu na obecność HbAg podczas skryningu) lub znane, aktywne zapalenie wątroby typu C
 - Pacjenci, którzy przebyli zakażenie HBV lub u których ustąpiło zakażenie (HbAb+, HBsAg-) mogą być włączeni. U tych pacjentów, przed randomizacją należy wykonać test na obecność DNA HBV. Pacjenci z obecnymi przeciwciałami anti-HCV mogą zostać włączeni, pod warunkiem ujemnego wyniku testu na obecność RNA HCV.
- Aktywna gruźlica
- Poważne zakażenia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, w tym hospitalizacja z powodu powikłań infekcji, bakteriemia lub ciężkie zapalenie płuc
- Istotna choroba sercowo-naczyniowa: choroba serca z objawami klasy II lub wyższej wg NYHA, zawał serca w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilne arytmie lub niestabilna dławica piersiowa
 - Pacjenci z chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniający powyższych kryteriów, lub z frakcją wyrzutową lewej komory <50% muszą być na stabilnym leczeniu, zoptymalizowanym według lekarza prowadzącego, po konsultacji z kardiologiem, jeśli to właściwe
- Duży zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem zabiegu mającego na celu ustalenie rozpoznania) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub spodziewana konieczność wykonania dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania
- Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego lub transplantacja narządu litego w przeszłości
- Inne poważne schorzenia (w tym zaburzenia metaboliczne i odchylenia w badaniu przedmiotowym) lub nieprawidłowości laboratoryjne, które w ocenie badacza wykluczają bezpieczny udział pacjenta w badaniu i jego ukończenie lub mogą zakłócić interpretację wyników, lub spowodować znaczące ryzyko wystąpienia powikłań leczenia
- Dowolna choroba lub stan, która może zakłócić zdolność i gotowość pacjenta do przestrzegania protokołu, według badacza
- Leczenie innym badanym lekiem lub udział w innym badaniu klinicznym o założeniu terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją

IPSOs (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOs 2025)

Kryteria wykluczenia związane z atezolizumabem:

- Poważna reakcja alergiczna, anafilaktyczna lub inna reakcja nadwrażliwości na przeciwciała chimeryczne lub humanizowane, lub białko fuzyjne w historii
- Znana nadwrażliwość na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub jakiegokolwiek składnik wykorzystany przy wytwarzaniu atezolizumabu
- Doustna lub dożylna antybiotykoterapia. Pacjenci muszą wyzdrowieć z infekcji wymagającej stosowania antybiotyków. Dopuszczalne jest profilaktyczne stosowanie antybiotyków (w celu zapobiegania zakażeniom dróg moczowych lub zapobiegania zaostrzeniom POChP).
- Otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub spodziewana konieczność podania takiej szczepionki podczas trwania badania
 - Dozwolone jest podanie szczepionki przeciw grypie podczas sezonu grypowego (za wyjątkiem podania żywej, atenuowanej szczepionki przeciw grypie, med. FluMist® w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, przez cały czas trwania badania i przez 5 miesięcy po ostatniej dawce atezolizumabu)
- Wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1). Pacjenci leczeni przeciwciałami anty-CTLA-4 mogą zostać włączeni, pod warunkiem spełnienia następujących wymagań:
 - 1 Co najmniej 6 tygodni upłynęło od ostatniej dawki leku
 - 2 Brak poważnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, związanych z leczeniem anty-CTLA-4 (stopień 3 lub 4 wg NCI CTCAE)
- Stosowanie systemowych leków immunostymulujących (med. interferony, IL-2) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed randomizacją, którekolwiek jest krótsze
- Stosowanie kortykosteroidów systemowych lub innych leków immunosupresyjnych (med. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, inhibitory anty-TNF)
 - Pacjenci krótkotrwale stosujący niskie dawki ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych (med. jednorazowe podanie deksametazonu z powodu nudności) mogą zostać włączeni, po dyskusji i uzyskaniu zgody monitora medycznego
 - Dozwolone jest stosowanie steroidów wziewnych w leczeniu POChP, terapia mineralokortykoidami (med. fludrokortyzon) u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym i suplementacja kortykosteroidów w małej dawce u chorych z niewydolnością nadnerczy
 - U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna na kontrast dożylny, wymagających premedykacji steroidami, preferowanym badaniem obrazowym jest MRI
- Pacjenci, którzy nie chcą zaprzestać stosowania tradycyjnych preparatów ziołowych

Kryteria wykluczenia związane z chemioterapią:

- Znana nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania winorelbiny (p.o., i.v.) i gemcytabiny (i.v.)

Charakterystyka populacji ITT [^]	Płeć, n (%)	Wiek, mediana (IQR)	Podgrupa wiekowa, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Liczba chorób współistniejących przypadających na 1 pacjenta, mediana (IQR)	Pacjenci z ≥1 chorobą współistniejącą, n (%)
ATEZO, N=302	Męska: 220 (73%) Żeńska: 82 (27%)	75,0 (69,0-81,0)	≥80 lat: 97 (32%) 70-79 lat: 125 (41%) <70 lat: 80 (26%)	0-1: 56 (19%) 2: 228 (75%) 3: 18 (6%)	6,0 (3,0-9,0)	293 (97%)
CHT, N=151	Męska: 108 (72%) Żeńska: 43 (28%)	75,0 (68,0-80,0)	≥80 lat: 43 (28%) 70-79 lat: 65 (43%) <70 lat: 43 (28%)	0-1: 19 (13%) 2: 116 (77%) 3: 16 (11%)	5,0 (3,0-8,0)	146 (97%)
Wyjściowe różnice między grupami	W większości, wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. Obserwowano niewielkie różnice dotyczące pojedynczych parametrów (występowanie chorób współistniejących dotyczących żołądka i jelit i poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych, oceniany retrospektywnie za pomocą testu SP263).					

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSO5 (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO5 2025)

Przeptyw chorych (populacja ITT)	Skrining	Rando- mizacja ²	Otrzy- manie lecze- nia ³	Zakończenie udziału w badaniu ⁷					Ogółem	Zakoń- czenie leczenia	Konty- nuacja leczenia
				Zgon	Decyzja pacjenta	Utrata z obser- wacji	Zakoń- czenie badania przez spon- sora	Decyzja badacza			
ATEZO		302 (100%)	300 ⁴ (99,3%)	236 (78,1%)	26 (8,6%)	9 (3,0%)	15 ⁸ (5,0%)	1 (0,3%)	287 (95,0%)	285 (94,4%)	15 (5,0%)
CHT	843 ¹	151 (100%)	147 ^{5, 5} (97,4%)	127 (84,1%)	16 (10,6%)	3 (2,0%)	5 (3,3%)	0 (0,0%)	151 (100%)	147 (97,4%)	0 (0,0%)
Ogółem		453 (100%)	447 (98,7%)	363 (80,1%)	42 (9,3%)	12 (2,6%)	20 (4,4%)	1 (0,2%)	438 (96,7%)	432 (95,4%)	15 (3,3%)

1 na etapie skryningu wykluczono 390 pacjentów z następujących przyczyn: niespełnienie kryteriów włączenia (n=174), kryteria wyłączenia (n=45), decyzja pacjenta lub badacza (n=32), próbka niewystarczająca do analizy laboratoryjnej (n=30), zgon (n=21), progresja kliniczna lub stan wykluczający możliwość zastosowania chemioterapii (n=21), nieakceptowalne odchylenia laboratoryjne (n=19), nie podano przy-
czyny (n=17), przekroczenie 28-dniowego okresu skryningu (n=14), nieakceptowalna historia medyczna (n=9), nieakceptowalne proce-
dury (n=9), inne przyczyny (n=11).

2 wszyscy pacjenci poddani randomizacji są uwzględniani w populacji ITT, w analizie skuteczności klinicznej,

3 wszyscy pacjenci poddani, którzy otrzymali leczenia są uwzględniani w populacji bezpieczeństwa;

4 wśród 2 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia: 1 pacjent wycofał zgodę na dalszy udział w badaniu, a u 1 pacjenta stwierdzono odstęp-
stwo od protokołu;

5 w tym 63 pacjentów otrzymało gemcytabinę a 84 chorych – winorelbinę;

6 wśród 4 pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia: 3 pacjentów wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu, u 1 pacjenta stwierdzono pro-
gresję choroby;

7 data odcięcia danych 30 kwietnia 2022.;

8 30 kwietnia 2022 (data odcięcia danych) sponsor rozpoczął włączanie pacjentów do programu dalszego dostępu do atezolizumabu, co
zostało odnotowane w karcie obserwacji klinicznej (eCRF) jako „zakończenie badania przez sponsora”.

Wyniki

Analiza skuteczności

Analiza w populacji ITT (Lee 2023)

	Punkt końcowy	ATEZO, N = 302	CHT, N = 151	ATEZO vs CHT
OS	liczba zdarzeń, n (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)	-
	mediana OS (95% CI) [mies.]	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)	HR = 0,78 (95% CI: 0,63; 0,97), p=0,028 ¹
	6-mies. OS (95% CI)	64,0% (58,6%; 69,5%)	57,5% (49,4%; 65,7%)	różnica: 6,5% (95% CI: -3,3%; 16,3%)
	12-mies. OS (95% CI)	43,7% (37,9%; 49,4%)	38,6% (30,5%; 46,7%)	różnica: 5,1% (95% CI: -4,9%; 15,0%)
	18-mies. OS (95% CI)	31,4% (26,0%; 36,8%)	24,0% (16,8%; 31,2%)	różnica: 7,4% (95% CI: -1,6%; 16,5%)
	24-mies. OS (95% CI)	24,3% (19,3%; 29,4%)	12,4% (6,7%; 18,0%)	różnica: 11,9% (95% CI: 4,4%; 19,5%)
PFS	mediana PFS (95% CI) [mies.]	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)	HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,07) ¹
	12-mies. PFS (95% CI)	20% (15,0%; 24,3%)	14% (8,3%; 20,0%)	-

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych
na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP),
którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO 2025)

	24-mies. PFS (95% CI)	9% (5,5%; 12,2%)	2% (0,0%; 3,7%)	-
	ORR, n (%) [95% CI]	51 (17%) [12,8%; 21,6%]	12 (8%) [4,2%; 13,5%]	-
	CR, n (%)	4 (1%)	0 (0%)	-
	PR, n (%)	47 (16%)	12 (8%)	-
Odpowiedź na leczenie	StD, n (%)	122 (40%)	73 (48%)	-
	PD, n (%)	67 (22%)	36 (24%)	-
	Niemożliwe do oceny, n (%)	14 (5%)	12 (8%)	-
	Brakujące dane, n (%)	48 (16%)	18 (12%)	-
	liczba zdarzeń, n	51	12	-
DoR	mediana DoR (95% CI) [mies.]	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)	-

1 analiza stratyfikowana; przy szacowaniu hazardu względnego z przedziałem ufności wykorzystano model Cox'a z grupą leczniczą jako współmienną, ze stratyfikacją względem: podtypu histologicznego, obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) i poziomu ekspresji PD-L1 (dane wprowadzone do IxRS);

Analiza w populacji ITT – dodatkowe dane (Lee 2022)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):

- I. zdarzeń, n (%): ATEZO: 276 (91,4%) vs CHT: 138 (91,4%)

Odpowiedź na leczenie

- DCR, n (%): ATEZO: 173 (57,3%) vs CHT: 85 (56,3%)
- różnica ORR ATEZO vs CHT: 8,9% (95% CI: 2,4; 15,5)

Analiza w populacji ITT – dodatkowe dane (EPAR Tecentriq 2024)

Przeżycie całkowite (OS):

- zakres [mies.]: ATEZO: 0,1-51,5, CHT: 0,1-53,5
- analizy wrażliwości:
 - analiza niestratyfikowana ATEZO vs CHT (mediana 95% CI¹ [mies.]): 10,3 (9,4; 11,9) vs 9,2 (5,9; 11,2); niestratyfikowany HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97); p=0,028
 - analiza uwzględniająca ryzyko nadmiernego wpływu stratyfikacji ATEZO vs CHT (mediana 95% CI¹ [mies.]): 10,3 (9,4; 11,9) vs 9,2 (5,9; 11,2), stratyfikowany HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,97)^{2, 3}
 - analiza uwzględniająca wpływ potencjalnych błędów w stratyfikacji ATEZO vs CHT (mediana 95% CI¹ [mies.]): 10,3 (9,4; 11,9) vs 9,2 (5,9; 11,2), stratyfikowany HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,98)^{2, 4}
- analiza uwzględniająca wpływ zastosowania immunoterapii przeciwnowotworowej nieuwzględnionej w protokole (model RPSFT) ATEZO vs CHT (mediana 95% CI¹ [mies.]): 10,3 (9,4; 11,9) vs 9,1 (5,9; 10,8); RPSFT HR = 0,74 (95% CI: 0,57; 0,97)^{2, 5}
- analiza uwzględniająca wpływ przyjętego założenia nieproporcjonalności (*Non-proportionality Assumption*) ATEZO vs CHT [RMST]: 16,1 (14,2; 17,9) vs 12,5 (10,5; 14,4), różnica = 3,6 (95% CI: 0,9; 6,3) |

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):

- I. zdarzeń, n (%): ATEZO: 276 (91,4%) [progresja: 187, zgon: 89] vs CHT: 138 (91,4%) [progresja: 90, zgon: 48]
- analiza stratyfikowana ATEZO vs CHT, HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,07); p=0,182
- analiza niestratyfikowana ATEZO vs CHT, HR = 0,83 (95% CI: 0,67; 1,02); p=0,080
- zakres [mies.]: ATEZO: 0,0-48,3, CHT: 0,0-29,1

Odpowiedź na leczenie:

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSSOS 2025)

- ORR n (%) [95% CI]: ATEZO: 51 (16,9%) [12,8; 21,6], CHT: 12 (7,9%) [4,2; 13,5]
różnica: 8,9% (95% CI: 2,4; 15,5), p=0,010
- CR, n (%) [95% CI]: ATEZO: 4 (1,3%) [0,4; 3,4], CHT: 0 (0,0%) [NDO; NDO]
- PR, n (%) [95% CI]: ATEZO: 47 (15,6%) [11,7; 20,2], CHT: 12 (7,9%) [4,2; 13,5]
- StD, n (%) [95% CI]: ATEZO: 122 (40,4%) [34,8; 46,2], CHT: 73 (48,3%) [40,1; 56,6]
- PD, n (%) [95% CI]: ATEZO: 67 (22,2%) [17,6; 27,3], CHT: 36 (23,8%) [17,3; 31,4]
- Niemożliwe do oceny, n (%) [95% CI]: ATEZO: 14 (4,6%) [2,6; 7,7], CHT: 12 (7,9%) [4,2; 13,5]
- Brakujące dane, n (%) [95% CI]: ATEZO: 48 (15,9%) [12,0; 20,5], 18 (11,9%) [7,2; 18,2]

Czas trwania odpowiedzi:

- l. pacjentów z ORR: ATEZO: 51 (16,9%) vs CHT: 12 (7,9%)
- l. zdarzeń: ATEZO: 40 (78,4%) [progresja: 32, zgon: 8] vs CHT: 12 (100,0%) [progresja: 9, zgon: 3]
- analiza stratyfikowana ATEZO vs CHT, HR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,85); p=0,014
- analiza niestratyfikowana ATEZO vs CHT, HR = 0,36 (95% CI: 0,18; 0,72); p=0,003
- zakres [mies.]: ATEZO: 1,4-44,7, CHT: 2,2-15,7

1 95% CI wyznaczono metodą Brookmeyer-Crowley;

2 w analizie wykorzystano model Cox'a z grupą leczniczą jako współzmienną;

3 jako czynnik stratyfikacji dodano podtyp histologiczny według IxRS;

4 czynniki stratyfikacji: podtyp histologiczny, obecność przerzutów do mózgu i status ekspresji PD-L1 (według eCRF/danych laboratoryjnych);

5 95% CI obliczano wykorzystując inflację błędu standardowego dla testu ITT.

OS, analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od ekspresji PD-L1 (Lee 2023)

Punkt końcowy		ATEZO	CHT	ATEZO vs CHT
<u>Podgrupa pacjentów z guzami PD-L1-ujemnymi (TC <1%)</u>				
OS	liczebność grupy	N=151	N=61	-
	liczba zdarzeń, n (%)	129 (85,4%)	52 (85,2%)	-
	mediana OS (95% CI) [mies.]	10,3 (9,3; 13,0)	7,1 (4,8; 11,9)	0,81 (0,58; 1,11)
	6-mies. OS [%]	63,7%	52,0%	-
	12-mies. OS [%]	44,5%	36,2%	-
	18-mies. OS [%]	32,8%	26,2%	-
	24-mies. OS [%]	23,7%	18,2%	-
<u>Podgrupa pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi (TC ≥1%)</u>				
OS	liczebność grupy	N=127	N=78	-
	liczba zdarzeń, n (%)	102 (80,3%)	69 (88,5%)	-
	mediana OS (95% CI) [mies.]	9,4 (7,0; 11,3)	10,3 (7,1; 12,3)	0,84 (0,62; 1,15)
	6-mies. OS [%]	62,5%	62,7%	-
	12-mies. OS [%]	38,4%	41,4%	-
	18-mies. OS [%]	26,8%	24,3%	-
	24-mies. OS [%]	22,1%	8,6%	-

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSO5 (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO5 2025)

OS, analiza w pozostałych podgrupach (Lee 2023)

Podgrupa		ATEZO		CHT		ATEZO vs CHT
		n/N ¹	mediana [mies.]	n/N ¹	mediana [mies.]	HR (95% CI)
Populacja ITT		249/302	10,3	130/151	9,2	0,78 (0,63; 0,97)
Podgrupy wyróżnione pod względem wieku	≥80 lat	87/97	9,9	36/43	9,7	0,97 (0,66; 1,44)
	70-79 lat	105/125	10,3	58/65	6,1	0,68 (0,49; 0,94)
	<70 lat	57/80	11,9	36/43	9,8	0,75 (0,49; 1,14)
Podgrupy wyróżnione pod względem płci	Płeć męska	177/220	11,0	90/108	9,4	0,76 (0,59; 0,98)
	Płeć żeńska	72/82	8,5	40/43	5,9	0,86 (0,58; 1,27)
Podgrupy wyróżnione pod względem rasy	Biała	178/203	9,5	89/95	8,3	0,86 (0,67; 1,11)
	Azjatycka	52/75	15,8	25/38	12,3	0,74 (0,46; 1,20)
Podgrupy wyróżnione w zależności od regionu	Europa i Bliski Wschód	158/179	9,5	81/86	7,2	0,82 (0,63; 1,08)
	Azja i Pacyfik	49/71	15,8	24/37	12,3	0,77 (0,47; 1,26)
	Ameryka Środkowa i Południowa	33/38	8,2	21/23	7,1	0,73 (0,42; 1,29)
	Ameryka Północna	9/14	11,1	4/5	10,8	0,79 (0,24; 2,57)
Podgrupy wyróżnione w zależności od stanu sprawności ECOG PS	0 lub 1	47/56	11,3	16/19	8,3	0,64 (0,36; 1,13)
	2	185/228	9,7	99/116	10,4	0,86 (0,67; 1,10)
	3	17/18	5,5	15/16	5,3	0,74 (0,35; 1,57)
Podgrupy wyróżnione w zależności od historii palenia papierosów	Byli palacze	175/209	10,0	91/103	9,7	0,83 (0,64; 1,08)
	Obecni palacze	48/58	10,4	24/28	4,4	0,65 (0,40; 1,07)
	Nigdy	26/35	12,0	15/20	12,3	0,70 (0,37; 1,35)
Podgrupy wyróżnione w zależności od podtypu histologicznego NDRP	Niepłaskonabłonkowy	139/173	11,3	75/87	9,4	0,77 (0,58; 1,03)
	Płaskonabłonkowy	110/129	9,5	55/64	7,2	0,80 (0,58; 1,12)
Podgrupy wyróżnione w zależności od stopnia zaawansowania NDRP	IIIB	35/41	9,9	18/21	10,3	0,69 (0,39; 1,24)
	IV	214/261	10,3	112/130	9,1	0,81 (0,64; 1,02)
Podgrupy wyróżnione w zależności od obecności przerzutów do mózgu	Tak	18/27	8,2	11/13	5,4	0,85 (0,40; 1,80)
	Nie	229/273	10,4	118/137	9,7	0,78 (0,62; 0,98)
Podgrupy wyróżnione w zależności	Tak	38/44	5,5	22/26	5,4	0,94 (0,55; 1,59)
	Nie	211/258	11,0	108/125	10,2	0,77 (0,61; 0,98)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOs (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOs 2025)

od obecności prze-
rzutów do wątroby

Podgrupy wyróżnione w zależności od liczby miejsc przerzutowych	<3 lokalizacje	96/124	14,3	59/73	12,1	0,74 (0,53; 1,03)
	≥3 lokalizacje	121/141	7,7	54/59	5,5	0,78 (0,56; 1,07)
Podgrupy wyróżnione w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych [SP263]	<1%	129/151	10,3	52/61	7,1	0,81 (0,58; 1,11)
	≥1%	102/127	9,4	69/78	10,3	0,84 (0,62; 1,15)
	1-49%	68/77	8,4	49/53	10,2	0,84 (0,57; 1,22)
	≥50%	34/50	11,0	20/25	13,9	0,87 (0,50; 1,52)
	Nieznany	18/24	16,9	9/12	9,4	0,49 (0,21; 1,14)

1 liczba zdarzeń / liczebność podgrupy

OS, analiza w dodatkowych podgrupach (EPAR Tecentriq 2024)

Podgrupa		ATEZO		CHT		ATEZO vs CHT
		n/N ¹	mediana [mies.]	n/N ¹	mediana [mies.]	HR (95% CI)
Podgrupy wyróżnione pod względem wieku – II podział	<65 lat	34/46	9,4	15/19	12,1	1,05 (0,57, 1,93)
	65-74 lata	81/100	13,5	45/51	9,1	0,60 (0,41, 0,87)
	75-84 lata	120/141	9,7	61/72	5,9	0,86 (0,63, 1,18)
	≥85 lat	14/15	11,0	9/9	11,7	0,80 (0,33, 1,90)
Podgrupy wyróżnione pod względem rasy	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	10/12	5,5	9/9	3,9	0,75 (0,29, 1,91)
	Azjatycka	52/75	15,8	25/38	12,3	0,74 (0,46; 1,20)
	Czarna lub Afroamerykanie	½	NO	0/1	NO	NO (NDO; NDO)
	Biała	178/203	9,5	89/95	8,3	0,86 (0,67; 1,11)
	Nieznana	4/4	10,7	2/2	4,2	0,17 (0,02, 1,93)
	>1 rasa	4/6	23,2	5/6	7,1	0,36 (0,08, 1,51)
Podgrupy wyróżnione pod względem przynależności etnicznej	Hiszpańska lub Latynoska	41/47	7,9	22/23	7,1	0,70 (0,41, 1,20)
	Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	196/242	11,0	105/125	9,8	0,80 (0,63, 1,01)
	Nie raportowano / nieznana	12/13	9,5	3/3	5,5	0,46 (0,12, 1,78)
Podgrupy wyróżnione w zależności od podtypu histologicznego [IxRS] ²	Niepłaskonabłonkowy	139/173	11,0	75/87	9,4	0,77 (0,58; 1,02)
	Płaskonabłonkowy	110/129	9,7	55/64	7,2	0,80 (0,58; 1,12)
	TC3 lub IC3	11/18	15,1	8/10	9,2	0,82 (0,33, 2,06)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSO5 (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO5 2025)

	TC0/1/2 i IC0/1/2	227/269	9,9	117/135	9,7	0.80 (0.64, 1.01)
Podgrupy wyróżnione w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 [test SP142, dane z laboratorium]	[TC1/2 i IC0/1/2] lub [TC0 i IC1/2]	94/112	10,2	50/56	11,2	0.89 (0.63, 1.26)
	TC1/2/3 lub IC1/2/3	105/130	10,2	58/66	11,0	0.89 (0.65, 1.23)
	TC0 i IC0	133/157	9,7	67/79	8,0	0.73 (0.54, 0.99)
	Nieznane	11/15	13,1	5/6	5,2	0.26 (0.08, 0.86)
Podgrupy wyróżnione w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 [test SP142, dane z IxRS]	TC3 lub IC3	11/18	15,1	8/10	9,2	0.82 (0.33, 2.06)
	TC0/1/2 i IC0/1/2	228/270	9,9	117/135	9,7	0.81 (0.65, 1.01)
	Nieznane	10/14	16,9	5/6	5,2	0.22 (0.06, 0.74)
Podgrupy wyróżnione w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 [test SP263]	TC ≥50%	34/50	11,0	20/25	13,9	0.87 (0.50, 1.52)
	TC <50%	197/228	9,5	101/114	8,0	0.80 (0.63, 1.02)
	TC 1-49%	68/77	8,4	49/53	10,2	0.84 (0.57, 1.22)
	TC ≥1%	102/127	9,4	69/78	10,3	0.84 (0.62, 1.15)
	TC <1%	129/151	10,3	52/61	7,1	0,81 (0,58; 1,11)
	Nieznane	18/24	16,9	9/12	9,4	0.49 (0.21, 1.14)

1 liczba zdarzeń / liczebność podgrupy;

2 dane dla podgrup wyróżnionych w zależności od podtypu histologicznego są dostępne także w publikacji Lee 2023, przedstawione tam dane są zgodne z danymi dla podgrup wyodrębnionych na podstawie danych pochodzących z eCRF, dostępnych w EPAR Tecentriq 2024.

PFS, analiza w podgrupach (Lee 2023)

Podgrupa		ATEZO		CHT		ATEZO vs CHT
		n/N ¹	mediana [mies.]	n/N ¹	mediana [mies.]	HR (95% CI)
Populacja ITT		276/302	4,2	138/151	4,0	0,87 (0,70; 1,07)
Podgrupy wyróżnione pod względem wieku	≥80 lat	92/97	5,1	40/43	4,0	0,78 (0,53; 1,14)
	70-79 lat	115/125	4,5	59/65	3,6	0,89 (0,65; 1,22)
	<70 lat	69/80	3,3	39/43	4,2	0,87 (0,58; 1,30)
Podgrupy wyróżnione pod względem płci	Płeć męska	197/220	5,1	98/108	3,6	0,76 (0,59; 0,97)
	Płeć żeńska	79/82	3,0	40/43	4,8	1,04 (0,70; 1,52)
Podgrupy wyróżnione pod względem rasy	Biała	192/203	4,0	91/95	4,0	0,91 (0,70; 1,17)
	Azjatycka	63/75	5,8	30/38	4,9	0,75 (0,48; 1,16)
Podgrupy wyróżnione w zależności od stanu sprawności ECOG PS	0 lub 1	53/56	6,7	17/19	5,4	0,73 (0,42; 1,28)
	2	206/228	4,1	106/116	4,2	0,89 (0,70; 1,14)
	3	17/18	1,5	15/16	2,8	0,92 (0,44; 1,93)
Podgrupy wyróżnione w zależności	Byli palacze	190/209	4,2	95/103	4,1	0,85 (0,66; 1,09)
	Obecni palacze	54/58	2,4	24/28	2,7	0,70 (0,42; 1,15)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOS 2025)

od historii palenia papierosów	Nigdy	32/35	5,2	19/20	4,9	0,91 (0,51; 1,63)
Podgrupy wyróżnione w zależności od podtypu histologicznego NDRP	Niepłaskonabłonkowy	155/173	4,0	82/87	4,2	0,86 (0,66; 1,13)
	Płaskonabłonkowy	121/129	5,1	56/64	3,4	0,79 (0,57; 1,10)
Podgrupy wyróżnione w zależności od stopnia zaawansowania NDRP	IIIB	37/41	5,6	19/21	5,4	0,68 (0,38; 1,21)
	IV	239/261	4,1	119/130	3,9	0,86 (0,69; 1,08)
Podgrupy wyróżnione w zależności od obecności przerzutów do mózgu	Tak	22/27	2,6	12/13	3,6	1,14 (0,55; 2,34)
	Nie	252/273	4,5	125/137	4,2	0,82 (0,66; 1,02)
Podgrupy wyróżnione w zależności od obecności przerzutów do wątroby	Tak	41/44	2,0	23/26	2,9	1,31 (0,77; 2,21)
	Nie	235/258	5,2	115/125	4,1	0,77 (0,61; 0,96)
Podgrupy wyróżnione w zależności od liczby miejsc przerzutowych	<3 lokalizacje	109/124	5,6	63/73	5,1	0,76 (0,55; 1,05)
	≥3 lokalizacje	133/141	2,8	57/59	3,4	0,91 (0,67; 1,25)
Podgrupy wyróżnione w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych ²	<1%	141/151	4,1	56/61	4,8	0,90 (0,66; 1,24)
	≥1%	113/127	4,2	73/78	3,0	0,83 (0,62; 1,12)
	1-49%	74/77	3,1	50/53	5,1	1,01 (0,69; 1,45)
	≥50%	39/50	5,9	23/25	2,8	0,64 (0,38; 1,08)
	Nieznany	22/24	7,0	9/12	4,0	0,41 (0,17; 0,99)

1 liczba zdarzeń / liczebność podgrupy.

2 ocena w teście SP263.

Analiza w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA (EPAR Tecentriq 2024)

Punkt końcowy		ATEZO, N = 268	CHT, N = 137	ATEZO vs CHT
OS	I. zdarzeń, n (%)	223 (83,2%)	120 (87,6%)	-
	mediana (95% CI) [mies.]	10,3 (9,3; 12,0)	9,4 (5,9; 11,3)	0,79 (0,63; 0,99), p=0,041
PFS	I. zdarzeń, n (%)	245 (91,4%) [progresja: 162, zgon: 83]	125 (91,2%) [progresja: 81, zgon: 44]	-
	mediana (95% CI) [mies.]	4,7 (4,0; 5,6)	4,2 (3,0; 5,5)	0,85 (0,68; 1,06), p=0,151
Odpowiedź na leczenie	ORR, n (%) [95% CI]	49 (18,3%) [13,8; 23,4]	11 (8,0%) [4,1; 13,9]	10,3% (3,2; 17,3), p=0,006
	CR, n (%) [95% CI]	4 (1,5%) [0,4; 3,8]	0 (0%) [NDO; NDO]	-
	PR, n (%) [95% CI]	45 (16,8%) [12,5; 21,8]	11 (8,0%) [4,1; 13,9]	-

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO 2025)

	StD, n (%) [95% CI]	110 (41,0%) [35,1; 47,2]	69 (50,4%) [41,7; 59,0]	-
	PD, n (%) [95% CI]	53 (19,8%) [15,2; 25,1]	31 (22,6%) [15,9; 30,6]	-
	Nieemożliwe do oceny, n (%) [95% CI]	11 (4,1%) [2,1; 7,2]	10 (7,3%) [3,6; 13,0]	-
	Brakujące dane, n (%) [95% CI]	45 (16,8%) [12,5; 21,8]	16 (11,7%) [6,8; 18,3]	-
DoR	l. zdarzeń, n (%)	38 (77,6%) [progresja: 30, zgon: 8]	11 (100,0%) [progresja: 8, zgon: 3]	-
	Mediana DoR (95% CI) [mies.]	14,5 (8,1; 20,3) [N=49]	8,2 (4,8; 11,6) [N=11]	0,42 (0,19; 0,91); p=0,024

HRQoL (Lee 2023)

Wyjściowo, kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 zostały wypełnione przez 97% pacjentów w każdej z grup. W grupie interwencji, do 48. Tygodnia odsetki pacjentów wypełniających wymienione kwestionariusze wynosiły >70%. W grupie kontrolnej, do 6 tygodnia kwestionariusze były wypełniane przez >70% chorych a następnie spadły i utrzymywały się na poziomie 55%, do 48 tygodnia (odsetek odpowiedzi był najniższy w 36 tygodniu: 46%). Dane były dostępne dla ≥10 chorych w każdej z grup, do 48 tygodnia. Zmiany wyniku, zachodzące w czasie leczenia, względem wartości wyjściowej oceniane w okresie od 0 do 48 tygodnia.

Punkt końcowy	ATEZO, N=302	CHT, N=151	ATEZO vs CHT, HR (95% CI)
TTCD, ból w klatce piersiowej (QLQ-LC13)	-	-	0,51 (0,27; 0,97)
TTCD, kaszel (QLQ-LC13)	-	-	1,16 (0,60; 2,26)
TTCD, duszność (QLQ-LC13)	-	-	0,70 (0,45; 1,11)
TTCD, ból barku lub ramienia (QLQ-LC13)	-	-	0,75 (0,41; 1,39)
TTCD, duszność (QLQ-C30)	-	-	1,01 (0,57; 1,78)
TTCD, zmęczenie (QLQ-C30)	-	-	0,89 (0,55; 1,42)

HRQoL – dodatkowe dane (CT-IPSO 2025)

Punkt końcowy	ATEZO, N=302	CHT, N=151	ATEZO vs CHT, HR (95% CI)
TTCD, duszność (QLQ-C30)	NO (19,0; NDO)	NO (8,3; NDO)	p=0,975
TTCD, zmęczenie (QLQ-C30)	13,5 (8,3; NDO)	8,4 (5,6; NDO)	p=0,620
TTCD, ból w klatce piersiowej (QLQ-LC13)	NO (NDO; NDO)	NO (6,8; NDO)	p=0,036
TTCD, kaszel (QLQ-LC13)	NO (NDO; NDO)	21,4 (13,9; NDO)	p=0,653
TTCD, duszność (QLQ-LC13)	17,3 (9,6; 34,2)	8,3 (5,5; NDO)	p=0,125
TTCD, ból barku lub ramienia (QLQ-LC13)	21,3 (13,6; NDO)	13,9 (8,6; NDO)	p=0,362
TTCD, złożone: kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej (QLQ-LC13)	8,3 (5,5; 17,3)	4,2 (2,9; 5,6)	0,68 (0,46; 0,99), p=0,041

HRQoL – dodatkowe dane (CT-IPSO 2025)

Punkt końcowy (domena)	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD) ¹
------------------------	--

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOs (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOs 2025)

	Wartość wyj- ściowa, średnia (SD)	12 tyg.	24 tyg.	36 tyg.	48 tyg.
<u>ATEZO, N=302</u>					
GHS/HRQoL (EORTC QLQ-C30)	54,70 (22,00) [N=291]	2,76 (23,42) [N=148]	4,92 (23,90) [N=105]	8,20 (23,55) [N=62]	6,44 (27,37) [N=44]
Funkcjonowanie fizyczne (EORTC QLQ-C30)	61,34 (25,66) [N=294]	0,17 (20,35) [N=149]	3,49 (18,66) [N=107]	6,98 (19,68) [N=63]	7,44 (18,92) [N=43]
Pełnienie ról społecznych (EORTC QLQ-C30)	62,53 (33,17) [N=294]	-1,78 (30,48) [N=150]	1,25 (30,00) [N=107]	2,15 (35,00) [N=62]	4,92 (29,55) [N=44]
Funkcjonowanie emocjonalne (EORTC QLQ-C30)	74,20 (23,87) [N=290]	1,24 (21,06) [N=148]	4,13 (17,07) [N=105]	2,02 (16,78) [N=62]	5,04 (13,87) [N=43]
Funkcjonowanie poznawcze (EORTC QLQ-C30)	81,39 (21,49) [N=291]	-1,79 (22,52) [N=149]	0,48 (18,41) [N=105]	-0,54 (15,96) [N=62]	-1,89 (16,16) [N=44]
Funkcjonowanie społeczne (EORTC QLQ-C30)	71,32 (29,12) [N=290]	1,58 (27,93) [N=148]	5,08 (24,91) [N=105]	3,01 (27,97) [N=61]	1,89 (21,93) [N=44]
Zmęczenie (EORTC QLQ-C30)	41,62 (26,98) [N=293]	0,53 (26,98) [N=148]	-3,14 (25,82) [N=106]	-4,06 (28,12) [N=63]	-6,72 (24,86) [N=43]
Nudności i wymioty (EORTC QLQ-C30)	8,28 (17,07) [N=294]	1,12 (17,72) [N=149]	-1,87 (14,54) [N=107]	2,12 (17,32) [N=63]	-1,55 (15,78) [N=43]
Ból (EORTC QLQ-C30)	31,52 (29,67) [N=294]	-3,58 (29,67) [N=149]	-6,70 (30,01) [N=107]	-7,41 (28,36) [N=63]	-9,85 (30,57) [N=44]
Duszność (EORTC QLQ-C30)	36,17 (30,47) [N=294]	0,45 (30,51) [N=149]	-5,03 (29,02) [N=106]	-6,99 (27,08) [N=62]	-7,58 (30,38) [N=44]
Bezsenna (EORTC QLQ-C30)	30,50 (29,97) [N=294]	-1,78 (31,32) [N=150]	-6,23 (29,01) [N=107]	-3,17 (26,58) [N=63]	-6,20 (27,46) [N=43]
Zaparcia (EORTC QLQ-C30)	21,20 (30,67) [N=294]	-2,46 (29,79) [N=149]	-5,61 (29,13) [N=107]	-7,94 (33,18) [N=63]	-10,61 (32,76) [N=44]
Spadek apetytu (EORTC QLQ-C30)	31,63 (33,06) [N=294]	-4,22 (35,46) [N=150]	-9,43 (28,27) [N=106]	-11,11 (33,87) [N=63]	-10,85 (29,74) [N=43]
Biegunka (EORTC QLQ-C30)	5,63 (15,28) [N=290]	1,80 (21,57) [N=148]	0,00 (18,58) [N=104]	0,00 (20,91) [N=62]	-0,76 (15,23) [N=44]
Trudności finansowe (EORTC QLQ-C30)	22,22 (28,81) [N=291]	-4,95 (27,59) [N=148]	-4,76 (30,11) [N=105]	-2,69 (28,50) [N=62]	-0,76 (29,19) [N=44]
Duszność (EORTC QLQ-LC13)	34,30 (25,69) [N=287]	-0,23 (24,28) [N=144]	-5,05 (22,91) [N=99]	-3,90 (26,85) [N=57]	-4,84 (26,83) [N=39]
Kaszel (EORTC QLQ-LC13)	41,36 (30,24) [N=295]	-7,61 (30,79) [N=149]	-11,01 (30,42) [N=106]	-7,10 (35,02) [N=61]	-15,91 (30,06) [N=44]
Krwiopłucie (EORTC QLQ-LC13)	5,86 (14,38) [N=296]	-1,80 (15,45) [N=148]	-2,52 (13,57) [N=106]	-1,67 (17,81) [N=60]	-3,79 (12,89) [N=44]
Ból jamy ustnej i języka (EORTC QLQ-LC13)	4,17 (13,50) [N=296]	-0,22 (17,91) [N=150]	-1,90 (19,52) [N=105]	-2,73 (22,19) [N=61]	-5,30 (18,94) [N=44]

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOs (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOs 2025)

Dysfagia (EORTC QLQ-LC13)	11,15 (23,60) [N=296]	-0,44 (21,77) [N=151]	-4,72 (23,20) [N=106]	-6,11 (28,45) [N=60]	-5,30 (23,78) [N=44]
Neuropatia obwodowa (EORTC QLQ-LC13)	11,26 (21,10) [N=296]	1,99 (21,16) [N=151]	3,77 (23,60) [N=106]	7,78 (24,83) [N=60]	6,82 (23,38) [N=44]
Łysienie (EORTC QLQ-LC13)	7,91 (20,70) [N=295]	-2,01 (17,43) [N=149]	-1,27 (17,86) [N=105]	5,56 (17,54) [N=60]	3,10 (17,54) [N=43]
Ból w klatce piersiowej (EORTC QLQ-LC13)	20,29 (26,70) [N=294]	-4,03 (27,65) [N=149]	-7,62 (28,22) [N=105]	-11,67 (29,96) [N=60]	-17,83 (28,50) [N=43]
Ból ramienia i barku (EORTC QLQ-LC13)	19,16 (28,08) [N=294]	0,67 (29,38) [N=149]	-3,21 (27,68) [N=104]	-4,44 (23,34) [N=60]	-1,52 (28,71) [N=44]
Ból w innych lokalizacjach (EORTC QLQ-LC13)	25,32 (31,93) [N=287]	-0,91 (32,63) [N=147]	-3,53 (35,35) [N=104]	-5,08 (33,23) [N=59]	-4,65 (27,78) [N=43]
<u>CHT, N=151</u>					
GHS/HRQoL (EORTC QLQ-C30)	55,25 (21,06) [N=146]	1,85 (19,94) [N=63]	-1,72 (18,82) [N=29]	-0,52 (22,25) [N=16]	4,86 (15,67) [N=12]
Funkcjonowanie fizyczne (EORTC QLQ-C30)	61,97 (23,75) [N=146]	1,46 (18,07) [N=64]	-5,50 (15,64) [N=30]	-4,90 (28,33) [N=16]	2,22 (19,76) [N=12]
Pełnienie ról społecznych (EORTC QLQ-C30)	61,72 (34,31) [N=145]	-1,59 (26,56) [N=63]	-5,00 (28,42) [N=30]	-14,58 (47,09) [N=16]	-2,78 (34,69) [N=12]
Funkcjonowanie emocjonalne (EORTC QLQ-C30)	73,38 (23,55) [N=146]	4,21 (22,77) [N=64]	4,07 (17,40) [N=30]	-5,38 (21,31) [N=16]	-3,47 (10,33) [N=12]
Funkcjonowanie poznawcze (EORTC QLQ-C30)	82,65 (19,95) [N=146]	-2,60 (22,27) [N=64]	-10,00 (28,57) [N=30]	-11,46 (16,91) [N=16]	-11,11 (14,79) [N=12]
Funkcjonowanie społeczne (EORTC QLQ-C30)	74,43 (27,62) [N=146]	-4,17 (32,93) [N=64]	-11,11 (27,45) [N=30]	-14,58 (42,11) [N=16]	-5,56 (28,72) [N=12]
Zmęczenie (EORTC QLQ-C30)	42,62 (25,10) [N=146]	-1,56 (22,99) [N=64]	2,96 (21,43) [N=30]	4,86 (27,81) [N=16]	1,85 (23,61) [N=12]
Nudności i wymioty (EORTC QLQ-C30)	7,99 (15,06) [N=146]	3,65 (16,92) [N=64]	3,33 (16,02) [N=30]	3,13 (15,18) [N=16]	0,00 (20,10) [N=12]
Ból (EORTC QLQ-C30)	32,99 (29,06) [N=146]	-5,73 (27,09) [N=64]	3,89 (23,44) [N=30]	3,13 (25,25) [N=16]	-11,11 (26,91) [N=12]
Duszność (EORTC QLQ-C30)	39,31 (31,35) [N=145]	-4,69 (27,13) [N=64]	-4,44 (29,99) [N=30]	0,00 (34,43) [N=16]	-3,03 (23,35) [N=11]
Bezsensowność (EORTC QLQ-C30)	31,05 (32,44) [N=146]	-3,65 (33,13) [N=64]	-5,56 (31,66) [N=30]	-18,75 (34,36) [N=16]	2,78 (26,43) [N=12]
Zaparcia (EORTC QLQ-C30)	21,92 (27,80) [N=146]	-0,52 (28,17) [N=64]	1,11 (22,29) [N=30]	6,25 (18,13) [N=16]	-6,06 (25,03) [N=11]
Spadek apetytu (EORTC QLQ-C30)	31,05 (32,91) [N=146]	7,29 (32,24) [N=64]	10,00 (32,93) [N=30]	6,25 (30,35) [N=16]	5,56 (44,57) [N=12]
Biegunka (EORTC QLQ-C30)	5,71 (16,31) [N=146]	1,06 (18,90) [N=63]	5,56 (17,69) [N=30]	2,08 (8,33) [N=16]	8,33 (20,72) [N=12]

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSO5 (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO5 2025)

Trudności finansowe (EORTC QLQ-C30)	20,32 (28,60) [N=146]	1,56 (26,18) [N=64]	2,22 (23,05) [N=30]	4,44 (21,33) [N=15]	-5,56 (27,83) [N=12]
Duszność (EORTC QLQ-LC13)	36,67 (25,35) [N=140]	-2,87 (24,55) [N=62]	2,68 (23,13) [N=29]	5,56 (19,85) [N=14]	1,85 (22,64) [N=12]
Kaszel (EORTC QLQ-LC13)	46,26 (28,25) [N=147]	-9,38 (29,97) [N=64]	3,33 (30,76) [N=30]	0,00 (34,43) [N=16]	0,00 (20,10) [N=12]
Krwiotłucie (EORTC QLQ-LC13)	7,76 (18,79) [N=146]	-3,17 (20,49) [N=63]	-1,11 (18,54) [N=30]	-6,25 (18,13) [N=16]	-5,56 (19,25) [N=12]
Ból jamy ustnej i języka (EORTC QLQ-LC13)	5,02 (14,83) [N=146]	0,00 (16,80) [N=64]	2,30 (17,66) [N=29]	-2,08 (19,12) [N=16]	-2,78 (22,29) [N=12]
Dysfagia (EORTC QLQ-LC13)	8,68 (19,60) [N=146]	-1,04 (23,73) [N=64]	1,11 (28,34) [N=30]	6,25 (13,44) [N=16]	0,00 (14,21) [N=12]
Neuropatia obwodowa (EORTC QLQ-LC13)	14,84 (24,46) [N=146]	2,08 (26,48) [N=64]	7,78 (22,63) [N=30]	12,50 (29,50) [N=16]	8,33 (20,72) [N=12]
Łysienie (EORTC QLQ-LC13)	4,83 (15,70) [N=145]	7,94 (27,90) [N=63]	14,29 (30,67) [N=28]	10,42 (29,11) [N=16]	13,89 (36,12) [N=12]
Ból w klatce piersiowej (EORTC QLQ-LC13)	19,91 (24,72) [N=144]	-5,29 (31,80) [N=63]	-2,30 (28,07) [N=29]	2,38 (30,56) [N=14]	3,03 (17,98) [N=11]
Ból ramienia i barku (EORTC QLQ-LC13)	19,08 (27,43) [N=145]	-4,23 (30,81) [N=63]	0,00 (28,69) [N=28]	-2,22 (34,43) [N=15]	-6,06 (35,96) [N=11]
Ból w innych lokalizacjach (EORTC QLQ-LC13)	27,55 (31,86) [N=144]	-0,54 (34,93) [N=62]	-4,76 (38,18) [N=28]	2,22 (29,46) [N=15]	-15,15 (34,52) [N=11]

Analiza bezpieczeństwa

Ogólne kategorie AEs (Lee 2023)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N = 300	CHT, N = 147
AEs ogółem	275 (92%) ¹	143 (97%) ¹
AEs 3-4 stopnia	136 (45%) ²	71 (48%) ³
Zgony	35 (12%) ⁴	13 (9%) ⁵
TRAEs	171 (57%)	118 (80%)
TRAEs 1-2 stopnia	40%	44%
TRAEs 3-4 stopnia	49 (16%)	49 (33%)
Zgony związane z leczeniem	3 (1%) ⁶	4 (3%) ⁷
SAEs	146 (49%) ⁸	53 (36%) ⁹
SAEs związane z leczeniem	35 (12%)	23 (16%)
AESi, bez względu na stopień nasilenia	102 (34%) ¹⁰	27 (18%) ¹¹
AESI 1-2 stopnia	79 (26%)	24 (16%)
AESI 3-4 stopnia	20 (7%)	3 (2%)
AESI, prowadzące do zgonu	3 (1%) ¹²	0 (0%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOs (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOs 2025)

AESi wymagające stosowania kortykosteroidów	34 (11%)	7 (5%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	39 (13%)	20 (14%)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	96 (32%)	71 (48%)
1 spośród zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami, w grupie interwencji najczęściej obserwowano: duszność (n=60, 20%), kaszel (n=59, 20%) i niedokrwistość (n=49, 16%) a w grupie kontrolnej: niedokrwistość (n=49, 33%), nudności (n=35, 24%), i wymioty (n=23, 16%); 2 współczynnik występowania AEs 3-4 stopnia: 84,7 na 100 pacjentolat (95% CI: 70,5; 98,9); 3 współczynnik występowania AEs 3-4 stopnia: 207,1 na 100 pacjentolat (95% CI: 158,9; 255,2); 4 współczynnik występowania AEs 5 stopnia: 15,1 na 100 pacjentolat (95% CI: 10,1; 20,1); 5 współczynnik występowania AEs 5 stopnia: 26,1 na 100 pacjentolat (95% CI: 11,9; 40,3); 6 zgony z powodu ostrej niewydolności lewej komory serca (n=1), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (n=1) i miastonii rzekomoporażnej (n=1); 7 zgony z powodu sepsy (n=2), zapalenia płuc (n=1) i gorączki neutropenicznej (n=1); 8 współczynnik występowania SAEs: 81,7 na 100 pacjentolat (95% CI: 68,4; 94,9) 9 współczynnik występowania SAEs: 118,6 na 100 pacjentolat (95% CI: 86,6; 150,5). 10 najczęstsze AESi to: wysypka o podłożu immunologicznym (n=45, 15%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (ustalone rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne, n=32, 11%), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym (n=27, 9%); 11 najczęściej: wysypka (n=11, 7%) i zapalenie wątroby (ustalone rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne: n=9, 6%); 12 zgony z powodu: zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (n=1), zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (n=1), i miastonii rzekomoporażnej (n=1).		

OGólne kategorie AEs, dodatkowe dane (EPAR Tecentriq 2024)

- najczęstsze AEs prowadzące do zakończenia leczenia atezolizumabem to: nieinfekcyjne zapalenie płuc (ATEZO: 3,0% vs CHT: 1,4%) i zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (ATEZO: 1,0% vs CHT: 0,7%). Pozostałe zdarzenia odnotowano u pojedynczych pacjentów;
- najczęstsze AEs prowadzące do zakończenia stosowania chemioterapii to: zmęczenie (ATEZO: 0% vs CHT: 2,7%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (ATEZO: 3,0% vs CHT: 1,4%), biegunka (ATEZO: 0% vs CHT: 1,4%) i wymioty (ATEZO: 0% vs CHT: 1,4%). Pozostałe zdarzenia odnotowano u pojedynczych pacjentów
- zgodnie z protokołem, niedozwolona była modyfikacja dawkowania atezolizumabu, jednak, w razie potrzeby, dopuszczano opóźnienie podania kolejnej dawki leku. Najczęstsze AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leku to: zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (ATEZO: 3,0% vs CHT: 7,5%) i duszność (ATEZO: 2,3% vs CHT: 2,7%)
- najczęstsze AEs prowadzące do modyfikacji dawkowania lub czasowego wstrzymania chemioterapii to: neutropenia (ATEZO: 0,7% vs CHT: 10,9%), zmniejszenie liczby neutrofilów (ATEZO: 0% vs CHT: 6,1%), zmniejszenie liczby leukocytów (ATEZO: 0% vs CHT: 6,1%, niedokrwistość (ATEZO: 0,3% vs CHT: 4,8%), leukopenia (ATEZO: 0% vs CHT: 4,1%), zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (ATEZO: 3,0% vs CHT: 7,5%), duszność (ATEZO: 2,3% vs CHT: 2,7%), zmęczenie (ATEZO: 1,0% vs CHT: 2,7%), spadek łaknienia (ATEZO: 0,7% vs CHT: 2,7%), zapalenie oskrzeli (ATEZO: 0,3% vs CHT: 2,0%), zaparcia (ATEZO: 0% vs CHT: 2,0%) i spadek masy ciała (ATEZO: 0% vs CHT: 2,0%)

AESI (Lee 2023)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N = 300	CHT, N = 147
Wysypka o podłożu immunologicznym	45 (15%)	11 (7%)
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (ustalone rozpoznanie i nieprawidłowości laboratoryjne)	32 (11%)	9 (6%)
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (nieprawidłowości laboratoryjne)	27 (9%)	8 (5%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOs (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOs 2025)

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (ustalone rozpoznanie)	7 (2%)	1 (1%)
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	27 (9%)	1 (1%)
Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym	13 (4%)	3 (2%)
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	7 (2%)	3 (2%)
Cukrzyca o podłożu immunologicznym	4 (1%)	0 (0%)
Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym	3 (1%)	0 (0%)
Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym	3 (1%)	0 (0%)
Reakcje związane z wlewem	2 (1%)	0 (0%)
Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym	1 (<1%)	0 (0%)
Miastenia rzekomoporaźna	1 (<1%)	0 (0%)
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	1 (<1%)	0 (0%)
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	0 (0%)	1 (1%)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane podane według klasyfikacji układowo-narządowej (SOC) MedDRA (EPAR Tecentriq 2024)

Zdarzenie niepożądane¹	ATEZO, N = 300	CHT, N = 147
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	149* (49,7%)	73* (49,7%)
Zaburzenia żołądka i jelit	127* (42,3%)	79* (53,7%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	147* (49,0%)	52* (35,4%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	140* (46,7%)	53* (36,1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	130* (43,3%)	46* (31,3%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	64* (21,3%)	68* (46,3%)
Badania diagnostyczne	88* (29,3%)	44* (29,9%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	78* (26,0%)	40* (27,2%)
Zaburzenia układu nerwowego	62* (20,7%)	27* (18,4%)

1 AEs odnotowane u ≥20% pacjentów w jednej z grup.

Najczęstsze poszczególne AEs¹ (EPAR Tecentriq 2024)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N = 300	CHT, N = 147
Zmęczenie	57 (19,0%)	34 (23,1%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOS 2025)

Spadek apetytu	66 (22,0%)	32 (21,8%)
Nudności	32 (10,7%)	35 (23,8%)
Kaszel	59 (19,7%)	13 (8,8%)
Biegunka	40 (13,3%)	24 (16,3%)
Gorączka	31 (10,3%)	10 (6,8%)
Zaparcia	47 (15,7%)	29 (19,7%)
Duszność	60 (20,0%)	16 (10,9%)
Ból stawów	27 (9,0%)	12 (8,2%)
Niedokrwistość	49 (16,3%)	49 (33,3%)
Astenia	43 (14,3%)	19 (12,9%)
Ból pleców	25 (8,3%)	13 (8,8%)
Wymioty	25 (8,3%)	23 (15,6%)
Świąd	23 (7,7%)	3 (2,0%)
Wysypka	30 (10,0%)	5 (3,4%)
Ból głowy	15 (5,0%)	7 (4,8%)
Zakażenie dróg moczowych	29 (9,7%)	12 (8,2%)
Obrzęk obwodowy	25 (8,3%)	6 (4,1%)
Zapalenie płuc	45 (15,0%)	16 (10,9%)
Neutropenia	2 (0,7%)	19 (12,9%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	1 (0,3%)	17 (11,6%)

1 AEs odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup, według preferowanej terminologii MedDRA.

AEs z częstością występowania różniącą się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami (EPAR Tecentriq 2024)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N = 300	CHT, N = 147
Nudności	32 (10,7%)	35 (23,8%)
Kaszel	59 (19,7%)	13 (8,8%)
Duszność	60 (20,0%)	16 (10,9%)
Niedokrwistość	49 (16,3%)	49 (33,3%)
Wymioty	25 (8,3%)	23 (15,6%)
Świąd	23 (7,7%)	3 (2,0%)
Wysypka	30 (10,0%)	5 (3,4%)
Niedoczynność tarczycy	19 (6,3%)	0 (0,0%)
Neutropenia	2 (0,7%)	19 (12,9%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	2 (0,7%)	14 (9,5%)
Leukopenia	4 (1,3%)	11 (7,5%)

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOs (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSOs 2025)

Zmniejszenie liczby neutrofilów	1 (0,3%)	17 (11,6%)
---------------------------------	----------	------------

AEs 3-4 stopnia, z częstością występowania różniącą się o $\geq 2\%$ pomiędzy grupami (EPAR Tecentriq 2024)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N = 300	CHT, N = 147
Niedokrwistość	8 (2,7%)	7 (4,8%)
Zator płucny	4 (1,3%)	5 (3,4%)
Nadciśnienie	14 (4,7%)	2 (1,4%)
Wysięk opłucnowy	11 (3,7%)	2 (1,4%)
Neutropenia	2 (0,7%)	14 (9,5%)
Limfopenia	4 (1,3%)	5 (3,4%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	0 (0,0%)	7 (4,8%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0 (0,0%)	11 (7,5%)
Leukopenia	0 (0,0%)	4 (2,7%)

SAEs (EPAR Tecentriq 2024)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO, N = 300	CHT, N = 147
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze	33 (11,0%)	11 (7,5%)
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,3%)	0 (0,0%)
Sepsa	0 (0,0%)	4 (2,7%)
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	5 (1,7%)	4 (2,7%)
Duszność	6 (2,0%)	2 (1,4%)
Zator płucny	3 (1,0%)	3 (2,0%)
Wysięk opłucnowy	9 (3,0%)	2 (1,4%)
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	8 (2,7%)	2 (1,4%)
POChP	7 (2,3%)	2 (1,4%)
Gorączka	3 (1,0%)	1 (0,7%)
Zgon	7 (2,3%)	2 (1,4%)
Gorączka neutropeniczna	0 (0,0%)	3 (2,0%)

Uwagi

- Pacjentów rekrutowano w okresie od 11 września 2017 do 23 września 2019.
- Randomizacja blokowa w stosunku 2:1 do grup ATEZO vs CHT, wykonana za pomocą internetowego/telefonicznego interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS, *Interactive web/phone Response System*), ze stratyfikacją względem: podtypu histologicznego (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), występowania przerzutów do mózgu (tak vs nie) i poziomu ekspresji PD-L1 według testu immunohistochemicznego SP142 (wysoka ekspresja PD-L1 [TC3, IC3] vs niska ekspresja PD-L1 lub brak ekspresji [TC0/1/2, IC0/1/2] vs nieznany).
- Nie dopuszczano crossover pomiędzy grupami.
- Wszyscy pacjenci musieli dostarczyć próbkę guza nowotworowego do centralnej oceny ekspresji PD-L1. Zgodnie z pierwotnym planem, na etapie randomizacji, poziom ekspresji PD-L1 badano w teście immunohistochemicznym SP142 (Ventana

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja Lee 2023, doniesienie Lee 2022, EPAR Tecentriq 2024, CT-IPSO 2025)

Medical Systems, Tucson, AZ, USA), według systemu punktowego (ocena liczby w komórkach nowotworowych [TC] i komórek odpornościowych naciekających nowotwór [IC], wykazujących ekspresję PD-L1): wysoka ekspresja PD-L1: TC3 lub IC3, niska ekspresja PD-L1 lub brak ekspresji: TC0/1/2 i IC0/1/2; status nieznan. Ze względu na postępy w zakresie diagnostyki onkologicznej, odnotowane w trakcie trwania badania, wprowadzono poprawkę do protokołu i zaplanowano przeprowadzenie retrospektywnej analizy dostępnych próbek guza za pomocą testu immunohistochemicznego SP263 (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA). Wyniki testu SP263 były podstawowym sposobem oceny ekspresji PD-L1 uwzględnianym na etapie analizy skuteczności klinicznej. w teście SP263 określa się odsetek PD-L1-pozytywnych komórek nowotworowych: brak ekspresji PD-L1: TC <1%, obecna ekspresja PD-L1: TC ≥1%, niska ekspresja PD-L1: TC 1-49%, wysoka ekspresja PD-L1: TC ≥50%, status nieznan. Obok analiz w podgrupach zdefiniowanych na podstawie wyników testu SP263, wykonano ocenę dla podgrup wyodrębnionych przy zastosowaniu testu SP142 (analiza eksploracyjna).

- Poważne odstępstwa od protokołu stwierdzono u 89/302 pacjentów (29%) w grupie ATEZO i u 39/151 chorych (26%) w grupie CHT, w tym odstępstwa proceduralne (56 [19%] vs 24 [16%]), niespełnienie kryteriów włączenia (18 [6%] vs 7 [5%]), kryteria wykluczenia (13 [4%] vs 11 [7%]), leki (14 [5%] vs 6 [4%]). Szczegółowe informacje na temat charakteru odstępstw od protokołu są dostępne w *EPAR Tecentriq 2024*.
- Analiza eksploracyjna w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA, obejmującej 89% populacji ogólnej (405 z 453 pacjentów) została wykonana na wniosek EMA, na potrzeby procedury rejestracyjnej rozszerzania wskazań do stosowania atezolizumabu w Unii Europejskiej o leczenie pierwszej linii NDRP u pacjentów niekwalifikujących się chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wspomniana podgrupa została wyodrębniona z populacji ITT przez zastosowanie uzgodnionych i zaakceptowanych przez EMA kryteriów, definiujących niekwalifikowanie się pacjenta do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, które powinny być możliwe do odtworzenia w praktyce klinicznej u pacjentów włączonych do badania *IPSO*: wiek >80 lat i/lub ECOG PS 3; i/lub ECOG PS 2 + określone choroby współistniejące i/lub wiek ≥70 lat + określone choroby współistniejące (określone choroby współistniejące są związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny w ocenie lekarza prowadzącego). Dane dotyczące subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA są dostępne w dokumencie *EPAR Tecentriq 2024*.
- Zgodnie z poprawką do protokołu, wprowadzono możliwość wykonania analizy końcowej po upływie 54 miesięcy obserwacji, po włączeniu do badania pierwszego pacjenta jako alternatywę dla analizy prowadzonej po wystąpieniu 380 zdarzeń (zgonów) w populacji ITT (analiza końcowa powinna zostać przeprowadzona przy odnotowaniu jednego z wymienionych warunków, którekolwiek wystąpi pierwsze). Taka zmiana została podyktowana spadkiem liczby zdarzeń obserwowanych po wykonaniu analizy *interim*, za co mogła odpowiadać stosunkowo niewielka liczebność grupy pacjentów pozostających wówczas w badaniu oraz wysoka liczba zdarzeń potrzebnych do uzyskania zakładanej mocy statystycznej.
- Wykonywanie badań molekularnych w laboratorium lokalnym lub centralnym było wymagane u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Nie było to konieczne u chorych z NDRP o podtypie płaskonabłonkowym.
- Leczenie przydzielone w wyniku randomizacji stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 z objawowym pogorszeniem stanu chorego, nieakceptowalnej toksyczności związanej z leczeniem, stanu, w którym kontynuacja terapii stwarzała zagrożenie dla bezpieczeństwa chorego, zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej, niedozwolonej protokołem lub zajęcia w ciąży. Dodatkowo, w protokole badania przewidziano możliwość kontynuacji terapii atezolizumabem po stwierdzeniu progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 u pacjentów odnoszących korzyści ze stosowanego leczenia aż do utraty korzyści klinicznych z dalszej terapii, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, zgonu lub zakończenia badania przez sponsora pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: dowody na korzyść kliniczną z leczenia, według badacza (brak objawowego pogorszenia przypisywanego progresji choroby w ocenie prowadzonej na podstawie zintegrowanej analizy danych z badań radiologicznych, wyników biopsji [jeśli są dostępne], stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych), brak nieakceptowalnej toksyczności; brak pogorszenia stanu sprawności według ECOG związanego z progresją choroby; brak progresji w krytycznych lokalizacjach (med. w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych) niemożliwych do opanowania za pomocą interwencji dopuszczonych protokołem. Kontynuację leczenia atezolizumabem, po wystąpieniu progresji choroby odnotowano u 86 pacjentów z grupy interwencji (28,7%).
- W publikacji *Lee 2023* i doniesieniu *Lee 2022* większość danych dotyczących HRQoL (średnia zmiana wyniku punktowego dla danej domeny ocenianej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 lub QLQ-LC13) przedstawiono jedynie na wykresach. Wartości liczbowe są dostępne w rejestrze badań klinicznych, na stronie *clinicaltrials.gov* (*CT-IPSO 2025*) [wyniki zgodne z danymi przedstawionymi na wspomnianych wykresach]. W niniejszym raporcie prezentowano dane w sposób zgodny z podejściem przyjętym przez autorów: dla porównania ATEZO vs CHT, w analizach uwzględniono wyłącznie dane dla punktów czasowych z dostępnymi wynikami dla ≥10 pacjentów z każdej z grup.

IPSOS (NCT03191786, Eudra-CT: 2015-004105-16; publikacja *Lee 2023*, doniesienie *Lee 2022*, *EPAR Tecentriq 2024*, *CT-IPSOS 2025*)

- Źródła danych: publikacja *Lee 2023* (publikacja główna, analiza końcowa DCO 30.04.2022, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, informacje odnośnie metodyki, z pełnym protokołem w załączniku do publikacji), doniesienie *Lee 2022* (analiza końcowa DCO 30.04.2022, dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji głównej), *EPAR Tecentriq 2024* (dodatkowe dane, nieuwzględnione w publikacji głównej: dodatkowe informacje dotyczące metodyki, szczegółowa analiza bezpieczeństwa, analiza w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA), *CT-IPSOS 2025* (dodatkowe wyniki, nieuwzględnione w publikacji głównej: szczegółowa ocena HRQoL).

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTED]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTED]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKTED]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis wyszukiwania badań pierwotnych, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTED]	dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKTED]	opis badania RCT, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania RCT, opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPL, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTED]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	26
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	26
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	27
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i>).....	38
Tabela 6. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>IPSOS</i>	39
Tabela 7. Ocena mocy w badaniu <i>IPSOS</i> (<i>Lee 2023</i>).....	40
Tabela 8. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>IPSOS</i> (<i>Lee 2023</i>).....	45
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu <i>IPSOS</i> (<i>Lee 2023</i> , <i>EPAR Tecentriq 2024</i>).....	46
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>IPSOS</i> według narzędzia RoB2.....	48
Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>IPSOS</i> (<i>Lee 2023</i>).....	52
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>IPSOS</i> ; populacja ITT ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i> , <i>EPAR Tecentriq 2024</i>).....	60
Tabela 13. Wiarygodność zewnętrzna badania <i>IPSOS</i>	67
Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i>).....	73
Tabela 15. Leczenie otrzymane przez pacjentów włączonych do badania <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i> , <i>EPAR Tecentriq 2024</i>).....	77
Tabela 16. Kolejne terapie przeciwnowotworowe otrzymane przez pacjentów włączonych do badania <i>IPSOS</i> (<i>Lee 2023</i>).....	78
Tabela 17. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności; badanie <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i>).....	80
Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i> , <i>EPAR Tecentriq 2024</i>).....	83
Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza wrażliwości; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>EPAR Tecentriq 2024</i>).....	84
Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i> , <i>EPAR Tecentriq 2024</i>).....	85
Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i> , <i>EPAR Tecentriq</i>).....	91

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i>).	92
Tabela 23. Odpowiedź na leczenie; populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023, Lee 2022, EPAR Tecentriq 202</i>).	95
Tabela 24. Czas trwania odpowiedzi (DoR); populacja ITT i subpopulacja pacjentów niekwalifikujących się do platyn wg EMA; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024</i>).	98
Tabela 25. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu QLQ-LC13; zmiana wyniku punktowego względem wartości wyjściowej; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>CT-IPSOS 2025</i>).	101
Tabela 26. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu QLQ-LC13; czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD); badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023, CT-IPSOS 2025</i>).	105
Tabela 27. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; badanie <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024</i>).	107
Tabela 28. Występowanie wybranych ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, skorygowane o ekspozycję; badanie <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023</i>).	110
Tabela 29. Najczęstsze zdarzenia niepożądane podane według klasyfikacji układowo-narządowej (SOC) MedDRA; badanie <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>EPAR Tecentriq 2024</i>).	111
Tabela 30. Poszczególne TEAEs (bez względu na stopień nasilenia); badanie <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>EPAR Tecentriq 2024</i>).	112
Tabela 31. TEAEs 3-4 stopnia nasilenia; badanie <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>EPAR Tecentriq 2024</i>).	115
Tabela 32. SAEs, badanie <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>EPAR Tecentriq 2024</i>).	117
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI); badanie <i>IPSOS</i> ; ATEZO vs CHT (<i>Lee 2023, EPAR Tecentriq 2024</i>).	118
Tabela 34. Działania niepożądane u pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (<i>ChPL Tecentriq 2025</i>).	124
Tabela 35. Badania w toku oceniające oceniających atezolizumab w monoterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny.	140
Tabela 36. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i modułu QLQ-LC13; zmiana wyniku punktowego względem wartości wyjściowej; dane dla wydłużonego okresu obserwacji; badanie <i>IPSOS</i> , ATEZO (<i>CT-IPSOS 2025</i>).	171
Tabela 37. Ocena RoB2 badania <i>IPSOS</i>	174
Tabela 38. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	179

Tabela 39. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	181
Tabela 40. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	181
Tabela 41. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	182
Tabela 42. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	183
Tabela 43. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	183
Tabela 44. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	183
Tabela 45. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	184
Tabela 46. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	184
Tabela 47. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	186
Tabela 48. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	189
Tabela 49. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	192
Tabela 50. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	203
Tabela 51. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	203
Tabela 52. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	203
Tabela 53. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>IPSOS</i>	205

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	35
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>IPSOS</i>	50
Wykres 3. Przeżycie całkowite; analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych cech demograficznych populacji ITT; ATEZO vs CHT; badanie <i>IPSOS</i>	89
Wykres 4. Przeżycie całkowite; analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych cech klinicznych populacji ITT; ATEZO vs CHT; badanie <i>IPSOS</i>	90
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych cech demograficznych i klinicznych populacji ITT; ATEZO vs CHT; badanie <i>IPSOS</i>	94

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT Keytruda 2019** Analiza wpływu na budżet. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Kraków, maj 2019. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf Data ostatniego dostępu: 15.04.2025 r.
- AOTMiT Opdivo 2021** Analiza wpływu na budżet. NIWOLUMAB (OPDIVO®) w skojarzeniu z IPILIMUMABEM (YERVOY®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf Data ostatniego dostępu: 15.04.2025 r.
- APD Tecentriq 2025** Aestimo s.c. Analiza Problemu Decyzyjnego. Tecentriq® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny. Kraków 2025.
- ASCO 2024** Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, Alluri K, Florez N, Gadgeel S, Masters G, Schenk EL, Schneider BJ, Sequist L, Singh N, Bazhenova L, Blanchard E, Freeman-Daily J, Furuya N, Halmos B, Azar IH, Kuruvilla S, Mullane M, Naidoo J, Reuss JE, Spigel DR, Owen DH, Patel JD. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. J Clin Oncol. 2024 Apr 10;42(11):e23-e43. Doi: 10.1200/JCO.23.02746.
- AWA Tagrisso 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna.
- Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AWA/40_AWA_OT.4231.6.2021_Tagrisso_BIP_REOPTR.pdf.
- Data ostatniego dostępu: 15.04.2025 r.
- Borghaei 2015** Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. Doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- Brahmer 2015** Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35. Doi: 10.1056/NEJMoa1504627.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- Buchbinder 2016** Buchbinder EI, Hodi FS. Melanoma in 2015: Immune-checkpoint blockade – durable cancer control. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Feb;13(2):77-8. Doi: 10.1038/nrclinonc.2015.237.
- Burns 2023** Burns EA, Chen WH, Mathur S, Kieser RB, Zhang J, Bernicker EH. Treatment at Twilight: An Analysis of Therapy Patterns and Outcomes in Adults 80 Years and Older With Advanced or Metastatic NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2023 Sep 9;4(10):100570. Doi: 10.1016/j.jtocrr.2023.100570.
- Chen 2024** Chen Q, Ying S, Qin J, Zhang L. Optimization of treatment strategies for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2024 Jul 16;14:1384906. Doi: 10.3389/fonc.2024.1384906.
- Chiou 2015** Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3541-3. Doi: 10.1200/JCO.2015.61.6870
- ChPL Tecentriq 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq® z dnia 28.03.2025 r. – EMEA/H/C/PSUSA/00010644/202405. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.html>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- CT-IPSOS 2025** Dane dotyczące badania IPSOS prezentowane w portalu clinicaltrials.gov
Dostępne pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191786?term=NCT03191786&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2025 r.
- Duchnowska 2017** Duchnowska R. Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 57–60. DOI: 10.5603/OCP.2017.0009
- EMA 2021** European Medicines Agency. Tecentriq (atezolizumab): Risk of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-tecentriq-atezolizumab-risk-severe-cutaneous_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- EMA 2025** European Medicines Agency. Tecentriq (atezolizumab).
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- EPAR Tecentriq 2024** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Tecentriq. International non-proprietary name: Atezolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/008225 July 2024. EMA/CHMP/111305/2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.04.2025 r.
- ESMO 2023** Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2023 Jan 3:S0923-7534(22)04785-8. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.
Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>

Data ostatniego dostępu: 15.04.2025 r.

***EudraVigilance
2025***

Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>

Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

FAERS 2025

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem:
<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>

Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

FDA 2019

January - March 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

FDA 2021

January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

FDA 2021a

July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).

Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

FDA 2022

FDA. August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>

Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

FDA 2022a

April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>

Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

FDA 2024

Highlights of prescribing information TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2016. Revised: 04/2024/

Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761034s053lbl.pdf

Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

Herbst 2015	Herbst RS, Baas P, Kim DW, et med. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. <i>Lancet</i> , December 19, 2015.
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook .
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17(1):1-12.
Jassem 2024	Jassem J. II.G.1. Rak płuca W: Interna Szczeklika 2024 – dostęp online.
KRN 2025	Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w portalu Krajowego Rejestru Nowotworów – Raporty. Dostępne online pod adresem: https://onkologia.org.pl/pl/raporty Data ostatniego dostępu: 15.04.2025 r.
Lee 2022	Lee SM, Schulz C, Prabhaskar K, Han B, Szczesna A, Cortinovis DL, Rittmeyer A, Baz DV, Califano R, Anh LT, Liu G, Cappuzzo F, Contreras JGR, Reck M, Hu Y, Morris S, Hoeglander EK, Connors M, Vollen HKM, Peters S. LBA11 IPSOS: Results from a phase III study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) vs single-agent chemotherapy (chemo) in patients (pts) with NSCLC not eligible for a platinum-containing regimen. <i>Ann Oncol</i> 2022; 33:S1418-S1419. DOI:10.1016/j.annonc.2022.08.052
Lee 2023	Lee SM, Schulz C, Prabhaskar K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, Rittmeyer A, Talbot T, Vicente D, Califano R, Cortinovis D, Le AT, Huang D, Liu G, Cappuzzo F, Reyes Contreras J, Reck M, Palmero R, Mak MP, Hu Y, Morris S, Högländer E, Connors M, Biggane AM, Vollen HK, Peters S. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. <i>Lancet</i> 2023; 402(10400):451-463. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00774-2
Liberati 2009	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>Ann Intern Med</i> . 2009;151:W-65–W-94.
Maziarek 2016	Maziarek J, Fahrenbacher L, Rittmeyer A, Spira AI, Park K, Smith DA, Artal-Cortes A, Lewanski CR, Braithel FS, Yi J, He P, Kowanetz M, Waterkamp D, Ballinger M, Chen DS, Sandler A, Vansteenkiste JF. Non-classical response measured by immunomodified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in AL/3L NSCLC: Results from the randomized phase II study POPLAR. Abstract 9032. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016 34:15_suppl, 9032-9032
Mitsuhashi 2018	Mitsuhashi A, Okuma Y, Zenke Y, Hosomi Y. Prognostic effects of osteoclast inhibitors in extensive stage small cell lung cancer patients with bone metastases. <i>Mol Clin Oncol</i> . 2018 Nov;9(5):561-565. Doi: 10.3892/mco.2018.1710.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 2009; 151: 264–269.
MZ 24/10/2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

NICE 2015	Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 .
Niewada 2011	Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
Page 2021	Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
Park 2020	Park HJ, Kim KW, Pyo J, Suh CH, Yoon S, Hatabu H, Nishino M. Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology. 2020 Oct;297(1):87-96. Doi: 10.1148/radiol.2020200443.
PGRP 2024	Polska Grupa Raka Płuca. Misja Rak Płuca 2024-2034. Dokument kierunkowy. Listopad 2024.
Pîslaru 2024	Pîslaru AI, Albişteanu S-M, Ilie AC, Ştefaniu R, Mârza A, Moscaliuc Ş, Nicoară M, Turcu A-M, Grigoraş G, Alexa ID. Lung Cancer: New Directions in Senior Patients Assessment. Geriatrics. 2024; 9(4):101. https://doi.org/10.3390/geriatrics9040101
PRAC 2018	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 05-08 February 2018. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2018a	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 26-29 November 2018. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-november-2018_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2019	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting on 14-17 January 2019. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2019a	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13-16 May 2019. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2019_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2019b	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 2-5 September 2019. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2019_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

- PRAC 2019c** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 11-14 June 2019.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- PRAC 2020** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13-16 January 2020.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- PRAC 2020a** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 9-12 March 2020.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-march-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- PRAC 2020b** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 26-29 October 2020.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- PRAC 2020c** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 08-11 June 2020.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-june-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- PRAC 2021** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for the meeting on 03-06 May 2021.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-may-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- PRAC 2021a** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 5-8 July 2021.
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- PRAC 2021b** European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 29 November – 02 December 2021.
Dostęp online pod adresem:

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

	https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-november-2-december-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2021c	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC minutes on 11-14 January 2021 Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2022	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 4-7 April 2022. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-april-2022_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2022a	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022 Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2023	European Medicines Agency: EMEA/H/C/004143/II/0075. Tecentriq (atezolizumab). Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2023a	European Medicines Agency: EMEA/H/C/004143/II/0077/G. Tecentriq (atezolizumab). Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-11-14-april-2023_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2023b	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 27-30 November 2023 Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2024	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 05-08 February 2024. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2024a	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024.

Tecentriq® (atezolizumab)

w monoterapii w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny

	Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2024b	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2024c	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 28-31 October 2024. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2025	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13 - 16 January 2025. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2025_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PRAC 2025a	European Medicines Agency: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 April 2025 Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-7-10-april-2025_en.pdf Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, Rzyman W, Woźniowski M. Thoracic neoplasms. <i>Oncology in Clinical Practice</i>. 2022 Feb 28 18(1):1–39. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/82927 Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
Rittmeyer 2017	Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. <i>Lancet</i>. 2017 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Erratum in: <i>Lancet</i>. 2017 Apr 8;389(10077):e5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30904-2..
Shea 2017	Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. <i>BMJ</i>. 2017 Sep 21;358:j4008. Dostępne on-line pod adresem: https://amstar.ca/index.php
SO-PTOK 2024	Dubiański R, Radecka B, Hudała-Klecha J, Kujawska-Danecka H, Knetki-Wróblewska M, Pieniążek M, Konieczna A, Broczek K. Leczenie starszych chorych na nowotwory złośliwe w Polsce: stan na rok 2024 oraz wyzwania na przyszłość. Stanowisko ekspertów Sekcji

- Onkogeriatryi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Onkol Prakt Klin Edu. Copyright © 2024 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane do 31.12.2023 r.: Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. TECENTRIQ® (atezolizumab), Ryzyko Ciężkich Niepożądanych Reakcji Skórnych (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs).
Dostęp on-line pod adresem: <https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Tecentriq.pdf>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2025 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp