

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./ fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Ul. Postępu 14,

02-676 Warszawa

tel. +48 22 2457300

fax. +48 22 4853007

www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	15
1 Cel raportu	16
2 Analiza problemu decyzyjnego	18
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	20
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	29
3 Metody	31
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	31
3.1.1 Kryteria włączenia	31
3.1.2 Kryteria wykluczenia	33
3.2 Źródła danych	33
3.3 Strategia wyszukiwania badań	34
3.4 Selekcja informacji	34
3.5 Ocena wiarygodności badań	34
3.6 Strategia ekstrakcji danych	35
3.7 Analiza statystyczna	35
4 Wyniki przeglądu systematycznego	37
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	37
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	44
4.2.1 Metody badań randomizowanych	46
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	55
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	57
4.2.4 Charakterystyka populacji	63
4.2.4.1 CASPIAN vs IMpower133	66
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	68
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	69
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	72
5 Analiza skuteczności klinicznej	73
5.1 Durvalumab + etopozyd + cisplatyna/karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna/karboplatyna 73	
5.1.1 Przeżycie całkowite (OS)	82
5.1.1.1 Analiza okresowa	82
5.1.1.2 Analiza końcowa	87
5.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	95
5.1.2.1 Analiza okresowa	95

5.1.2.2	Analiza końcowa	99
5.1.3	Odpowiedź na leczenie	105
5.1.3.1	Analiza okresowa	105
5.1.3.2	Analiza końcowa	108
5.1.4	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	111
5.1.4.1	Analiza okresowa	111
5.1.4.2	Analiza końcowa	114
5.1.5	Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs)	117
5.1.5.1	Analiza okresowa	118
5.1.5.2	Analiza końcowa	121
5.2	Durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatyną – porównanie dodatkowe	123
5.2.1	Przeżycie całkowite (OS)	125
5.2.1.1	Analiza okresowa	125
5.2.1.2	Analiza końcowa	126
5.2.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	127
5.2.2.1	Analiza okresowa	127
5.2.2.2	Analiza końcowa	129
5.2.3	Odpowiedź na leczenie	129
5.2.3.1	Analiza okresowa	130
5.2.3.2	Analiza końcowa	130
6	Analiza bezpieczeństwa	131
6.1	Durwalumab + etopozyd + cisplatyna/karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna/karboplatyna 132	
6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	138
6.1.1.1	Analiza okresowa	138
6.1.1.2	Analiza końcowa	141
6.1.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	144
6.1.2.1	Analiza okresowa	144
6.1.2.2	Analiza końcowa	147
6.1.3	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	150
6.1.3.1	Analiza okresowa	150
6.1.3.2	Analiza końcowa	152
6.1.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane	155
6.1.4.1	Analiza okresowa	155
6.1.4.2	Analiza końcowa	170
6.1.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4	185
6.1.5.1	Analiza okresowa	186
6.1.5.2	Analiza końcowa	190

6.2	Durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatyna.....	195
6.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie.....	196
6.2.1.1	Analiza okresowa.....	196
6.2.1.2	Analiza końcowa.....	198
6.2.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	199
6.2.2.1	Analiza okresowa.....	199
6.2.2.2	Analiza końcowa.....	199
6.2.3	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.....	199
6.2.3.1	Analiza okresowa.....	199
7	Analiza efektywności praktycznej.....	201
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	202
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 202	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	202
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.....	203
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	203
9	Ograniczenia.....	205
10	Dyskusja.....	213
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań.....	224
12	Wnioski.....	237
13	Aneks.....	243
13.1	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane.....	243
13.2	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR.....	245
13.3	Strategia wyszukiwania.....	250
13.4	Spis badań włączonych.....	251
13.5	Spis badań wykluczonych.....	256
13.6	Kwestionariusz stosowany w badaniu pierwotnym.....	260
13.7	Metoda Buchera.....	260
13.8	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych.....	262
13.9	Ocena jakości badań wtórnych.....	272
13.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	274
	Spis rysunków.....	276
	Spis tabel.....	281
	Bibliografia.....	286

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATE	atezolizumab
AUC	pole powierzchni pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna
bd	brak danych
CAR	karboplatyna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
DUR	durwalumab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer</i>)
EC	karboplatyna i etopozyd
EORTC	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EP	cisplatyna/ karboplatyna i etopozyd
ES-SCLC	rozległy drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>extensive disease/ extensive stage small cell lung cancer</i>)
ETO	etopozyd
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MMRM	model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. <i>mixed model for repeated measures</i>)
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)

N	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N_k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response</i>)
ORRX	odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po X miesiącach
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OSX	odsetek pacjentów, którzy przeżyli X mies. od randomizacji
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
p	poziom istotności statystycznej
PCI	profilaktyczne napromienianie czaszki (ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PFSX	odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby X mies. od randomizacji
PLA	placebo
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PROs	wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
SCLC	drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>small cell lung cancer</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TRE	tremelimumab
TTD	czas do pogorszenia (ang. <i>time to deterioration</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (± atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). Obecnie schematy etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq, AWA Tecentriq, Rossi 2012, Chen 2020b).

Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) przyjęto zatem platynę (karboplatinę lub cisplatinę) w skojarzeniu z etopozydem oraz jako komparator dodatkowy - atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (pomimo braku refundacji jako jedyną prócz durwalumabu zarejestrowaną w DRP terapię celowaną w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości).

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 10 lutego 2021 r. w systemach baz danych: Pubmed, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych i wtórnych, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w skojarzeniu z etopozydem oraz dodatkowo atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną. Przy pomocy zastosowanej strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo durwalumabu oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Opis zidentyfikowanych badań pierwotnych

Do dnia 10 lutego 2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *the Cochrane Library* i CRD zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu (DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (EP; cisplatyną lub karboplatiną) lub durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem (TRE), etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatiną) z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatiną) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca – badanie CASPIAN. Ponadto w celu wykonania dodatkowo porównania pośredniego durwalumabu i atezolizumabu (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki) zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dla atezolizumabu (ATE) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (EC) vs karboplatyna w skojarzeniu z etopozydem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca – badanie IMpower133.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Brak badań efektywności praktycznej jest spowodowany tym, iż rejestracja durwalumabu w skojarzeniu z EP w rozległym DRP nastąpiła niedawno (FDA 27.03.2020, EMA 27.08.2020).

W ramach przeglądu opracowań wtórnych włączono 7 opracowań wtórnych: Chen 2020c, Chen 2020b, Landre 2020, Wang 2020, Zhang 2020, Zhou 2020 i Zhou 2020b. Do wszystkich opracowań włączono badanie CASPIAN porównujące stosowanie durwalumabu (\pm tremelimumab) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną vs platyna (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z etopozydem. **Wyniki dla durwalumabu przedstawione w opracowaniach wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie i konsekwentnie wskazują na większą skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy braku zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.** W 3 opracowaniach wtórnych (Chen 2020c, Chen 2020b, Wang 2020) porównywano durwalumab dodany do chemioterapii z atezolizumabem dodanym do chemioterapii na podstawie metaanalizy sieciowej. **Wykazano zbliżoną skuteczność leków w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.**

Do badania CASPIAN włączono ponad 800 chorych, których przydzielono losowo do 3 grup: DUR+EP (N=268), DUR+TRE+EP (N=268), EP (N=269). DUR podawano w dawce 1500 mg co 3 tyg. w skojarzeniu z chemioterapią przez 4 cykle a następnie 1500 mg co 4 tyg. w monoterapii (leczenie podtrzymujące). Chemioterapię w ramieniu komparatora podawano maksymalnie przez sześć 3-tygodniowych cykli. Dawkowanie etopozydu to 80-100 mg/m² w pierwszych 3 dniach każdego cyklu, karboplatyny AUC 5-6 mg/ml/min a cisplatyny - 75-80 mg/m² podawane w 1. dniu cyklu. 78% chorych w badaniu CASPIAN otrzymywało karboplatinę jako pochodną platyny (data odcięcia 11.03.2019). Dostępne są wyniki z analizy okresowej (bez ramienia DUR+TRE+EP) i końcowej, w których mediany obserwacji wyniosły odpowiednio 10,58 mies. (data odcięcia 11.03.2019) i 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020). Odsetek chorych, którzy przerwali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo.

Do badania IMpower133 włączono ponad 400 chorych (201 włączono do grupy ATE+EP i 202 do PLA+EP). Do badania mogli być włączeni m.in. pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioradioterapię z powodu postaci ograniczonej DRP, leczeni z zamiarem wyleczenia, z co najmniej 6-miesięczną przerwą od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania postaci rozległej. Atezolizumab podawano w dawce 1200 mg co 3 tyg., przez pierwsze 4 cykle w skojarzeniu z chemioterapią, potem w monoterapii (leczenie podtrzymujące). Dawkowanie etopozydu

to 100 mg/m² w pierwszych 3 dniach każdego cyklu, a karboplatyny - w 1. dniu cyklu w dawce odpowiadającej docelowej AUC 5 mg/ml/min. Dostępne są wyniki z analizy okresowej OS (zarazem analiza końcowa dla PFS), w której mediana obserwacji wyniosła 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) i końcowej dla OS, w której mediana obserwacji wyniosła 22,9 mies. (data odcięcia analizy 24.01.2019). W przypadku badania IMpower133 brak jest danych na temat przerywania badania/leczenia dla daty odcięcia analizy końcowej dla OS.

Badania CASPIAN i IMpower133 różnią się ponadto ekspozycją na leczenie. Mediana całkowitego czasu leczenia durwalumabem wyniosła ok. 6,4 mies., podczas gdy mediana całkowitego czasu leczenia atezolizumabem wyniosła 4,7 mies. W badaniu IMpower133 większy odsetek chorych otrzymał terapie kolejnych linii niż w badaniu CASPIAN (54% vs 46% – odsetki te zbliżone były w ramieniu interwencji i komparatora w każdym z badań, co sugeruje wpływ charakterystyki początkowej).

Badanie CASPIAN włączone do analizy charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane – ocena obniżona z powodu braku zaślepienia badaczy i pacjentów. Brak zaślepienia nie ma jednakże wpływu na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite (OS). Badanie IMpower133 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane z powodu braku opisu wyników dla części punktów końcowych.

W związku z różnicami pomiędzy badaniem CASPIAN i IMpower133 należy pamiętać o traktowaniu wyników porównania pośredniego z ostrożnością.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Wybrane wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w oparciu o badanie CASPIAN¹:

Punkt końcowy	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DUR+EP vs EP w populacji ITT
Przeżycie całkowite (OS)	<p>Durwalumab z chemioterapią istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite w porównaniu z samą chemioterapią - zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 25% (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,91], p=0,0032). Mediana OS w ramieniu durwalumabu + EP wyniosła 12,9 [95%CI: 11,3; 14,7] mies. a w ramieniu EP 10,5 [95%CI: 9,3; 11,2] mies.</p> <p>Odsetki pacjentów, którzy przeżyli 12 i 24 mies. od randomizacji były istotnie statystycznie większe w ramieniu DUR+EP vs EP (53% vs 39% i 22% vs 14%).</p>
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<p>Stosowanie durwalumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) w porównaniu z samą chemioterapią wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji lub zgonu o 20% (HR=0,80 [95%CI: 0,66; 0,96], p wyniosło nominalnie 0,0157 – ze względu na projekt badania PFS nie zostało formalnie przetestowane pod kątem istotności statystycznej). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,1 [95%CI: 4,7; 6,2] mies. w ramieniu DUR+EP i 5,4 [95%CI: 4,8; 6,2] mies. w ramieniu EP.</p> <p>Odsetki pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 12, 18 i 24 mies. od randomizacji były istotnie statystycznie większe w ramieniu DUR+EP vs EP (18% vs 5%, 14% vs 3% i 11% vs 3%).</p>

¹ Przedstawiono wyniki analizy końcowej, a w razie ich braku zaznaczono, że wyniki dotyczą analizy okresowej.

Punkt końcowy	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DUR+EP vs EP w populacji ITT
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	<p>W grupie durwalumabu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie, zarówno niepotwierdzoną (drugorzędowy punkt końcowy badania CASPIAN) jak i potwierdzoną (kolejnym badaniem po min 4 tyg.)² (79% vs 71% i 68% vs 58%):</p> <ul style="list-style-type: none"> OR=1,61 [95%CI: 1,08; 2,39], p=0,02, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,02, NNT_{25,1mies.}=12 [95%CI: 7; 64] oraz OR=1,53 [95%CI: 1,08; 2,18], p=0,02, RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,02, NNT_{25,1mies.}=11 [95%CI: 6; 56].
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie były zbliżone w ramieniu DUR+EP i ramieniu EP (2% vs 1%, wynik nieistotny statystycznie).
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Większe odsetki pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo (65% vs 57%, wynik nieistotny statystycznie).
Choroba stabilna (SD)	Odsetek chorych z chorobą stabilną (przez co najmniej 6 tyg.) był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP vs EP (7% vs 16%).
Progresja choroby (PD)	Odsetki chorych z progresją choroby były zbliżone w ramieniu DUR+EP i ramieniu EP (12% vs 12%).
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	Pomimo iż mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupach DUR+EP i EP, odsetki pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 24 mies. były istotnie statystycznie większe w ramieniu DUR+EP vs EP (23% vs 7% i 14% vs 4%).
Jakość życia, funkcjonowanie i objawy	<p>Mediana czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, wszystkich podskal funkcjonowania i objawów (wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13) była dłuższa w grupie DUR+EP w porównaniu z EP, a prawie wszystkie wyniki HR wskazywały na istotną statystycznie korzyść DUR+EP vs EP.</p> <p>W odniesieniu do analiz okresowej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub średniej z 12 miesięcy poprawa dla kaszlu, duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia i utraty apetytu porównywalna w obu grupach.</p>
Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym 3-4 stopnia) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym 3-4 stopnia) oraz zdarzeń niepożądanych

² Drugorzędowy punkt końcowy badania CASPIAN stanowiła obiektywna odpowiedź na leczenie niepotwierdzona. Chociaż według protokołu badania potwierdzenie odpowiedzi nie było wymagane, potwierdzoną obiektywną odpowiedź analizowano post hoc, aby zminimalizować możliwość wystąpienia błędu systematycznego (Goldman 2021).

Obiektywna niepotwierdzona odpowiedź na leczenie w ocenie badacza wg skali RECIST 1.1. została zdefiniowana jako liczba (odsetek) pacjentów, u których na przynajmniej jednej wizycie odnotowano odpowiedź częściową lub całkowitą na leczenie. Dla potwierdzenia odpowiedzi wykonywano badanie obrazowe nie później niż 4 tygodnie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DUR+EP vs EP w populacji ITT
	<p>powodujących przerwanie leczenia (w tym 3-4 stopnia) i zdarzeń niepożądanych powodujących zgon była porównywalna w grupach DUR+EP i EP.</p> <p>Również częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (w tym 3-4 stopnia) i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia (w tym 3-4 stopnia) i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu była porównywalna w grupach DUR+EP i EP.</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DUR+EP vs EP (9% vs 17%).</p> <p>Istotnie statystycznie częściej w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (20% vs 3%) oraz w stopniu 3 i 4 łącznie (5% vs <1%), a zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP. Należy pamiętać, że badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło wpłynąć na raportowanie przez pacjenta i lekarza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w analizowanych grupach.</p>

Wybrane wyniki dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa durwalamabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w porównaniu z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w oparciu o badanie CASPIAN i IMpower133:³

Punkt końcowy	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DUR vs ATE w populacji ITT
<p>Przeżycie całkowite (OS)</p>	<p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP i ATE+EC w zakresie przeżycia całkowitego (tj. wpływu na ryzyko zgonu, HR=0,99 [95%CI: 0,73; 1,33], p=ns).</p> <p>Odsetek zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,95 [95%CI: 0,50; 1,80], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,10; 0,12], p=ns).</p> <p>Przeżycia roczne i półtoraroczne były porównywalne dla DUR+EP i ATE+EC (odpowiednio OR=1,04 [95%CI: 0,61; 1,75], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,12; 0,14], p=ns oraz OR=0,73 [95%CI: 0,41; 1,31], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,18; 0,06], p=ns).</p>
<p>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</p>	<p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP i ATE+EC w zakresie przeżycia wolnego od progresji (HR=1,04 [95%CI: 0,79; 1,37], p=ns).</p> <p>Odsetek progresji lub zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=2,13 [95%CI: 0,92; 4,91], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns).</p> <p>Przeżycia wolne od progresji choroby półroczne i roczne były porównywalne dla DUR+EP i ATE+EC (odpowiednio OR=0,63 [95%CI: 0,36; 1,11], p=ns, RD=-0,09</p>

³ Przedstawiono wyniki analizy końcowej, a w razie ich braku zaznaczono, że wyniki dotyczą analizy okresowej.

Punkt końcowy	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa DUR vs ATE w populacji ITT
	[95%CI: -0,21; 0,03], p=ns oraz OR=1,70 [95%CI: 0,64; 4,5], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns) – wyniki dotyczą analiz okresowych.
Odpowiedź na leczenie	Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie DUR+EP vs ATE+EC (OR=1,82 [95%CI: 1,07; 3,11], p<0,05, RD=0,14 [0,02; 0,26], p<0,05).
Zdarzenia niepożądane	<p>Odsetek zdarzeń niepożądanych łącznie, zarówno niezależnie od stopnia ciężkości jak i w stopniu 3-4, był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC. Również odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC.</p> <p>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z ATE+EC (OR=0,25 [0,08; 0,74], p<0,05, RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01], p<0,05), podczas gdy zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC.</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym był istotnie statystycznie większy w grupie DUR+EP vs ATE+EC w odniesieniu do parametru OR, podczas gdy w odniesieniu do parametru RD wynik nie osiągnął istotności statystycznej (OR=4,40 [95%CI: 1,8; 11,02], p<0,05, RD=0,02 [95%CI: -0,09; 0,13], p=ns; wynik analizy okresowej). Wpływ na wynik może mieć odmienna metodyka badań (należy pamiętać, że badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło wpłynąć na raportowanie przez pacjenta i lekarza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w analizowanych grupach).</p>

Wnioski

W przypadku porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią vs sama chemioterapia wykazano istotną statystycznie korzyść durwalumabu w zakresie następujących punktów końcowych:

- **przeżycia całkowitego (OS)** – 25% redukcja ryzyka zgonu (21% w przypadku chorych leczonych karboplatiną i 33% w przypadku chorych leczonych cisplatiną); ponadto istotnie większe odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji;
- **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** – korzyść w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby po 12, 18 i 24 miesiącach obserwacji;
- **obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)**;

- odsetków pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną (kolejnym badaniem po min 4 tyg.)⁴, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 24 mies.;
- czasu do pogorszenia większości objawów wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13.

Wyniki w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wskazują na 20% redukcję ryzyka progresji lub zgonu, jednakże, ze względu na projekt badania, PFS nie zostało formalnie prze testowane pod kątem istotności statystycznej. **Roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby były istotnie statystycznie większe** w ramieniu DUR+EP vs EP (18% vs 5%, 14% vs 3% i 11% vs 3%).

Profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach, z podobną częstością występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

W ramach dodatkowego porównania pośredniego durwalumabu z atezolizumabem wykazano zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną vs atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w zakresie:

- **przeżycia całkowitego** – porównywalny wpływ obu terapii na ryzyko zgonu oraz zbliżony odsetek zgonów, przeżyć rocznych i półtorarocznych;
- **przeżycia wolnego od progresji** – porównywalny wpływ obu terapii na ryzyko progresji lub zgonu oraz zbliżony odsetek progresji lub zgonów, przeżyć wolnych od progresji choroby półrocznych i rocznych.

Profil bezpieczeństwa porównany pośrednio dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną oraz atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną był podobny w obu grupach, z podobną częstością występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Co więcej w przypadku durwalumabu występowały istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w porównaniu do atezolizumabu.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do etopozydu i platyny, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną we wnioskowanej populacji. Dodatkowo należy zaznaczyć, że durwalumab może być stosowany w przypadku zastosowania karboplatyny jak i cisplatiną (preferowanej wg wytycznych PTOK wobec karboplatyny), podczas gdy atezolizumab jest wskazany do stosowania jedynie z karboplatiną.

Wyniki badania fazy III CASPIAN są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone. Obecnie brak jest refundacji nowoczesnych terapii (immunoterapii) w ramach leczenia DRP w Polsce.

⁴ Obiektywną odpowiedź według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST), wersji 1.1, definiuje się jako pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową na co najmniej jednej wizycie (odpowiedzi niepotwierdzone). W przypadku potwierdzonych odpowiedzi skan potwierdzający był wymagany nie wcześniej niż 4 tygodnie po pierwszej odpowiedzi (Goldman 2021).

Od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 1992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immunoonkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd niezaspokojona jest potrzeba kliniczna w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ; patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Podsumowując, durwalumab jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, odpowiadającym na niezaspokojoną potrzebę kliniczną we wnioskowanej populacji.

Słowa kluczowe

durwalumab, drobnokomórkowy rak płuca, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP, ang. *extensive disease/ extensive stage small cell lung cancer*, ED-SCLC/ES-SCLC) w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (\pm atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). Tym samym durwalumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatiną jak i karboplatiną.

Obecnie schematy etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq). W ramach wniosku refundacyjnego z 2019 r. dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym odnaleziono (wyszukiwanie badań miało miejsce 26 września 2019 r.):

- 2 badania pierwotne RCT (badanie HECOG – publikacje Skarlos 1994 i Kosmidis 1994 oraz badanie JCOG 9702 – publikacja Okamoto 2007) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną stosowania etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatiną w DRP w stadium rozległym;
- 1 badanie bez randomizacji (Karam 2015) odnoszące się do porównania terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatylna na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych;
- 1 opracowanie wtórne Rossi 2012 (przegląd systematyczny i metaanaliza w oparciu o dane indywidualne pacjentów z badań klinicznych) mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatylna w I linii leczenia DRP w stadium rozległym.

Stwierdzono, że dostępne badania pierwotne i wtórne porównujące etopozyd w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatiną wskazują na brak różnic w skuteczności tych schematów (AWA Tecentriq, AK Tecentriq). Zgodnie z najnowszym przeglądem systematycznym z 2020 r. również nie wykazano różnic w skuteczności etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatiną (Chen 2020b).

W badaniu CASPIAN, w oparciu o wyniki którego zatwierdzono durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC), analizowano 3 ramiona:

- durwalumab + tremelimumab + etopozyd + platyna,
- durwalumab + etopozyd + platyna,

- etopozyd + platyna,

zatem badanie nie było dedykowane osobnym ramionom karboplatyny i cisplatyny. Ponadto pozwalano pacjentom na zmianę leczenia z karboplatyny na cisplatynę według uznania badacza (Goldman 2021). Ocenę przeżycia całkowitego poza analizą w populacji całkowitej badania przeprowadzono w predefiniowanych podgrupach m.in. ze względu na planowaną platynę (Paz-Ares 2019). Zgodnie z wynikami analizy końcowej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii zostały wykazane zarówno w podgrupie chorych z planowanym leczeniem karboplatyną oraz w podgrupie chorych z planowanym leczeniem cisplatyną (wyniki istotne statystycznie w obu grupach; Goldman 2021). Ponadto należy pamiętać, że założenie w odniesieniu do liczebności próby potrzebnej do udowodnienia hipotezy badawczej spełnione jest dla populacji ITT a nie jej podgrup. Populacja ITT jest populacją najliczniejszą (w porównaniu do mniej licznych podgrup) i wyniki przedstawione dla tej populacji są najbardziej wiarygodne.

W związku z powyższym w analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatyny pod względem klinicznym a wyniki w podgrupach chorych zgodnie z planowanym leczeniem karboplatyną lub cisplatyną przedstawiono dodatkowo. Podejście to odpowiada praktyce klinicznej, w której to lekarz decyduje o wyborze rodzaju platyny w oparciu o przeciwwskazania medyczne (PTOK 2019).

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczerpnięte]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczerpnięte). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, może być refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości, przedstawiono dodatkowo takie porównanie durwalumabu z atezolizumabem.

Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatyną lub cisplatyną) przyjęto zatem etopozyd w skojarzeniu z platyną (karboplatyną lub cisplatyną; sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) oraz dodatkowo atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną (sytuacja spodziewana w przyszłości).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Analiza problemu decyzyjnego).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu wg schematu PICO (S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym
Interwencja (I)	durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną)
Komparator (C)	komparator główny: <ul style="list-style-type: none"> etopozyd + platyna (karboplatyna lub cisplatiną) komparator dodatkowy: <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>); odpowiedź na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>duration of response</i>); wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>), dotyczące jakości życia i objawów choroby; ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane łącznie (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu); ciężkie zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4); zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia* (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4); zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu); ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4); zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia* (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4); zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu); poszczególne zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4).
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane z grupą kontrolną badania wtórne badania oceniające efektywność praktyczną

* przerwanie trwale przynajmniej jednego z leków wchodzących w skład badanych schematów.

Drobnokomórkowy rak płuca to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca – drugi typ to niedrobnokomórkowy rak płuca.

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych - charakteryzuje się m.in. (PTOK 2019, AOTMiT 93/2020):

- wysokim wskaźnikiem proliferacji,
- krótkim czasem podwojenia masy guza (podwojenie masy guza w DRP zajmuje 54-132 dni i jest dwukrotnie szybsze niż w przypadku wszystkich innych nowotworów płuc rozpatrywanych łącznie; Wang 200, Arai 1994),
- wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów (wcześnie powstają przerzuty odległe, większość pacjentów z DRP ma w momencie rozpoznania przerzuty krwiotochodne a dwie trzecie w momencie diagnozy ma chorobę, która nie ogranicza się do klatki piersiowej; NCCN 2021, Seute 2004),
- chemiowrażliwością
- i względną promieniowrażliwością.

Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na dwa typy raka płuca: DRP i NDRP (Raport DRP 2020).

Ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006). U większości chorych DRP jest wykrywany w stadium zaawansowanym (Krawczyk 2021). Częstość DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu odpowiednio ok. 20% i 80%, podczas gdy częstość NDRP w stopniach I-II, III i IB w momencie stawiania diagnozy wynosi odpowiednio ok. 25%, 35% i 40% (Raport DRP 2020). **Tylko u jednej trzeciej pacjentów z DRP rozpoznaje się chorobę zlokalizowaną, której celem leczenia jest wyleczenie** (ESMO 2013).

W związku z powyższym rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), która jest związana z masą nowotworu (PTOK 2019). Średnie 5-letnie przeżycia (wg danych dla USA za 2016 rok) wynosi jedynie 6,7% (5,0% u mężczyzn i 8,4% u kobiet) w DRP, podczas gdy w NDRP jest około 4-krotnie wyższe – wynosi 26,3% (21,8% u mężczyzn i 31,2% u kobiet; SEER 2016). Ponadto w przypadku przerzutów odległych zmniejsza się do 3% (Cancer.Net). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 6-9 miesięcy (Krawczyk 2021).

Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Rak przeżywa zaledwie ok. 20-40%. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w DRP w stadium ograniczonym i rozległym wynoszą odpowiednio 15-25% i $\leq 2\%$ (Raport DRP 2020).

Ponadto drobnokomórkowy rak płuca związany jest z niższą jakością życia i wyższym wskaźnikiem chorób współistniejących od niedrobnokomórkowego raka płuca (Vedadi 2020).

Chorzy z DRP w porównaniu z NDRP wykazują znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby i doświadczają większego bólu (Raport DRP 2020).

Leczenie postaci rozległej DRP ma na ogół charakter paliatywny i skupia się na zmniejszeniu rozmiaru guza, złagodzeniu objawów i wydłużeniu czasu przeżycia, **które to cele są realizowane w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią.**

Optymalizacja terapii pierwszej linii w celu włączenia najskuteczniejszej opcji ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybki postęp choroby i ograniczone możliwości leczenia są przyczyną tego, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiej linii (Froeschl 2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciej linii (Aktas 2016, de Jong 2006). Jeżeli nie uzyska się odpowiedzi na I linię, to szansa na powodzenie leczenia jest znikoma.

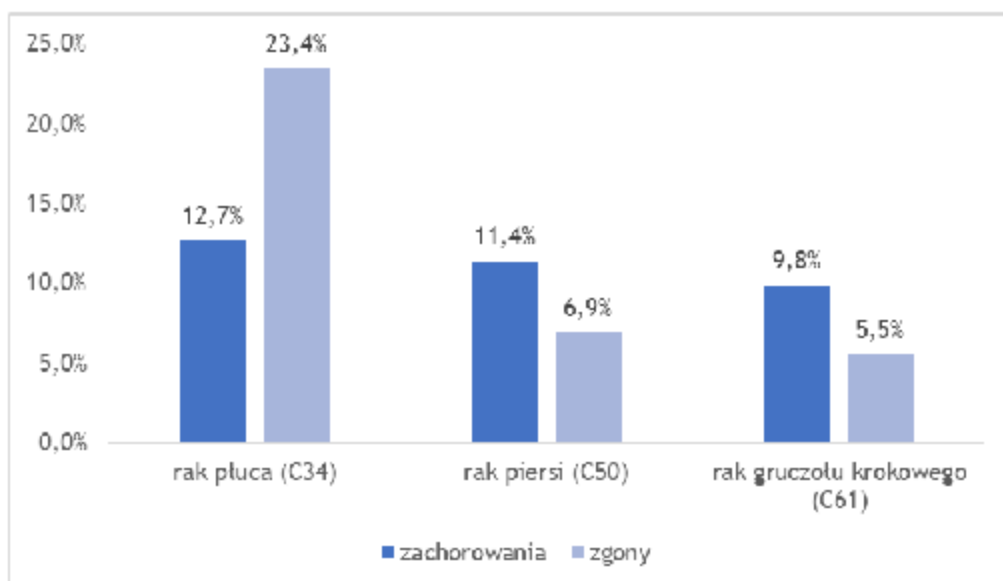
W przeciwieństwie do niedrobnokomórkowego raka płuca, **od kilkadziesiąt lat brak było postępu w leczeniu DRP** (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 1992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immuno-onkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refudnowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd **niezaspokojona jest potrzeba kliniczna** w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ). Wprowadzenie skuteczniejszego od obecnie stosowanej chemioterapii, nowoczesnego leczenia w DRP pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi z tym typem nowotworu do pacjentów z NDRP (Raport DRP 2020).

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

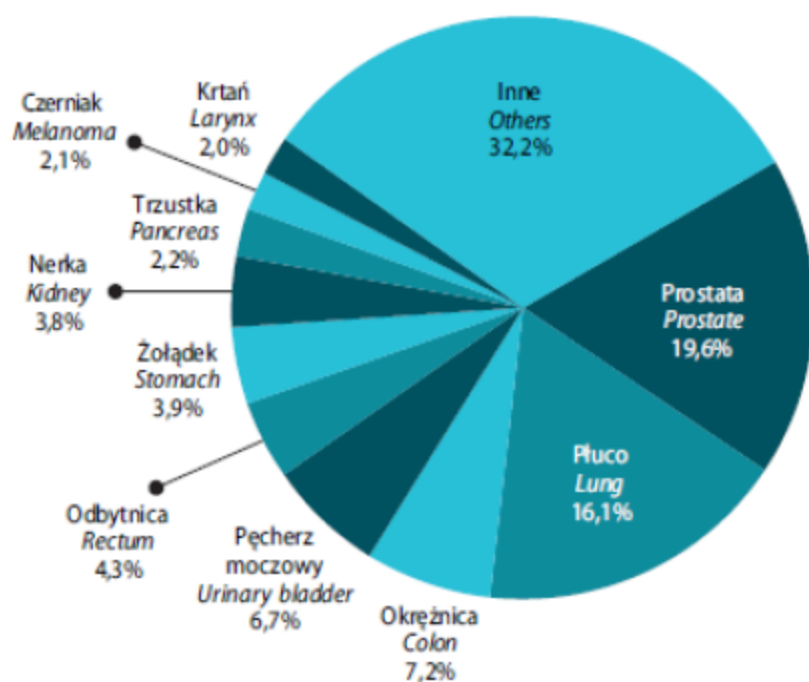
W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (w postaci współczynników zapadalności, zachorowalności i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej. Poniżej zestawiono dane epidemiologiczne, które odnaleziono dla raka płuca i DRP.

Rak płuca jest **najczęściej diagnozowanym** nowotworem złośliwym (12,7%) oraz **najczęstszą przyczyną zgonu** z powodu nowotworu złośliwego (23,4%) w Polsce (patrz Ryc. 1). Rak płuca jest również najczęstszą przyczyną zgonu nie tylko w całej populacji Polski, ale również osobno u kobiet i u mężczyzn, i zarazem drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn (pierwszy rak gruczołu krokowego) i u kobiet (pierwszy rak piersi) (KRN) – strukturę zachorowań i zgonów mężczyzn i kobiet przedstawiono na poniższych wykresach kołowych (Wojciechowska 2020, KRN).

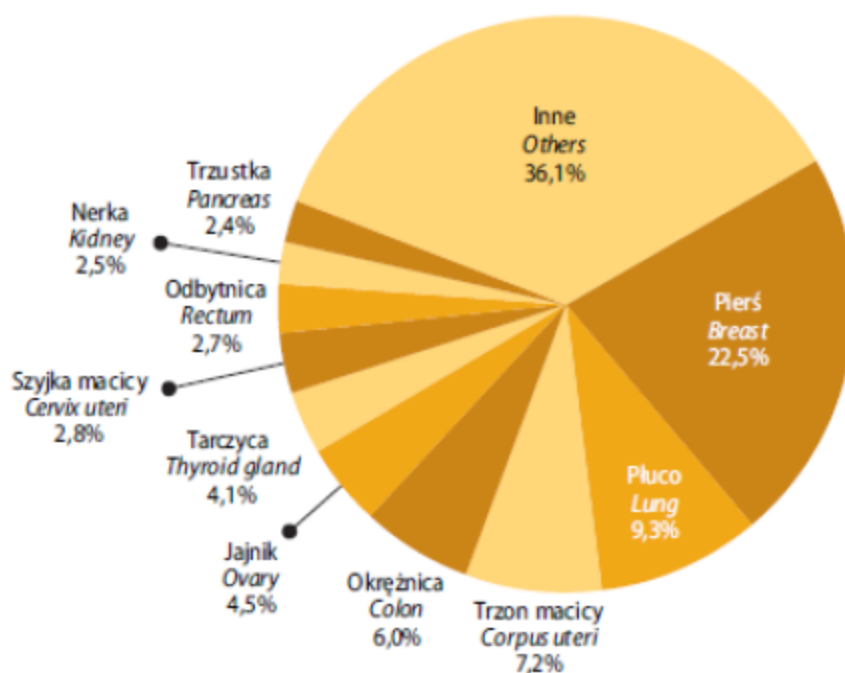
Ryc. 1. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. (KRN).



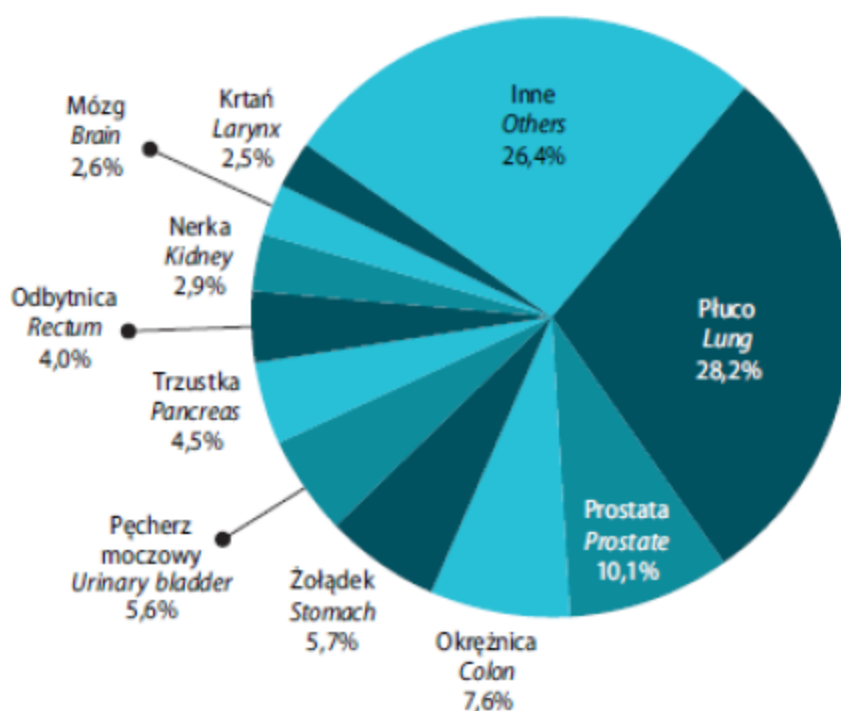
Ryc. 2. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. wśród mężczyzn (Wojciechowska 2020).



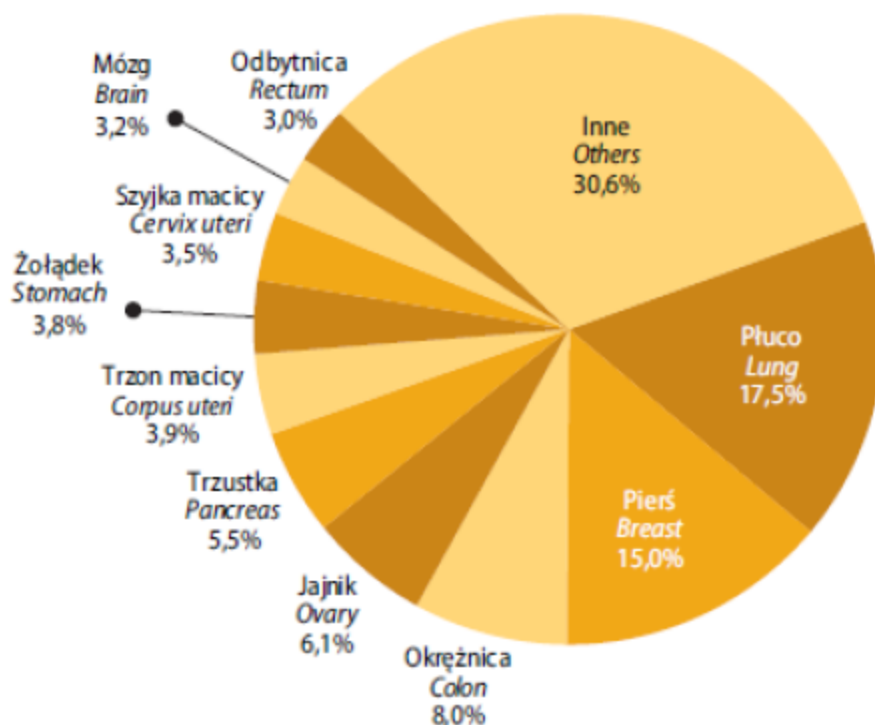
Ryc. 3. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. wśród kobiet (Wojciechowska 2020).



Ryc. 4. Struktura zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r. wśród mężczyzn (Wojciechowska 2020).



Ryc. 5. Struktura zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r. wśród kobiet (Wojciechowska 2020).



DRP nie ma osobnego kodu ICD-10, w związku z czym poniższe informacje dotyczące chorobowości i zachorowalności są przedstawione na podstawie najbardziej aktualnych danych dla kodu ICD-10 (dla raka oskrzela i płuca) a nie dla podtypu DRP.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 wyniosła 63 229 przypadków w Polsce w 2017 r. wg danych NFZ, co odpowiada współczynnikowi chorobowości / rozpowszechnienia (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2017 r. według danych Głównego Urzędu Statystycznego) 16,5 na 10 tys. osób - patrz Tab. 2 (AWA Alektynib, GUS demografia).

Tab. 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (AWA Alektynib).

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD10 C34)	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229

Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: C34 (z rozszerzeniami) wyniosła 73 500 przypadków w Polsce w 2018 r. według danych NFZ i była podobna do wartości w roku poprzednim (AWA 70/2019). Różnice do wartości podanych w poprzedniej tabeli mogą wynikać z uwzględniania lub nie rozszerzeń kodu ICD-10 w raportowaniu.

Tab. 3. Liczba dorosłych (≥ 18 r.ż.) pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: C34 (z rozszerzeniami) w latach 2015-2018 w Polsce według danych NFZ (AWA 70/2019).

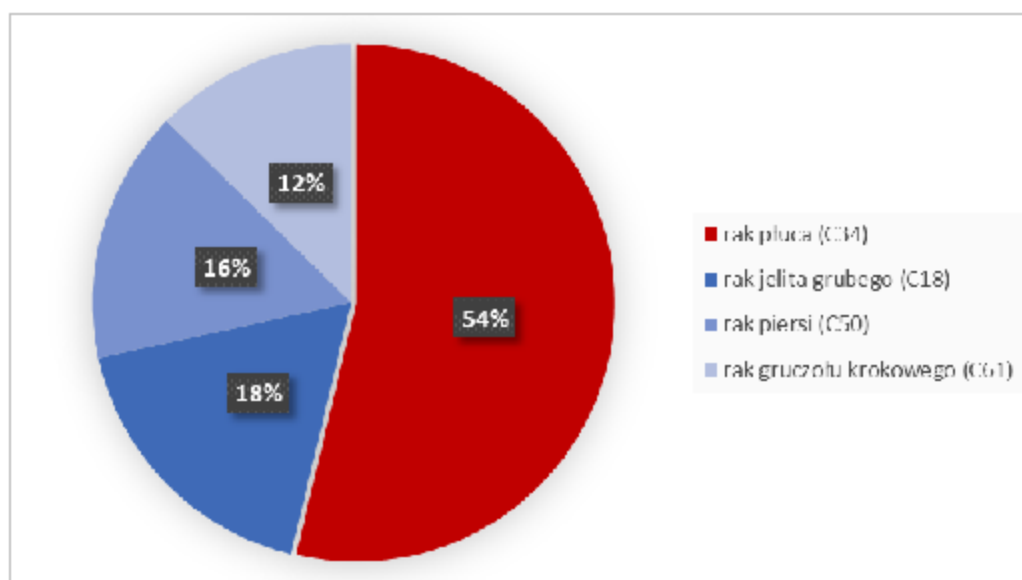
Rok	M, liczba pacjentów	M, średni wiek	K, liczba pacjentów	K, średni wiek	M+K, liczba pacjentów
2015	45 884	58,1	27 536	59	73 420
2016	45 624	58,6	27 949	59,6	73 573
2017	44 809	58	28 765	60,2	73 574
2018	44 324	57,5	29 176	60,2	73 500

M - mężczyźni; K - kobiety.

W 2018 r. w Polsce raportowano **21 226 nowych przypadków zachorowań na raka płuca** oraz **23 695 zgonów z powodu raka płuca** - najczęściej spośród wszystkich nowotworów złośliwych zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, patrz Tab. 5; KRN). Zgodnie z prognozami Krajowego Rejestru Nowotworów należy spodziewać się wzrostu łącznej liczby zachorowań na raka płuca w Polsce (KRN). Zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012, zachorowalność na raka płuca w 2030 r. można szacować na poziomie 33,5 tys. chorych (GLOBOCAN 2012).

Ponadto w 2018 r. w Polsce rak płuca był **przyczyną większej liczby zgonów** niż trzy kolejne najczęściej występujące nowotwory złośliwe, tj. rak piersi, rak gruczołu krokowego i rak jelita grubego łącznie - patrz Ryc. 6 (KRN).

Ryc. 6. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r. (KRN).



W ostatnich latach obserwowany jest **wzrost zachorowalności i umieralności na raka płuca** w Polsce. Wskaźniki zachorowalności i umieralności dla raka płuca są najwyższe spośród wszystkich nowotworów złośliwych i wyniosły w 2018 r. (patrz Tab. 4; KRN):

- współczynnik surowy i standaryzowany (na Europę) w przypadku zachorowalności odpowiednio: 55,26 i 39,48;

- współczynnik surowy i standaryzowany (na Europę) w przypadku umieralności odpowiednio: 61,68 i 42,73.

Tab. 4. Współczynniki zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD-10: C34) w 2018 r. (KRN).

Parametr	Zachorowania	Zgony
Współczynnik surowy	55,26	61,68
Współczynnik standaryzowany (E)	39,48	42,73
Współczynnik standaryzowany (W)	27,21	28,82

E - Europa; W - świat.

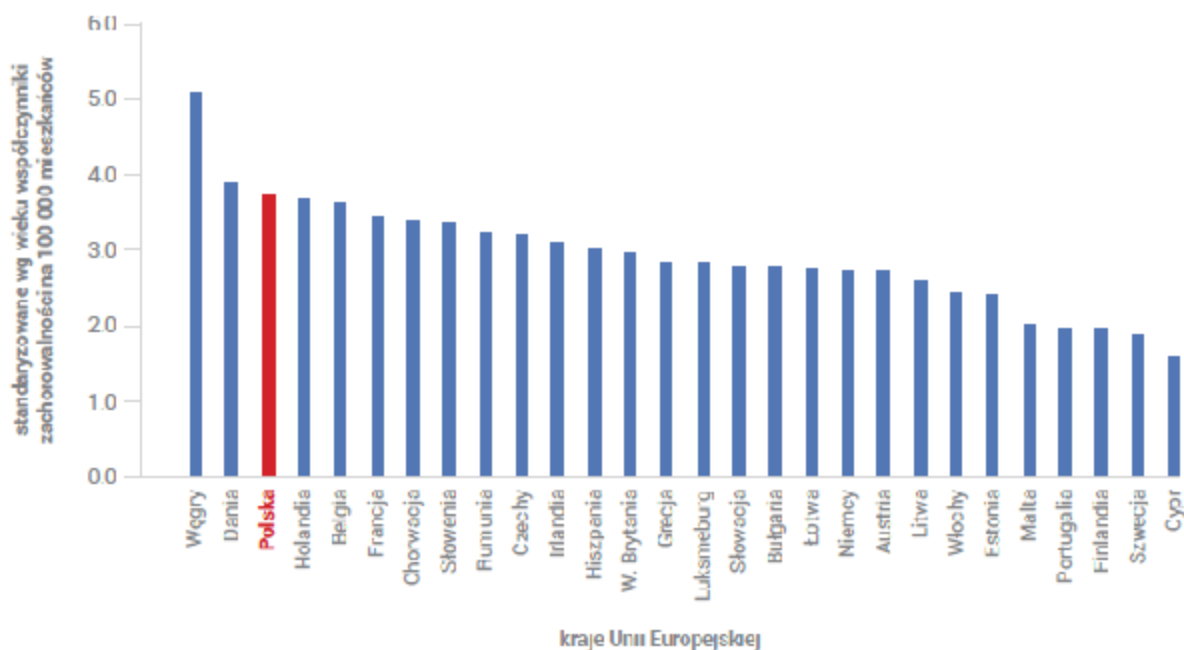
Dodatkowo obserwuje się stabilizację zachorowalności na raka płuca wśród mężczyzn w ostatnich latach i jej wzrost u kobiet. W poniższej tabeli przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD-10: C34) w latach 2008-2018.

Tab. 5. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2018 (KRN).

Populacja	Zachorowania			Zgony		
	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
2008	14 130	5 319	19 449	16 855	5 623	22 478
2009	14 703	5 900	20 603	16 354	5 945	22 299
2010	14 794	6 038	20 832	16 187	6 161	22 348
2011	14 522	6 283	20 805	15 961	6 255	22 216
2012	15 177	6 660	21 837	16 182	6 434	22 616
2013	14 609	6 915	21 524	15 981	6 647	22 628
2014	14 681	7 322	22 003	15 827	7 349	23 176
2015	14 460	7 503	21 963	16 238	7 475	23 713
2016	14 466	7 730	22 196	16 177	7 635	23 812
2017	13 798	7 747	21 545	15 499	7 825	23 324
2018	13 425	7 801	21 226	15 619	8 076	23 695

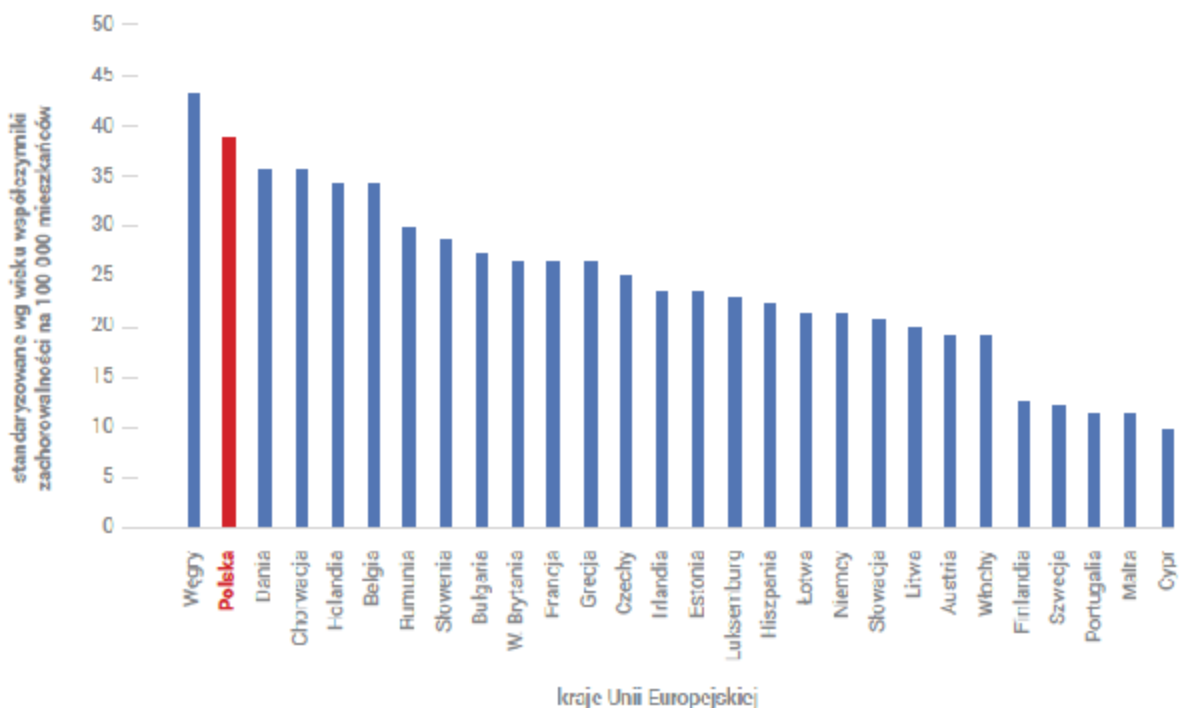
W 2012 r. Polska zajmowała **trzecie miejsce pod względem zachorowalności** na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej, Ryc. 7 oraz **drugie miejsce pod względem umieralności** z powodu raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej, Ryc. 8 (GLOBOCAN 2012).

Ryc. 7. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).



Źródło: Raport HealthQuest 2017.

Ryc. 8. Umieralność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. (GLOBOCAN 2012).



Źródło: Raport HealthQuest 2017.

Odsetek pacjentów w stadium uogólnionym (stapien IV klinicznego zaawansowania wskazujacy na chorobe rozlegla) w raku pluc (rozne typy laczenie) wynosi ok. 50% zgodnie z danymi literaturowymi dla Polski za lata 2010-2012 (patrz tabela ponizej; MPZ).

Tab. 6. Laczny rozklad zachorowalnosci wzgledem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ).

Stadium zaawansowania	Wartosc bezwzeglдна			Odsetek		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	1 139	1 214	1 422	4%	5%	6%
II	3 188	3 025	3 165	12%	12%	12%
III	7 935	7 635	7 410	31%	30%	29%
IV	13 234	13 403	13 720	52%	53%	53%
niedefiniowalny	54	36	42	0%	0%	0%
lacznie	25 550	25 313	25 759	100%	100%	100%

Z kolei zgodnie z raportem KRN dotyczacych lat 2014-2016 odsetek osob w stadium uogólnionym w raku pluc wyniosl ok. 40%. Nie uwzgledniajac rekordow z brakami danych pacjenci w uogólnionym stadium otrzymywali glownie leczenie paliatywne (45%) lub objawowe (26%). Zwraca uwage wysoki odsetek pacjentow w grupie „skierowany na leczenie” (24%) (KRN 2019).

Tab. 7. Stadium zaawansowania raka pluca w chwili diagnozy u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 zgloszonych do KRN (KRN 2019).

Parametr	Liczba	Odsetek
Ogolem	67 083	-
Miejscowe	10 459	16%
Regionalne	16 318	24%
Uogólnione	27 026	40%
Brak danych	13 280	20%

Drobnokomórkowy rak pluca

DRP stanowi ok. 15-20% przypadków raka pluca sklasyfikowanych kodem C34 wg ICD-10 (Szczeklik 2016, Scher 2008, Krawczyk 2021). Zgodnie z raportem KRN rak drobnokomórkowy stanowił 16% nowotworów zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2014-2016 (9410 chorych; 15% u mężczyzn [5572 chorych], 19% u kobiet [3838 chorych]; a w przypadku wykluczenia z analizy pacjentów z brakiem informacji o typie morfologicznym nowotworu 17% u mężczyzn i 21% u kobiet) (KRN 2019). Rozlegla postac DRP z przerzutami odleglymi rozpoznaje się u okolo 75% chorych, u których nie uzyskuje się przeżyć wieloletnich (Krawczyk 2021).

Wedlug danych statystycznych *National Cancer Institute* (SEER, *Surveillance Epidemiology and End Results*) współczynnik zachorowalnosci na DRP w USA wyniosl 5,8 na 100 tys. w latach 2003-2012 (Wang 2017).

Według danych brytyjskich współczynnik zapadalności na DRP oszacowano na 1,01 na 10 000 pacjentolat (okres analizy obejmował lata 2000-2014). Średni wiek diagnozy wyniósł 68,5 roku. Jedynie u 63,5% chorych była dostępna informacja na temat stopnia zaawansowania choroby - 17,8% z nich miała ograniczoną postać choroby a 82,2% postać rozległą. W pierwszym roku współczynnik śmiertelności wyniósł 9,9 na 100 pacjentomiesięcy (95%CI 9,5; 10,4) a mediana przeżycia w całej kohorcie wyniosła 7,37 mies. (Soriano 2019).

W przypadku nowszych danych z UK dostępnych na stronie *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) około 30% przypadków DRP (który stanowi 12% nowotworów płuc) jest wykrywanych na w stopniu zaawansowania od I do III. W przypadku wystarczająco wcześnie wykrytych przypadków istnieje możliwość wyleczenia. NLCA pokazuje, że wzrosło leczenie z intencją wyleczenia osób z DRP. W 2017 roku 42% osób z DRP w stopniu zaawansowania od I do III ze stanem sprawności 0-2 otrzymało multimodalne leczenie chemioterapią i radykalną radioterapią lub sporadycznie zabieg chirurgiczny, co oznacza wzrost z roku na rok od 2015 roku (37% w 2015, 39% w 2016, 42% w 2017). Dane z *National Lung Cancer Audit* (NLCA) pokazują, że odsetek osób z DRP (wszystkie stopnie zaawansowania łącznie), które otrzymują chemioterapię, utrzymuje się na stałym poziomie przez ostatnie kilka lat i wynosi około 70%, co spełnia standardy kontroli NLCA. W przypadku DRP wykrytych na późnym etapie chemioterapia i radioterapia mogą być stosowane w celu poprawy jakości życia i przeżycia (NICE NLCA).

Z kolei najnowsze dane NLCA dla UK wskazują, że DRP stanowił 9,7% przypadków raka płuca w 2019 r. (w tym mężczyźni jest 50,8%, a osób powyżej 70 r.ż. - 54,4%), a mediana wieku podczas diagnozy DRP wynosi 70 lat. 69% pacjentów z DRP otrzymało chemioterapię (69% w Anglii i 65% w Walii), z czego jedynie 33% otrzymało ją w ciągu 14 dni od diagnozy patologicznej w 2018 r. (standard ustanowiony jest przez NLCA na 80%). Ogólnie w całej Anglii multimodalne leczenie ukierunkowane na wyleczenie pacjentów z DRP w stadium I - III zostało zastosowane w 36,3% przypadków, a dalsze 3,7% otrzymało radykalną radioterapię lub samą operację. Jednocześnie chemioradioterapię wykonano u 52% wszystkich chorych na DRP w stopniu I - III, którzy otrzymywali chemioterapię i radykalną radioterapię (dla których był dostęp do pełnych danych na temat systemowej terapii przeciwnowotworowej [SACT] i radioterapii [RTDS]). W podgrupie pacjentów ze stanem sprawności (PS, ang. *performance status*) 0-2 multimodalne leczenie z intencją wyleczenia zostało zastosowane u 41,1%, a kolejne 3,7% otrzymało samą operację lub samą radykalną radioterapię, co oznacza, że 55,2% pacjentów otrzymało tylko leczenie paliatywne lub nie otrzymało aktywnego leczenia (dla porównania 42% dla pacjentów zdiagnozowanych w 2017 r. i 39% dla pacjentów zdiagnozowanych w 2016 r.) (NLCA 2020).

We Francji spośród chorych na DRP przyjętych do szpitala uniwersyteckiego Grenoble w latach 1997-2017 58% chorych miało postać rozległą choroby (Lattuca-Truc 2019).

U osób starszych (≥ 65 r.ż.) w USA z nowozdiagnozowanym DRP (66% w stopniu zaawansowania IV, 27,6% w III, pozostali w I-II) pierwsza linia (1L) chemioterapii stosowana była u 55,1% chorych – najczęściej oparta na platynie (93,2%; karboplatynie 71% lub cisplatynie (22,2%), zazwyczaj w skojarzeniu z etopozydem (79,2%). Drugą (2L) i trzecią linię (3L) chemioterapii otrzymało odpowiednio 18,9% i 5,7% chorych (z czego 48,3% i 30,9% było opartych na platynie a 22,4% i 18,7% na topotekanie). Mediany czasu leczenia 1L, 2L, 3L terapiami opartymi na karboplatynie wyniosły odpowiednio 5,9, 4,8 i 5,4 mies., a na cisplatynie - 5,3, 4,2 i 5,3 mies. (Shao 2019).

Zgodnie z informacjami podanymi w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w przypadku klasyfikacji TNM częstość DRP w stopniach I-III i IV według klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu – odpowiednio – około 35% i **65%**, podczas gdy w chwili rozpoznania NDRP udział chorych w stopniach I-II, III i IV wynosi – odpowiednio – około 25%, 35% i 40% (PTOK 2019).

Zgodnie z alternatywnym oszacowaniem przedstawionym w raportach dotyczących wniosku dla atezolizumabu w leczeniu DRP „Drobnokomórkowy rak płuca występuje u około 15-20% chorych na raka płuca. W 2013 roku według Krajowego Rejestru Nowotworów zarejestrowano w Polsce 21 556 chorych na raka płuca. Według bardzo szacunkowych danych rocznie na DRP choruje w Polsce 3 500 chorych, wśród nich u około 80% występuje uogólniona postać DRP (około 2 800 chorych). Z tej liczby należy odliczyć około 50% chorych w złym stanie sprawności, z niekontrolowanymi przerzutami do Ośrodkowego Układu Nerwowego (OUN) oraz z poważnymi chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie terapii skojarzonej z udziałem chemioterapii i immunoterapii. Liczba chorych na DRP, którzy mogliby być leczeni chemioterapią i atezolizumabem w 1. linii wynosi w Polsce około 1400” (RDTL Tecentriq, AWA Tecentriq). Odpowiada to współczynnikowi zapadalności, a biorąc uwagę krótką długość przeżycia - też chorobowości / rozpowszechnienia (przy uwzględnieniu liczebności populacji polskiej na koniec 2019 r. według danych Głównego Urzędu Statystycznego) 0,4 na 10 tys. osób.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Durwalumab jest obecnie refundowany (od stycznia 2021 r.) w grupie limitowej 1218.0, Durwalumab. Durwalumab w ramach grupy limitowej 1218.0 refundowany jest w programie lekowym B.6, tj. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Na chwilę obecną brak jest programu leczenia drobnokomórkowego raka płuca (Obwieszczenie MZ).

Obecnie brak jest refundacji nowoczesnych terapii (immunoterapii) w ramach leczenia DRP w Polsce. W ramach **chemioterapii (poziom odpłatności „bezpłatnie”)** w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są jedynie starsze opcje lecznicze: **karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreatyd, paklitaksel, topotekan⁵, winkrystyna** oraz winorelbina⁶ (Obwieszczenie MZ). Z opcji tych podstawowymi lekami stosowanymi w chemioterapii DRP są: cisplatyna, karboplatyna i etopozyd. Ponadto w polskich wytycznych PTOK wymieniane są również w leczeniu DRP cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna (PTOK 2019). W wytycznych zagranicznych pojawiają się jeszcze: irynotekan, gemcytabina, ifosfamid i topotekan (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

⁵ Doustnie i wstrzyknięcie.

⁶ Pemetreksed (refundowany w gruczolakoraku płuca, wielkokomórkowym raku płuca, NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych), gefitynib (NDRP) i erlotynib (NDRP) refundowane są w ramach rozpoznania C34 w konkretnych zdefiniowanych jednostkach chorobowych innych niż DRP, stąd nie zostały wymienione w spisie leków mogących być potencjalnie refundowanych w DRP.

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczerpnięte]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczerpnięte). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, będzie refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym.

Interwencja (I):

- durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatyną lub cisplatyną) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Imfinzi ChPL).

Komparatory (C):

- główny:
 - etopozyd + platyna (karboplatyna lub cisplatyna);
- dodatkowy:
 - atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną.

Dawkowanie immunoterapii (Imfinzi ChPL, Tecentriq ChPL):

- zalecana dawka durwalumabu to 1500 mg⁷ w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii;
- zalecana dawka atezolizumabu to 1200 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle a następnie 1200 mg co 3 tygodnie w monoterapii.

Dawkowanie chemioterapii (cykle 21-dniowe; PTOK 2019, NCCN 2021, Paz-Ares 2019, Horn 2018):

- etopozyd 80-100 mg/m² w dniach 1., 2., 3. każdego 21-dniowego cyklu;
- cisplatyna 75-80 mg/m² w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu lub 25-30 mg/m² w dniach 1., 2., 3. każdego cyklu;
- karboplatyna w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 5-6 w dniu 1. każdego cyklu.

Punkty końcowe (O):

w ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji (PFS);

⁷ Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą - dawka obliczana w oparciu o masę ciała, równoważną dawce 20 mg/kg mc. durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie dawka 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg.

- odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR);
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby;

w ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia* (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia* (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4),
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu),
- poszczególne zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4).

Rodzaj badań:

do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania kliniczne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

Typ badań

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako prospektywne, z randomizacją i z grupą kontrolną oraz odpowiednie opracowania wtórne obejmujące takie badania (patrz niżej).

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie durwalumabu w analizowanej populacji chorych (pierwsza linia leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca). Ponadto nie prowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających (w tym ze względu na typ komparatora lub jego brak).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) / opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność kliniczną, efektywność praktyczną i/lub bezpieczeństwo durwalumabu w analizowanej populacji chorych (pierwsza linia leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca), zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- brak wydzielonych wyników dla durwalumabu w pierwszej linii leczenia DRP,
- brak cech przeglądu systematycznego (brak danych o przeszukiwaniu baz danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 bazy publikacji opublikowanych),
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opisy przypadków,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia durwalumabem,
- brak wydzielonych wyników uzyskanych w wyniku stosowania durwalumabu w analizowanej populacji,
- zbyt mało informacji w ramach opracowania wtórego (doniesienie konferencyjne) pozwalających na zidentyfikowanie włączonych badań i analizowanego problemu decyzyjnego.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 10 lutego 2021 r.,
- EMBASE z datą odcięcia 10 lutego 2021 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 10 lutego 2021 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 10 lutego 2021 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 10.02.2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz Tab. 88, Tab. 89, Tab. 90, Tab. 91), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*, bazując na zapytaniach odnośnie choroby i immunoterapii ze Zlecenia nr 31/2020 dla atezolizumabu (strategia ta została pozytywnie oceniona przez analityków AOTMiT; Zlecenie nr 31/2020).

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania durwolumabu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali COCHRANE (Higgins 2011) a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 13.1 i 13.2).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2 a ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 13.9 Tab. 103.

W aneksie 13.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których

należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH), liczone, gdy różnica osiągnęła poziom istotności statystycznej.⁸ Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Wymienione parametry podano wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI). Dla zmiennych ciągłych przedstawiono szacunkową różnicę pomiędzy analizowanymi grupami skorygowanych średnich zmian od wartości wyjściowej wraz z 99% przedziałem ufności, zgodnie z wynikami podanymi w publikacji.

Parametry OR i HR są istotne statystycznie, jeśli przedział ufności dla otrzymanego wyniku nie przekracza punktu 1 (czyli wyniki są istotne albo w przedziale od 0 do 1 albo od 1 w górę), a parametr RD jest istotny statystycznie, jeśli przedział ufności dla otrzymanego wyniku nie przekracza punktu 0 (czyli wyniki są istotne albo w przedziale od 0 w dół albo od 0 w górę).

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel i w programie RevMan wersja 5.3.5.

⁸ NNT w przypadku korzystnych punktów końcowych i NNH liczone, gdy $RD > 1$, a NNT w przypadku niekorzystnych punktów końcowych liczone, gdy $RD < 1$.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 10 lutego 2021 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 28 publikacji, spośród których 21 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 13.5).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Szczegółową ocenę badań wtórnych włączonych do analizy przedstawia tabela w rozdz. 13.9.

Ostatecznie do analizy włączono 7 opracowań wtórnych: Chen 2020c, Chen 2020b, Landre 2020, Wang 2020, Zhang 2020, Zhou 2020 i Zhou 2020b. Do wszystkich opracowań włączono badanie CASPIAN porównujące stosowanie durwalumabu (\pm tremelimumab) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną vs platyna (karboplatyna lub cisplatiną) w skojarzeniu z etopozydem. **Wyniki dla durwalumabu przedstawione w opracowaniach wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie i konsekwentnie wskazują na większą skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy braku zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.** W 3 opracowaniach wtórnych (Chen 2020c, Chen 2020b, Wang 2020) porównywano durwalumab dodany do chemioterapii z atezolizumabem dodanym do chemioterapii na podstawie metaanalizy sieciowej. **Wykazano zbliżoną skuteczność leków w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.**

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych opracowań wtórnych.

Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Chen 2020c	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktu kontrolnego w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Inhibitory punktu kontrolnego + chemioterapia vs chemioterapia	Badania RCT fazy II-III	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • zdarzenia niepożądane
Chen 2020b	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca nieleczeni wcześniej chemioterapią	Chemioterapia, w tym inhibitory punktu kontrolnego	Badania RCT fazy II-III	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR
Landre 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktu kontrolnego w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Inhibitory punktu kontrolnego + chemioterapia vs chemioterapia	Badania RCT fazy II-III	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • odpowiedź na leczenie po 12 mies. • zdarzenia niepożądane
Wang 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym	Chorzy z nieleczonym wcześniej rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Immunoterapia lub terapia oparta na immunoterapii	Badania RCT opublikowane pełnotekstowo	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność i bezpieczeństwo

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Intencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	drobnokomórkowym rakiem płuca				
Zhang 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktu kontrolnego w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Inhibitory punktu kontrolnego vs chemioterapia	Badania RCT fazy II-III	>1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR
Zhou 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych + chemioterapii vs chemioterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Chorzy z nieleczonym wcześniej rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Inhibitory punktu kontrolnego + chemioterapia vs chemioterapia +/- placebo	Badania w języku angielskim	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • OS Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • PFS • ORR • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3
Zhou 2020b	Ocena który schemat terapii pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca związany jest z najlepszą odpowiedzią na leczenie	Chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Terapie stosowane w pierwszej linii leczenia, w tym immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią	Badania RCT fazy II-III	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • kontrola choroby • zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 związane z leczeniem

Tab. 9. Ocena wiarygodności o pracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Chen 2020c	PubMed, Embase, Cochrane library, ClinicalTrials.gov, American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Medical Oncology (ESMO) z datą odcięcia 30 września 2020 r.	Tak/tak/tak	5 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133	<p><u>DUR+EP vs EP, HR/RR [95%CI], CASPIAN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR=0,73 [0,59; 0,90], p<0,05; PFS: HR=0,78 [0,65; 0,94], p<0,05; ORR: RR=1,18 [1,03; 1,34], p<0,05; zdarzenia niepożądane stopnia 3-4: RR=0,99 [0,86; 1,13], p=ns; zgony: 4,91% vs 5,66%; <p><u>DUR+chemioterapia vs ATE+chemioterapia, HR/RR [95%CI], metaanaliza sieciowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> trombocytopenia: 0,46 [0,19; 1,11], p=ns; anemia: 0,43 [0,22; 0,86], p<0,05 neutropenia: 0,79 [0,50; 1,23], p=ns. 	Metaanaliza sieciowa wykazała dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby dla wszystkich inhibitorów punktu kontrolnego + EP w porównaniu z chemioterapią. Ponadto stosowanie EP w połączeniu z niwolumabem, atezolizumabem lub durwalumabem, związane było ze znaczącą poprawą w zakresie OS w porównaniu z samym EP. Wykazano także lepsze wyniki w zakresie ORR dla durwalumabu + EP w porównaniu z pozostałymi inhibitorami punktu kontrolnego + EP.
Chen 2020b	PubMed, Web of Science Core Collection, Cochrane i EMBASE z datą odcięcia 10 października 2019 r.	Tak/tak/tak	46 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133	<p><u>DUR+ETO+CAR/CIS vs ETO+CAR/CIS, HR [95%CI], metaanaliza sieciowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR=0,73 [0,59; 0,91], p=0,004; PFS: HR=0,78 [0,65; 0,94], p=0,008; ORR: HR=1,56 [1,09; 2,21], p=0,014; <p><u>DUR+EP vs EP, HR [95%CI], metaanaliza sieciowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR=0,73 [0,57; 0,94], p=0,014; 	Wykazano większą skuteczność leczenia durwalumabem w skojarzeniu z EP w porównaniu z EP.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<p><u>DUR+EP vs ATE+EP, HR [95%CI], metaanaliza sieciowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR=1,04 [0,71; 1,53], p=0,841. 	
Landre 2020	PubMed i Cochrane oraz abstrakty konferencyjne z kongresów AACR, ASCO, ESMO, WLCC i ELCC z datą odcięcia 30 września 2020 r.	Tak/tak/tak	5 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133	<p><u>DUR+EP vs EP, HR/OR [95%CI], CASPIAN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR=0,75 [0,62; 0,91], p<0,05; PFS: HR=0,80 [0,66; 0,97], p<0,05; ORR: OR=1,53 [1,08; 2,18], p<0,05; odpowiedź na leczenie po 12 mies.: OR=3,95 [1,96; 7,99], p<0,05; zdarzenia niepożądane stopnia 3-4: OR=0,98 [0,69; 1,39], p=ns. 	Wykazano większą skuteczność inhibitorów punktu kontrolnego w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.
Wang 2020	PubMed, Web of Science, EMBASE i Cochrane Library z datą odcięcia 16 lutego 2020 r.	Wymienione słowa kluczowe/tak/tak	4 badania RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133	<p><u>DUR+EP vs EP, HR [95%CI], CASPIAN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR=0,73 [0,59; 0,91], p<0,05; PFS: HR=0,78 [0,65; 0,94], p<0,05; <p><u>DUR+chemioterapia vs ATE+chemioterapia, RR [95%CI], metaanaliza sieciowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS: 1,10 [0,89; 1,36], p=ns; PFS: 1,07 [0,97; 1,18], p=ns; ORR: 1,26 [1,03; 1,54], p<0,05; kontrola choroby: 1,09 [0,90; 1,31], p=ns; zdarzenia niepożądane łącznie: 0,97 [0,72; 1,30], p=ns; zdarzenia niepożądane stopnia 3-4: 0,97 [0,78; 1,20], p=ns. 	Wykazano większą skuteczność immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Zhang 2020	PubMed, Embase i Cochrane Library z datą odcięcia 1 marca 2020 r.	Wymienione słowa kluczowe/tak /tak	4 badania RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133	<u>DUR+EP vs EP, HR/RR [95%CI], CASPIAN:</u> <ul style="list-style-type: none"> OS: HR=0,73 [0,59; 0,91], p<0,05; PFS: HR=0,78 [0,65; 0,94], p<0,05; ORR: RR=1,18 [95%CI: 1,03; 1,34], p<0,05; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: RR=1,01 [0,98; 1,04]. 	Wykazano większą skuteczność i lepsze bezpieczeństwo immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.
Zhou 2020	MEDLINE, EMBASE, PubMed i the Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz konferencje the American Society of Clinical Oncology, the European Society for Medical Oncology, the American Association for Cancer Research i the World Conference on Lung Cancer z datą odcięcia 1 czerwca 2020 r.	Wymienione słowa kluczowe/tak /tak	6 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133	<u>DUR+EP vs EP, CASPIAN:</u> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 67,9% vs 58,0%; RR [95%CI]=1,17 [1,03; 1,33]; PFS: mediana: 5,1 mies. vs 5,4 mies.; HR [95%CI]=0,80 [0,66; 0,96]; OS: mediana: 12,9 mies. vs 10,5 mies.; HR [95%CI]=0,75 [0,62; 0,91]; ZN stopnia ≥ 3, 62,3% vs 62,8%; RR [95%CI]=0,99 [0,87; 1,13]. 	Dodanie inhibitorów PD-1/PD-L1 do chemioterapii związane jest z istotną poprawą w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią u chorych z nieleczonym wcześniej rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, przy braku zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Zhou 2020b	PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials i Web of Science z datą odcięcia do grudnia 2019 r.	Tak/tak/tak	14 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133	<p><u>DUR+EP vs EP, HR/RR [95%CI], CASPIAN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: HR=0,73 [0,59; 0,91], p<0,05; • PFS: HR=0,78 [0,65; 0,94], p<0,05; • ORR: 67,9% vs 57,6%; • zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 związane z leczeniem: 61,5% vs 62,4%. 	<p>Leczenie skojarzone inhibitorem PD-L1 (durwalumabem lub atezolizumabem) i EP było związane z lepszą odpowiedzią na leczenie oraz lepszym bezpieczeństwem w porównaniu do innych schematów leczenia. Inhibitor PD-L1 w skojarzeniu z EP może zatem stanowić optymalną terapię pierwszej linii w populacji chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.</p>

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych (oraz odpowiednich opracowań wtórnych, patrz rozdz. 4.1, a także badań oceniających efektywność praktyczną, patrz rozdz. 7), w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, tj. platyną (karboplatyną lub cisplatyną) w skojarzeniu z etopozydem oraz dodatkowo atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 56 prac (pełne teksty, doniesienia konferencyjne, raporty z badań pierwotnych), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku (Ryc 1).

Do dnia 10 lutego 2021 r. zidentyfikowano i zakwalifikowano do przeglądu:

- 1 badanie RCT dla durwalumabu (± tremelimumab) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną vs platyna (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z etopozydem (3 publikacje pełnotekstowe + 12 abstraktów konferencyjnych + raport EMA + raport z badania klinicznego [ang. *Clinical Study Report*, CSR] oraz plakat i prezentacja konferencyjna) – badanie CASPIAN
- i 7 opracowań wtórnych dla DUR (7 publikacji pełnotekstowych patrz rozdz. 4.1)

oraz w celu wykonania dodatkowego porównania pośredniego DUR i ATE (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki):

- 1 badanie RCT dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną vs placebo w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną (5 publikacji pełnotekstowych + 14 abstraktów konferencyjnych + raport EMA) – badanie IMpower133.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

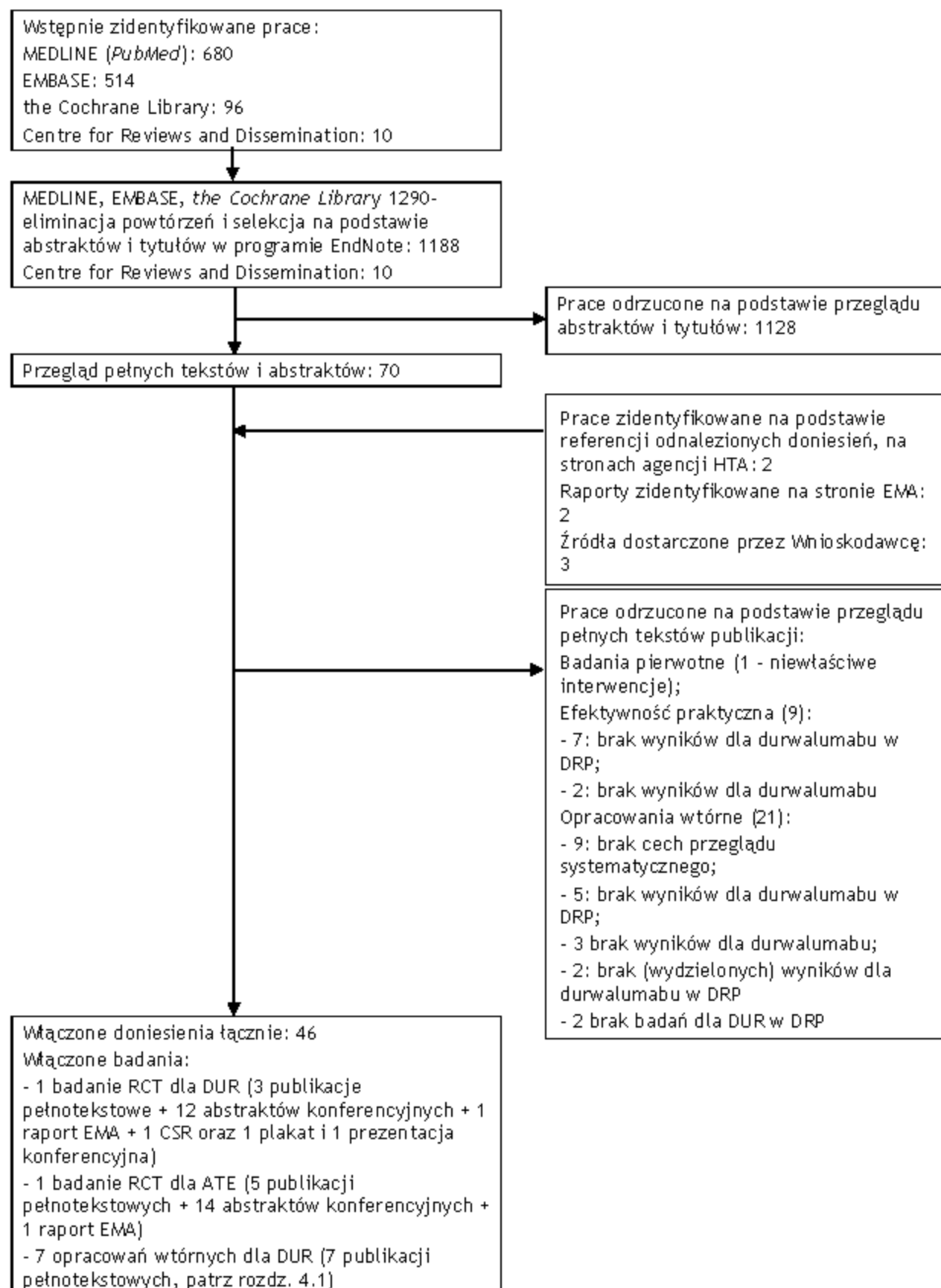
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla durwalumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) lub durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem, etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) - badanie CASPIAN (3 publikacje pełnotekstowe + 12 abstraktów konferencyjnych + raport EMA + CSR oraz plakat i prezentacja konferencyjna) oraz, w celu wykonania porównania pośredniego DUR i ATE (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki), 1 badanie RCT dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną vs placebo w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną (5 publikacji pełnotekstowych + 14 abstraktów konferencyjnych + raport EMA) - badanie IMpower133.

Badanie CASPIAN to randomizowane, otwarte⁹, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) lub durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem, etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną; ramię z tremelimumabem nie zostało wzięte pod uwagę, ponieważ nie stanowi przedmiotu analizy – ocena dotyczy stosowania durwalumabu + etopozydu + platyny przez 4 cykle a potem durwalumabu w monoterapii) z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. 78% chorych w badaniu CASPIAN otrzymywało karboplatynę jako pochodną platyny (data odcięcia 11.03.2019).¹⁰

Odnosnie do otwartego projektu badania CASPIAN taki projekt badania został wybrany aby zmniejszyć obciążenie pacjenta – ponieważ terapia durwalumabem obejmuje również leczenie podtrzymujące podawane dożylnie, nie uważa się za właściwe kontynuowania podawania placebo w formie dożylniej w ramieniu kontrolnym po zakończeniu chemioterapii ze względu na ciężkość choroby i wpływ na pacjenta (pacjent po fazie indukcji musiałby mieć nadal podawany godzinny wlew placebo co 4 tygodnie a jest to duże obciążenie dla pacjenta z zaawansowaną chorobą), dlatego zrezygnowano z tego wybierając otwarty projekt badania (Leduc 2017, Paz-Ares 2019). Należy zauważyć, że sponsor badania był pierwotnie zaślepiony – w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odślepić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej. Co więcej, brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, czyli de facto notowanie wystąpień zgonu. Ponadto pacjenci w grupie kontrolnej mogli dostawać PCI, co było na czas projektowania badania uzasadnione w wytycznych klinicznych a w grupie durwalumabu nie było takiej możliwości (co też było uzasadnione w momencie projektowania badania, patrz rozdz. 4.2.4.1) – ciężko byłoby utrzymać zaślepienie personelu przy dozwoleniu takiej procedury jak PCI tylko w jednej grupie.

⁹ ale zaślepienie pierwotnie w stosunku do sponsora badania; w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odślepić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej.

¹⁰ Ponadto, z 531 leczonych pacjentów, 17, którzy początkowo otrzymali cisplatynę zmienili leczenie na karboplatynę (8 w grupie DUR+EP i 9 w grupie EP), podczas gdy żaden z chorych, który rozpoczął leczenie na karboplatynie nie zmienił leczenia na cisplatynę (Imfinzi EMA Report).

Badanie IMpower133 to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano zastosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną vs placebo w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w I linii leczenia dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym.

W badaniu CASPIAN we wszystkich 3 grupach na chemioterapię składał się:

- etopozyd w dawce 80-100 mg/m² w dniach 1., 2., 3. każdego 21-dniowego cyklu z platyną zgodnie z wyborem badacza:
 - albo karboplatyna w dawce odpowiadającej docelowej wartości AUC (pole powierzchni pod krzywą, ang. *area under the curve*) 5-6 mg/ml/min,
 - albo cisplatyna 75-80 mg/m² podawane w 1. dniu cyklu.

Pacjenci w grupach immunoterapii dostawali maksymalnie 4 cykle EP + DUR w dawce 1500 mg ± TRE w dawce 75 mg co 3 tyg. a następnie durwalumab w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tyg. (jako leczenie podtrzymujące). Pacjenci w grupie samej chemioterapii mogli otrzymać dodatkowe dwa cykle platyny i etopozydu (łącznie do sześciu cykli, co jest w pełni zgodne z wytycznymi klinicznymi, Krawczyk 2021, NICE 2019, ESMO 2013, ACCP 2013, ASCO 2015, patrz rozdz. 4.2.4.1) oraz profilaktyczne napromienianie czaszki (ang. *prophylactic cranial irradiation*, PCI) po chemioterapii według uznania badacza. 21 (8%) z 269 pacjentów z grupy platyny i etopozydu otrzymało PCI po chemioterapii. Pacjenci kontynuowali leczenie aż do progresji choroby wg oceny badacza, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania. W grupie durwalumabu przyjęto zatem bardziej konserwatywne podejście (dozwolono 4 cykle chemioterapii), co wynikało z tego, że na tamten czas nie były opublikowane badania w których podawano by więcej niż 4 cykle wraz z durwalumabem (kwestie bezpieczeństwa; Paz-Ares 2019). Dodatkowo CASPIAN jest pierwszym i jedynym badaniem, gdzie w grupie kontrolnej dozwolono do 6 cykli chemioterapii zamiast tylko 4 (Horn 2018, Rudin 2017). 57% pacjentów otrzymało 6 cykli chemioterapii (Goldman 2021). W odniesieniu do stosowania PCI należy zauważyć, że w momencie rozpoczęcia badania CASPIAN w 2017 r. nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1, dlatego wprowadzono ograniczenie stosowania PCI jedynie do grupy kontrolnej (Paz-Ares 2019), co było w pełni zgodne z wytycznymi klinicznymi i odzwierciedlało praktykę kliniczną. Pomimo dopuszczenia PCI tylko w grupie kontrolnej (co teoretycznie jest założeniem konserwatywnym) częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN była podobna w obu ramionach (11,6% vs 11,5%; Paz-Ares 2019 LBA89) a OS i PFS uległy poprawie po zastosowaniu durwalumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP niezależnie od tego, czy pacjenci mieli przerzuty do mózgu w charakterystyce początkowej czy też nie – około 30% redukcja ryzyka zgonu (wyniki nieistotne statystycznie; Chen 2020 plakat). Już po tym, jak rozpoczęło się badanie CASPIAN w japońskim badaniu 3 fazy wykazano, że PCI nie wydłuża OS w ES-SCLC (u pacjentów, którzy nie mają wyjściowo przerzutów do mózgu) w porównaniu z pacjentami, którzy mieli tylko wykonywane MRI (Takahashi 2017). W rezultacie wytyczne kliniczne obniżyły rekomendacje dla PCI w ES-SCLC do decyzji lekarza (tj. użyto sformułowania „rozważyć” zamiast „oferować”; NCCN 2021v2, NICE PCI).

W badaniu IMpower133 na chemioterapię w obu grupach składał się:

- etopozyd w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3. każdego 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z:
- karboplatiną w 1. dniu cyklu w dawce odpowiadającej docelowej wartości pola pod krzywą 5 mg/ml/min.

W ramieniu interwencji chorzy otrzymywali także atezolizumab w dawce 1200 mg w dniu 1. każdego cyklu a w ramieniu komparatora placebo. Po 4 cyklach fazy indukcji następowała faza leczenia podtrzymującego, w której chorzy otrzymywali już tylko atezolizumab lub placebo co 3 tyg. Leczenie kontynuowano do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii lub do progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1. W badaniu IMpower133 stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu według lokalnej praktyki najlepszej opieki medycznej dozwolone było w fazie podtrzymującej i nie zostało ograniczone do ramienia komparatora. 22 (11%) pacjentów w każdej grupie otrzymało profilaktyczne napromienianie czaszki.

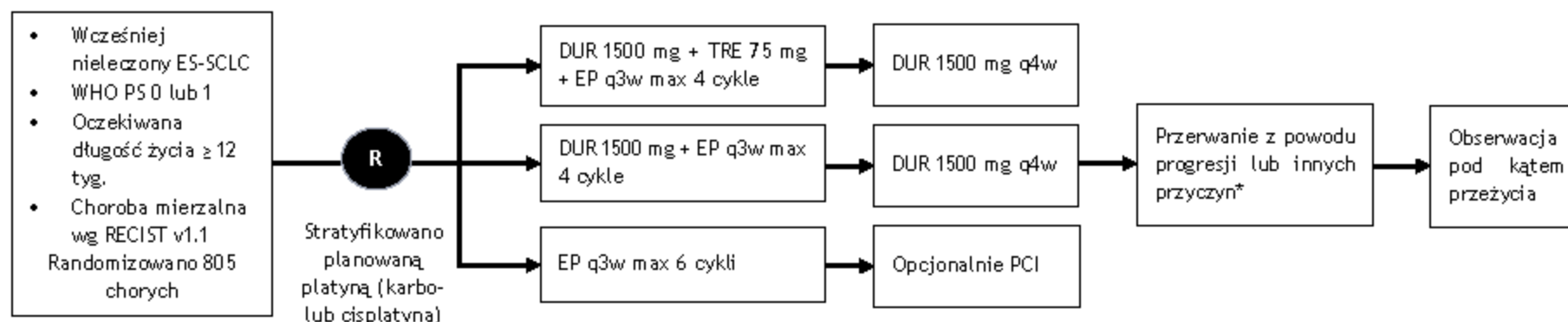
Badanie CASPIAN prowadzone było w 209 ośrodkach klinicznych w 23 krajach Europy (w tym w Polsce), Azji, Ameryce Płn. i Ameryce Płd. Włączono do niego ponad 800 chorych, których przydzielono losowo do 3 grup:

- DUR+EP (N=268),
- DUR+TRE+EP (N=268),
- EP (N=269).

Dostępne są wyniki z analizy okresowej (bez ramienia DUR+TRE+EP) i końcowej, w których mediany obserwacji wyniosły odpowiednio 10,58 mies. (DUR+EP 11,3 mies., EP 9,86 mies.; data odcięcia 11.03.2019) i 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020). Schemat prowadzenia badania CASPIAN przedstawiono na Ryc 2.

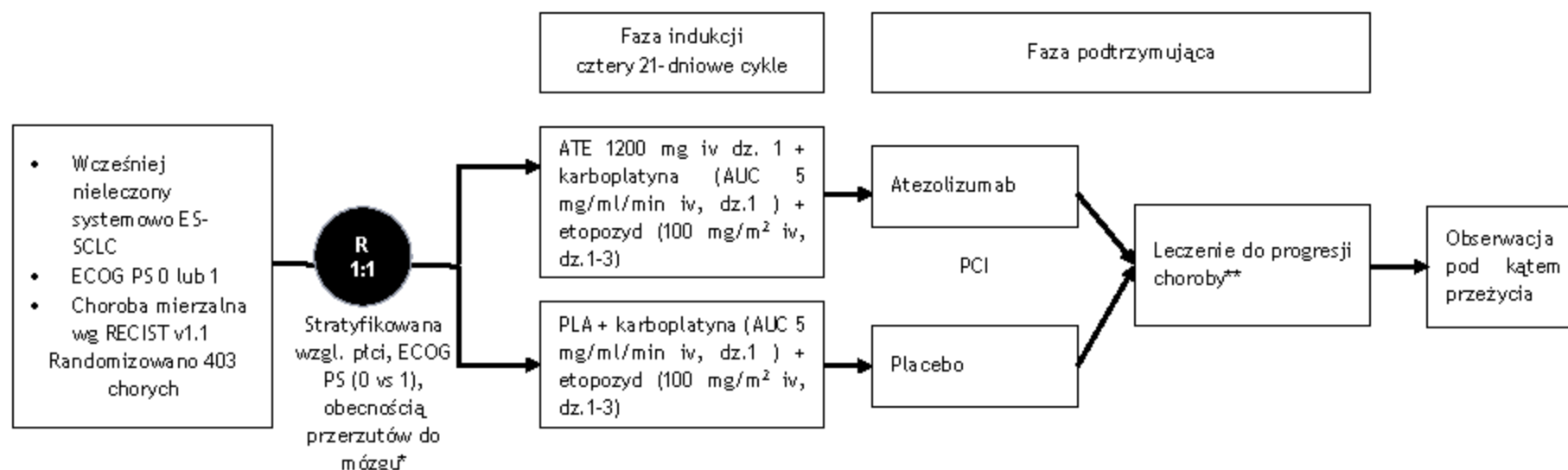
Badanie IMpower133 prowadzone było w 106 ośrodkach klinicznych w 21 krajach Europy (w tym w Polsce), Azji, Australii, Ameryce Płn. i Ameryce Płd. Włączono do niego ponad 400 chorych (201 włączono do grupy ATE+EP i 202 do PLA+EP). Dostępne są wyniki z analizy okresowej OS (zarazem analiza końcowa dla PFS), w której mediana obserwacji wyniosła 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) i końcowej dla OS, w której mediana obserwacji wyniosła 22,9 mies. (data odcięcia analizy 24.01.2019). Schemat prowadzenia badania IMpower 133 przedstawiono na Ryc 3.

Ryc 2. Schemat prowadzenia badania CASPIAN (Paz-Ares 2019).



ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; ES-SCLC - rozległy drobnokomórkowy rak płuca (ang. *extensive stage small cell lung cancer*); RECIST - kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*); PS - stopień sprawności (ang. *performance status*); q3w - co 3 tygodnie; q4w - co 4 tygodnie. * Pacjenci kontynuowali leczenie do progresji choroby według oceny badacza, niedopuszczalnej toksyczności, pojawienia się nowego zespołu paraneoplastycznego lub pogorszenia istniejącego zespołu paraneoplastycznego, ciąży lub zamiaru zajścia w ciążę, rozpoczęcia alternatywnej terapii przeciwnowotworowej, w tym innego badanego leku, nieprzestrzegania zaleceń lub wycofania zgody. Pacjenci we wszystkich ramionach, u których wystąpiła progresja choroby zgodnie z RECIST v1.1 (niepotwierdzona i potwierdzona), którzy w opinii badacza mogliby nadal otrzymywać korzyści z przydzielonego im leczenia i którzy spełniali kryteria leczenia w warunkach progresji choroby, mogą kontynuować przydzielone im leczenie dopóki uzyskują korzyści kliniczne. Dotyczy to również EP, jednakże EP było ograniczone do maksymalnie 4 cykli dla pacjentów w ramionach immunoterapii i maksymalnie 6 cykli dla pacjentów w ramieniu kontrolnym.

Ryc 3. Schemat prowadzenia badania IMpower133 (Horn 2018).



ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; ES-SCLC - rozległy drobnokomórkowy rak płuca (ang. *extensive stage small cell lung cancer*); RECIST - kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*); PCI - profilaktyczne napromieniowanie czaszki (ang. *prophylactic cranial irradiation*); PS - stopień sprawności (ang. *performance status*); R - randomizacja; * kwalifikowali się tylko pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu; ze względu na małą liczbę pacjentów z przerzutami do mózgu obecność przerzutów do mózgu została wykluczona jako czynnik stratyfikacji w analizie danych stratyfikowanych; ** pacjenci spełniający określone kryteria mogli być dalej leczeni (zaślepieni), pomimo progresji choroby wg RECIST v.1.1, aż do utraty korzyści klinicznej (dokładniej musiały być spełnione wszystkie następujące kryteria: obecność dowodów korzyści klinicznej w ocenie badacza; brak pogorszenia stanu sprawności wg ECOG, który można przypisać postępowi choroby; brak progresji guza w krytycznych miejscach anatomicznych, których nie można leczyć za pomocą interwencji medycznych dozwolonych w protokole; pisemna zgoda pacjenta na odroczenie innych opcji leczenia na rzecz kontynuowania badanego leczenia w momencie początkowej progresji).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania CASPIAN było przeżycie całkowite (OS, zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny).

Drugorzędowe punkty końcowe badania CASPIAN stanowią:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji; badanie nie było zaprojektowane, aby wykazać różnicę w PFS - patrz niżej),
- odpowiedź obiektywna (niepotwierdzona, tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową na co najmniej 1 wizycie),¹¹
- OS w 18. mies.,
- PFS w 6. i 12. mies.,
- bezpieczeństwo.

PFS i odpowiedź obiektywna były oceniane przez badacza zgodnie z RECIST, wersja 1.1.

Inne predefiniowane drugorzędowe punkty końcowe to:

- farmakokinetyka,
- immunogenność,
- objawy oraz jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL).

Potwierdzona odpowiedź obiektywna (skan potwierdzający był wymagany nie wcześniej niż 4 tygodnie po początkowej całkowitej lub częściowej odpowiedzi), czas trwania (potwierdzonej) odpowiedzi i przeżycie całkowite w 12. mies. stanowiły przedmiot analizy post-hoc.

Jakość życia pacjentów w badaniu CASPIAN oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*, EORTC), w tym z modułem dla raka płuca QLQ-LC13. Charakterystykę kwestionariusza przedstawiono w aneksie 13.6.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania IMpower133 były przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (czas od randomizacji do progresji choroby wg RECIST lub zgonu w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło pierwsze). Główne drugorzędowe punkty końcowe to odpowiedź obiektywna (wg RECIST) w ocenie badacza i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR). Pozostałe punkty końcowe patrz rozdz. 4.2.5.

¹¹ Drugorzędowy punkt końcowy badania CASPIAN stanowiła obiektywna odpowiedź na leczenie niepotwierdzona. Choć według protokołu badania potwierdzenie odpowiedzi nie było wymagane, potwierdzoną obiektywną odpowiedź analizowano post hoc, aby zminimalizować możliwość błędów systematycznego (Goldman 2021). Obiektywna niepotwierdzona odpowiedź na leczenie w ocenie badacza wg skali RECIST 1.1. została zdefiniowana jako liczba (odsetek) pacjentów, u których na przynajmniej jednej wizycie odnotowano odpowiedź częściową lub całkowitą na leczenie. Dla potwierdzenia odpowiedzi wykonywano badanie obrazowe nie później niż 4 tygodnie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie.

W badaniu CASPIAN, aby kontrolować błąd typu I na poziomie 5% (dwustronny), zastosowano hierarchiczną procedurę wielokrotnego testowania ze strategią *gatekeeping* dla pierwszorzędowego PK, tj. OS, i głównego drugorzędowego PK - PFS. Do OS dla DUR+EP vs EP przypisano $\alpha=4\%$, a dla DUR+TRE+EP vs EP $\alpha=1\%$. Przeżycie wolne od progresji zostało uwzględnione w hierarchii testowania poniżej OS. **Istotność statystyczną różnicy w PFS między ramieniem badanym a kontrolnym należało poddać formalnej ocenie jedynie wtedy, gdy obie podstawowe analizy przeżycia całkowitego były istotne (procedura wielokrotnego testowania).** W związku z brakiem istotnych statystycznie wyników OS dla DUR+TRE+EP vs EP w analizie okresowej oraz brakiem istotności porównania OS w ramionach DUR+TRE+EP i EP w analizie końcowej (wynik na granicy istotności statystycznej) PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej – **nie należy rozpatrywać PFS w kwestii istotności.** Ponadto należy zauważyć, że w ramieniu kontrolnym dozwolone było: więcej cykli chemioterapii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi, patrz rozdz. 4.2.4.1) i PCI. Badanie CASPIAN nie było skonstruowane po to, żeby wykazać różnice w PFS (pierwszorzędowym punktem końcowym było OS nie PFS i liczebność próby dobrano tak, aby wykazać z odpowiednią mocą statystyczną założoną różnicę w OS, nie PFS), tylko odzwierciedlało możliwe najdokładniej wytyczne kliniczne, a co więcej dozwolone było więcej cykli chemioterapii oraz stosowanie PCI w ramieniu kontrolnym zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

W badaniu IMpower133, aby kontrolować błąd typu I na poziomie 5% (dwustronny), zastosowano ważoną grupowo-sekwencyjną procedurę Holma, w której dwustronne poziomy istotności 0,005 i 0,045 przypisano odpowiednio dla PFS i OS (pierwszorzędowe punkty końcowe badania). Dodatkowo, jeśli któryś z nich wyszedłby istotnie statystycznie, wtedy dwustronny poziom istotności alfa z tego punktu końcowego zostałby przydzielony do analizy drugiego punktu końcowego.

Ocenę skuteczności we włączonych badaniach przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), określonej jako wszyscy chorzy randomizowani (z wyjątkiem takich punktów końcowych jak np. ocena odpowiedzi na leczenie czy wyniki raportowane przez pacjentów [tj. jakość życia chorych, objawy], które analizowano w populacji, w której możliwa była ich ocena [choroba mierzalna] albo w których po prostu zostały ocenione [nie wszyscy pacjenci wypełnili kwestionariusze]). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1 (Paz-Ares 2019, Goldman 2021, Imfinzi EMA Report, Paz-Ares 2020, Horn 2018, Liu 2020).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji, analizowane terapie	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Charakterystyka procedur
CASPIAN	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte* badanie kliniczne z randomizacją*	równoległe	209 ośrodków klinicznych w 23 krajach Europy (w tym Polsce), Azji, Ameryce Płn i Płd	N=805 DUR+EP (N=268) DUR+TRE+EP (N=268) EP (N=269)	Mediana obserwacji 10,58 mies. (DUR+EP 11,3, EP 9,86; data odcięcia analizy okresowej 11.03.2019) i 25,1 (OQR 22,3-27,9) mies. (data odcięcia analizy końcowej 27.01.2020). Fazy badania: faza badań przesiewowych, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji.	dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	DUR 1500 mg d.1** +ETO 80-100 mg/m ² d. 1., 2., 3. + CAR AUC 5-6 mg/ml/min d.1 / CIS 75-80 mg/m ² d.1 co 3 tyg. max 4 cykle*, następnie DUR 1500 mg co 4 tyg.*** ETO 80-100 mg/m ² d. 1., 2., 3. + CAR AUC 5-6 mg/ml/min d.1 / CIS 75-80 mg/m ² d.1 co 3 tyg. max 6 cykli
Impower133	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją**, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	106 ośrodków klinicznych w 21 krajach Europy (w tym Polsce), Azji, Australii, Ameryce Płn i Płd	N=403 ATE+EC, N=201 PLA+EC, N=202	13,9 mies. (data odcięcia analizy okresowej dla OS 24.04.2018) i 22,9 mies. (data odcięcia analizy końcowej dla OS 24.01.2019) Fazy badania: faza badań przesiewowych, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji.	dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	ATE 1200 mg iv dz. 1 + karboplatyna (AUC 5 mg/ml/min iv, dz.1) + etopozyd (100 mg/m ² iv, dz.1-3) 4 cykle 3-tyg., następnie ATE 1200 mg co 3 tyg. PLA + karboplatyna (AUC 5 mg/ml/min iv, dz.1) + etopozyd (100 mg/m ² iv, dz.1-3) 4 cykle 3-tyg., następnie PLA co 3 tyg.

CIS - cisplatyna; ETO - etopozyd; CAR - karboplatyna; * odnośnie do otwartego projektu badania CASPIAN taki projekt badania został wybrany aby zmniejszyć obciążenie pacjenta – ponieważ terapia durwalumabem obejmuje również leczenie podtrzymujące podawane dożylnie, nie uważa się za właściwe kontynuowania podawania placebo dożylnego w ramieniu kontrolnym po zakończeniu chemioterapii ze względu na ciężkość choroby i wpływ na pacjenta (pacjent po fazie indukcji musiałby mieć nadal podawany godzinny wlew placebo co 4 tygodnie, co jest dużym obciążeniem dla pacjenta, który ma zaawansowaną chorobę) i zrezygnowano z tego wybierając otwarty projekt badania (Leduc 2017, Paz-Ares 2019). Należy

zauważyć, że sponsor badania był pierwotnie zaślepiony – w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odślepić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej. Co więcej, brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, czyli de facto notowanie wystąpień zgonu. Ponadto pacjenci w grupie kontrolnej mogli dostawać PCI, co było na czas projektowania badania uzasadnione w wytycznych klinicznych a w grupie durwalumabu nie mogli mieć PCI (co też było uzasadnione w momencie projektowania badania, patrz rozdz. 4.2.4.1) – istnieją obiektywne trudności w utrzymaniu zaślepienia personelu przy dozwoleniu takiej procedury jak PCI tylko w jednej grupie; ** w ramieniu DUR + TRE + EP także 75 mg TRE co 3 tyg; *** pacjenci kontynuowali leczenie aż do progresji choroby wg oceny badacza, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania; # randomizacja za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub sieciowej, użyto skomputeryzowanego generatora list losowych; ## randomizacja za pomocą centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub sieciowej zewnętrznego dostawcy.

Tab. 16. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania , cz.2 (Paz-Ares 2019, Imfinzi EMA Report , Horn 2018).

Badanie	Szczegóły wyprotokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
CASPIAN	Tak	Opisane	AstraZeneca	Tak*	H: superiority	Tak
IMpower133	Tak	Opisane	F. Hoffmann La Roche / Genentech	Tak**	H: superiority	Tak

* Do analizy skuteczności włączono wszystkich chorych randomizowanych, do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych, którzy zostali poddani leczeniu. Analizy PROs miały być przeprowadzone u wszystkich randomizowanych pacjentów (tj. w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, ITT), ale pacjenci z jednego ośrodka zostali wykluczeni z tych analiz, ponieważ ich danych na temat PROs nie można było zweryfikować. W związku z tym populacja, w której oceniano PROs, to populacja ITT pomniejszona o pacjentów z tego ośrodka (tj. o 16 chorych). Odpowiada ona 261 pacjentom w ramieniu DUR+EP i 260 pacjentom w ramieniu EP (Goldman 2020). Ponadto część punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie oceniona była wśród chorych z ORR (patrz rozdz. 5.1).

** do analizy skuteczności włączono wszystkich chorych randomizowanych, do analizy bezpieczeństwa - wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ponadto ocenę odpowiedzi na leczenie czy PROs (wyniki raportowane przez pacjentów, ang. *patient-reported outcomes*) miały miejsce w populacjach, w których oceniono dane punkty końcowe.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane.

Badanie CASPIAN włączone do analizy charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane – ocena obniżona z powodu braku zaślepienia badaczy i pacjentów (badanie CASPIAN było zaślepienie w stosunku do sponsora badania; w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia w badaniu CASPIAN niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odślepić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej), jednakże należy pamiętać, że brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite. Badanie IMpower133 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane z powodu braku opisu wyników dla części punktów końcowych.

Odnosnie do otwartego projektu badania CASPIAN taki projekt badania został wybrany aby zmniejszyć obciążenie pacjenta – ponieważ podawanie durwalumabu obejmuje również leczenie podtrzymujące, nie uważa się za właściwe kontynuowanie podawania placebo podawanego dożylnie w ramieniu kontrolnym po zakończeniu chemioterapii ze względu na ciężkość choroby i wpływ na pacjenta (pacjent po fazie indukcji musiałby mieć nadal podawany godzinny wlew placebo co 4 tygodnie a jest to duże obciążenie dla pacjenta, który ma zaawansowaną chorobę) i zrezygnowano z tego wybierając otwarty projekt badania (Leduc 2017, Paz-Ares 2019). Należy zauważyć, że sponsor badania był pierwotnie zaślepiony – w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odślepić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie

to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej. Co więcej, brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, czyli de facto notowanie wystąpień zgonu. Ponadto pacjenci w grupie kontrolnej mogli dostawać PCI, co było na czas projektowania badania uzasadnione w wytycznych klinicznych a w grupie durwalumabu nie mogli mieć PCI (co też było uzasadnione w momencie projektowania badania, patrz rozdz. 4.2.4.1) – istnieją obiektywne trudności w utrzymaniu zaślepienia personelu przy dozwoleniu takiej procedury jak PCI tylko w jednej grupie.

Tab. 11. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane (Paz-Ares 2019, Horn 2018, Zlecenie nr 31/2020).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CASPIAN	niskie*	niskie**	nieznane***	nieznane [#]	niskie	niskie	nieznane [#]
IMpower133	niskie*	niskie**	niskie***	niskie***	niskie	wysokie	wysokie

*randomizacja stratyfikowana, blokowa; **interaktywny system odpowiedzi głosowej lub sieciowej, użycie skomputeryzowanego generatora list losowych; ***badanie otwarte, ale zaślepienie w odniesieniu do sponsora, pierwszorzędowy PK OS; [#]ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite, pierwszorzędowy PK) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji; drugorzędowy PK) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników; **centralny interaktywny system odpowiedzi głosowej lub sieciowej zewnętrznego dostawcy; ***badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy (Paz-Ares 2019, Horn 2018).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CASPIAN	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18 lat lub więcej (w Japonii 20 lat lub więcej); histologicznie lub cytologicznie potwierdzona postać rozległa DRP (wg AJCC edycji 7. stadium IV [każde T, każde N, M1 a/b] lub T3-4 z powodu licznych guzków w płucach, które są zbyt rozległe lub o objętości guza / węzłów zbyt dużej, aby uwzględnić ją w tolerowanym planie napromieniania); ewentualne przerzuty do mózgu muszą być bezobjawowe lub leczone i stabilne bez steroidów i leków przeciwdrgawkowych przez co najmniej 1 miesiąc przed podaniem badanego leku (pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu podczas badań przesiewowych 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze przypisanie badanego leku w obecnym badaniu; jednoczesny nabór do innego badania klinicznego, chyba że jest to badanie obserwacyjne (nieinterwencyjne) lub nabór ma miejsce podczas okresu obserwacji badania interwencyjnego; przeciwwskazanie medyczne do stosowania EP; udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem w ciągu ostatnich 4 tygodni; jakakolwiek równoległa chemioterapia, produkt badany, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka - dopuszczalne jest

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>powinni mieć wykonane TK / MRI mózgu przed przystąpieniem do badania);</p> <ul style="list-style-type: none"> • dostarczenie próbki tkanki guza (blok lub co najmniej 15 nowo wyciętych niezabarwionych szkiełek), jeśli takie próbki istnieją; • chorzy uznani za odpowiednich do leczenia związkami platyny w pierwszej linii postaci rozległej DRP; • stan sprawności 0 lub 1 wg WHO na wizycie rekrutacyjnej; • oczekiwana długość życia \geq 12 tyg. w momencie randomizacji (dzień 1.); • masa ciała > 30 kg; • co najmniej 1 zmiana, wcześniej nie napromieniana, którą można dokładnie zmierzyć na początku badania) za pomocą TK lub MRI - \geq10 mm na najdłuższej średnicy (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć krótką oś \geq15 mm) - i która jest odpowiednia do dokładnego powtarzania pomiarów zgodnie z RECIST 1.1.; • brak wcześniejszej ekspozycji na terapię o podłożu immunologicznym, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych; • odpowiednie funkcjonowanie narządów i szpiku (hemoglobina \geq9,0 g / dl, bezwzględna liczba neutrofilów \geq1,5 \times 10⁹ / l (stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów nie jest dozwolone podczas badań przesiewowych), liczba płytek krwi \geq100 \times 10⁹ / l, bilirubina w surowicy \leq1,5 \times GGN, u pacjentów bez przerzutów do wątroby AlAT i AspAT \leq2,5 \times GGN, u pacjentów z przerzutami do wątroby AlAT i AspAT \leq5 \times GGN, zmierzony lub obliczony klirens kreatyniny > 60 ml / min dla pacjentów otrzymujących cisplatynę i > 45 ml / min dla pacjentów otrzymujących karboplatynę); • dotyczy kobiet: kobiety po menopauzie (tj. jeśli nie miesiączkowały przez 12 miesięcy bez innej przyczyny medycznej) lub z ujemnym wynikiem testu ciążowego w moczu lub surowicy u kobiet przed menopauzą; 	<p>równoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza);</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszelkie przypadki radioterapii klatki piersiowej przed leczeniem systemowym lub planowaną konsolidującą radioterapią klatki piersiowej - radioterapia poza klatką piersiową w ramach opieki paliatywnej (np. w przerzutach do kości) jest dozwolona, ale musi zostać zakończona przed pierwszą dawką badanego leku; • duży zabieg chirurgiczny (wg badacza) w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu - dopuszczalna jest miejscowa operacja łzowlanych zmian w celu paliatywnym; • allogeniczny przeszczep narządów w przeszłości; • zespół paraneoplastyczny o charakterze autoimmunologicznym, wymagający leczenia ogólnoustrojowego (układowe steroidy lub leki immunosupresyjne) lub kliniczne objawy sugerujące pogorszenie PNS; • czynne lub wcześniej udokumentowane zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne (szczegóły w załączniku do Paz-Ares 2019); • niekontrolowane choroby współwystępujące (szczegóły w załączniku do Paz-Ares 2019) lub choroby psychiczne / sytuacje społeczne, które ograniczają przestrzeganie wymogów badania, znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub ograniczają zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody; • inny pierwotny nowotwór w historii pacjenta (wyjątki: nowotwór złośliwy leczony z zamiarem wyleczenia i bez rozpoznanej aktywnej choroby \geq 5 lat przed pierwszą dawką badanego produktu i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu; odpowiednio leczony niebędący czerniakiem rak skóry lub złośliwe plamy soczewicowate bez objawów choroby; odpowiednio leczony rak in situ bez oznak choroby); • rak opon mózgowo-rdzeniowych w historii pacjenta; • aktywny pierwotny niedobór odporności w historii pacjenta;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • aktywna infekcja, w tym gruźlica, HBV, HCV lub HIV (szczegóły w załączniku do Paz-Ares 2019); • aktualne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką DUR lub TRE (wyjątki: donosowe, wziewne, miejscowe zastrzyki steroidowe lub miejscowe wstrzyknięcia steroidowe; kortykosteroidy podawane ogólnie w fizjologicznych dawkach nieprzekraczających 10 mg / dobę prednizonu lub jego odpowiednika; steroidy jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości); • otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego produktu (pacjenci włączeni do badania nie powinni otrzymywać żywej szczepionki podczas otrzymywania produktu badanego i do 30 dni po ostatniej dawce badanego produktu); • kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety lub mężczyźni w wieku rozrodczym, którzy nie chcą stosować skutecznej antykoncepcji (od momentu badania przesiewowego do 90 dni po ostatniej dawce DUR w monoterapii lub 180 dni po ostatniej dawce DUR+TRE); • znana alergia lub nadwrażliwość na durwalumab, tremelimumab, etopozyd, karboplatynę, cisplatynę lub którąkolwiek z ich substancji pomocniczych; • wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym dotyczącym DUR i / lub TRE, niezależnie od przydziału do grupy leczenia.
<p>IMpower133</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 18 lat lub więcej; • ECOG 0 lub 1; • histologicznie lub cytologicznie potwierdzona postać rozległa DRP (ocena stopnia zaawansowania wg kryteriów <i>Veterans Administration Lung Study Group</i> [VALG]); • brak wcześniejszego leczenia systemowego postaci rozległej DRP; • pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z zamiarem wyleczenia i mieć co najmniej 6-miesięczną przerwę bez leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN wykryte w TK lub RM podczas badań przesiewowych i wcześniejszych ocen radiograficznych; • ucisk rdzenia kręgowego niewyleczony definitywnie operacyjnie i/lub za pomocą radioterapii lub wcześniej zdiagnozowany i leczony bez dowodów, że choroba była stabilna klinicznie przez \geq 1 tydzień przed randomizacją; • choroba opon mózgowo-rdzeniowych;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania postaci rozległej;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z leczonymi bezobjawowymi przerzutami do OUN mogą być włączeni, jeśli spełniają wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> - jedynie przerzuty położone nadnamiotowo lub do mózgdzku; - nie jest obecnie wymagana terapia kortykosteroidami (jako terapia w leczeniu chorób OUN); -nie ma dowodów na progresję w okresie między leczeniem przerzutów a randomizacją; - pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi w badaniu przesiewowym muszą być poddani radioterapii i / lub leczeniu operacyjnemu przerzutów do OUN; • choroba mierzalna wg RECIST v1.1 (miejsca uprzednio napromieniane mogą być uznane za mierzalne, jeśli progresja choroby w tym miejscu była jednoznacznie udokumentowana od okresu napromieniania oraz jeśli miejsce uprzednio napromienianie nie jest jedyną lokalizacją choroby); • odpowiednia czynność hematologiczna i funkcjonowanie narządów, definiowane jako wyniki badań laboratoryjnych uzyskane w ciągu 14 dni przed randomizacją: liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$ (bez leczenia G-CSF); liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$; liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (bez przetoczeń); hemoglobina $\geq 9\ \text{g/dl}$; INR lub aPTT $\leq 1,5$ GGN (u pacjentów bez leczenia przeciwkrzepliwego; pacjenci na leczeniu przeciwkrzepliwym muszą otrzymywać stałą dawkę leku); AST, ALT, ALP $\leq 2,5$ GGN (pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: AST i/lub ALT ≤ 5 GGN, pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: ALP ≤ 5 GGN); stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,25$ GGN (u pacjentów ze stwierdzoną chorobą Gilberta poziom bilirubiny w surowicy ≤ 3 GGN); stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ GGN; • pacjent musi dostarczyć (przed randomizacją lub do 4 tygodni po randomizacji) próbkę tkanki guza sprzed leczenia; • dotyczy kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn: zgoda na pozostanie w abstynencji (powstrzymanie się od stosunków 	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające powtarzających się zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej; pacjenci z cewnikiem założonym na stałe są włączani do badania niezależnie od częstości drenażu); • niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (pacjenci przyjmujący denosumab przed randomizacją muszą wyrazić zgodę i kwalifikować się do zaprzestania jego stosowania i zastąpienia go bisfosfonianem w trakcie badania); • inne nowotwory złośliwe w okresie ≤ 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem tych o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (5 letnie OS $>90\%$), leczonych z intencją wyleczenia; • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub zamierzające zajść w ciążę w okresie badania; • choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z historią niedoczynności tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, leczonych hormonalną terapią zastępczą; - kontrolowanej cukrzycy typu I leczonej insuliną; - wyprysku, łuszczycy, liszaja płaskiego przewlekłego, bielactwa nabytego tylko z objawami dermatologicznymi, jeśli: zmiany skórne zajmują mniej niż 10% całkowitej powierzchni ciała; choroba jest dobrze kontrolowana i wymaga jedynie miejscowych steroidów o małej sile działania; brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy (wymagających leczenia psoralenem i promieniowaniem ultrafioletowym A/ metotreksatem/ retinoidami/ lekami biologicznymi/ doustnymi inhibitorami kalcyneuryny/ silnymi lub doustnymi steroidami); • w wywiadzie idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, polekowe zapalenie płuc i idiopatyczne, cechy aktywnego zapalenia płuc w badaniu przesiewowym - TK klatki piersiowej (nie dotyczy historii popromiennego zapalenia płuc w obszarze napromieniania); • dodatni wynik testu na HIV (wszyscy pacjenci muszą zostać zbadani pod tym kątem);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>heteroseksualnych) lub stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych (szczegóły w załączniku do publikacji);</p>	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne HBV (przewlekłe lub ostre, definiowane jako HBsAg+; nie dotyczy infekcji w przeszłości lub wyleczonych) lub HCV (nie dotyczy pacjentów, u których wykryto przeciwciała, ale wynik badania PCR w kierunku RNA wirusa był ujemny); • aktywna gruźlica; • ciężkie infekcje w okresie randomizacji; • znacząca choroba CV, np. niewydolność serca NYHA ≥ 2, zawał serca, incydent naczyniowo-mózgowy ≤ 3 mies. przed randomizacją, niestabilna dławica piersiowa, niestabilna arytmia (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, w razie potrzeby po konsultacji z kardiologiem); • duży zabieg chirurgiczny z powodu innego niż DRP w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywana potrzeba takiego zabiegu w czasie trwania badania; • wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku lub narządu łitego; • choroby lub stany (lub badania na nie wskazujące) stanowiące przeciwwskazanie do stosowania badanego leku lub mogące wpływać na interpretację wyników lub narażać pacjenta na duże ryzyko powikłań leczenia; • choroby lub stany uniemożliwiające zrozumienie, przestrzeganie lub poddanie się procedurom badania; • jakiegokolwiek inne leczenie eksperymentalne z intencją wyleczenia w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację; • podanie żywych, atenuowanych szczepionek w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywana potrzeba zastosowania takiej szczepionki w okresie badania (ponadto, żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie nie mogła być stosowana ≤ 4 tygodnie przed randomizacją, w trakcie badania i przez 5 miesięcy po ostatniej przyjętej dawce atezolizumabu lub placebo);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie agonistą CD137 lub lekami blokującymi immunologiczne punkty kontrolne, przeciwciałami anty PD1 lub anty PD L1; • ogólnoustrojowa terapia lekami immunosupresyjnymi w okresie 1 tyg. przed randomizacją (z wyjątkiem terapii doraźnej po konsultacji z osobą odpowiedzialną za nadzór nad badaniem [ang. <i>medical monitor</i>] oraz kortykosteroidów wziewnych przyjmowanych z powodu POChP mineralokortykoidami z powodu niedociśnienia ortostatycznego i niskich dawek kortykosteroidów w niewydolności nadnerczy); • w wywiadzie ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne; • nadwrażliwość lub alergia na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub na jakikolwiek składnik preparatu atezolizumabu; • reakcje alergiczne na karboplatynę lub etopozyd w wywiadzie.

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*; ALP - fosfataza alkaliczna; ALT - aminotransferaza alaninowa; aPTT - czas koalinowo-kefalinowy; AST - aminotransferaza asparaginianowa; CV - sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); GGN - górna granica normy; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B; HCV - wirus zapalenia wątroby typu C; HIV - ludzki wirus niedoboru odporności; NYHA - klasyfikacja wg *New York Heart Association*; OUN - ośrodkowy układ nerwowy; PNS - zespół paraneoplastyczny; POChP - przewlekła obturacyjna choroby płuc;; RM - rezonans magnetyczny; TK - tomografia komputerowa.

4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie.

Oba badania dotyczą dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. W badaniu CASPIAN porównywano stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) lub durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem, etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną). 78% chorych w badaniu CASPIAN otrzymywało karboplatynę jako pochodną platyny (data odcięcia 11.03.2019). W badaniu IMpower133 porównywano stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną vs placebo w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną.

Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu **CASPIAN** była dobrze zbilansowana między analizowanymi grupami (DUR+EP vs EP). Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres 28-82), a większość pacjentów stanowili mężczyźni (374 [70%] z 537), obecni lub byli palacze (500 [93%]), w IV stadium zaawansowania w momencie rozpoznania choroby (485 [90 %]). Na początku badania 55 (10%) pacjentów miało przerzuty do mózgu lub OUN, a 212 (39%) pacjentów miało przerzuty do wątroby. Schemat wcześniejszego stosowania chemioterapii był również podobny między grupami.

Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu **IMpower133** również była dobrze zbilansowana między analizowanymi grupami (ATE+EC vs PLA+EC). Mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres 26-90), a większość pacjentów stanowili mężczyźni (261 [65%] z 403), obecni lub byli palacze (391 [97%]). Na początku badania 35 (9%) pacjentów miało przerzuty do mózgu, a 149 (37%) pacjentów miało przerzuty do wątroby. Schemat wcześniejszego stosowania chemioterapii był również podobny między grupami.

Podsumowując, charakterystyka początkowa chorych w badaniach CASPIAN i IMpower133 jest zbliżona.

Zgodnie z danymi na temat ekspozycji na leczenie w badaniu **CASPIAN** w populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (265 chorych w DUR+EP i 266 chorych w EP; data odcięcia 11.03.2019 - **analiza okresowa**) mediana liczby dawek DUR wyniosła 7 (IQR [rozstęp międzykwartylowy, ang. *interquartile range*] 6-11), w tym było 24% pacjentów, którzy otrzymali ≥ 12 dawek DUR, a mediana całkowitego czasu leczenia DUR wyniosła 28,0 (IQR 20,0-43,1) tyg. Mediana liczby cykli EP wyniosła 4 (IQR 4-4) w ramieniu interwencji i 6 (IQR 4-6) w ramieniu komparatora, w tym było odpowiednio 87% i 85% pacjentów, którzy otrzymali ≥ 4 cykle EP, 1% i 63% pacjentów, którzy otrzymali ≥ 5 cykli EP oraz <1% i 57% pacjentów, którzy otrzymali ≥ 6 cykli EP. Mediana całkowitego czasu leczenia EP wyniosła odpowiednio 11,9 (IQR 11,7-12,9) tyg. i 18,7 (IQR 12,3-20,0) tyg. Karboplatynę otrzymało 78% pacjentów w ramieniu interwencji i 78% pacjentów w ramieniu komparatora, a cisplatynę - 25% pacjentów w ramieniu interwencji i 25% pacjentów w ramieniu komparatora (Paz-Ares 2019). Odsetki pacjentów, u których stosowano wybrany rodzaj platyny nie sumują się do 100%, ponieważ pozwalano pacjentom na zmianę rodzaju soli platyny według uznania badacza (Paz-Ares 2019, Goldman 2021).

W przypadku analizy końcowej mediana całkowitego czasu leczenia DUR wynosiła dalej 28,0 (IQR 20,0-43,9) tyg. a mediana liczby cykli 7 (IQR 6-11) w ramieniu DUR+EP. 24,9%

pacjentów w tej grupie otrzymało ≥ 12 cykli leczniczych (Imfinzi EMA Report, Goldman 2021). Mediana liczby cykli EP wyniosła 4 (IQR 4-4) w ramieniu interwencji a w ramieniu komparatora 6 (IQR 4-6), w tym było odpowiednio 87% i 85% pacjentów, którzy otrzymali ≥ 4 cykle EP, 1% i 63% pacjentów, którzy otrzymali ≥ 5 cykli EP oraz $<1\%$ i 57% pacjentów, którzy otrzymali ≥ 6 cykli EP. Mediana całkowitego czasu leczenia EP wyniosła 12,1 (IQR 12,0-13,1) tyg. w ramieniu interwencji a w ramieniu komparatora 19,0 (IQR 12,6-20,3) tyg. (Goldman 2021).

Zgodnie z danymi na temat ekspozycji na leczenie w badaniu **IMpower 133** w populacji oceny bezpieczeństwa (198 chorych w ATE+EC i 196 chorych w PLA+EC; **data odcięcia 24.04.2018**) mediana liczby dawek ATE wyniosła 7, a mediana całkowitego czasu leczenia ATE wyniosła 4,7 mies., w tym było 12% pacjentów, którzy byli leczeni ATE ≥ 12 mies. Mediana liczby cykli chemioterapii wyniosła 4 w obu ramionach badania. Zgodnie z protokołem badania wszyscy chorzy w ramach chemioterapii otrzymywali karboplatynę i etopozyd (Horn 2018). W przypadku **daty odcięcia 24.01.2019** mediana czasu leczenia ATE wyniosła 4,7 mies. (zakres 0-29 mies.) a PLA 4,1 mies. (zakres 0-26 mies.). Mediana liczby dawek ATE wyniosła 7 (zakres 1-39 dawek), a PLA 6 (zakres 1-38 dawek; Liu 2021).

W badaniu **CASPIAN 113** (42%) chorych w ramieniu DUR+EP oraz 119 (44%) chorych w ramieniu EP otrzymało terapie kolejnych linii (głównie jedną linię; dwie linie otrzymało już tylko 12% i 14% chorych a trzy - 2% i 3% chorych), w tym przede wszystkim chemioterapię (immunoterapię otrzymało tylko 5 [2%] chorych w ramieniu DUR+EP oraz 14 [5%] chorych w ramieniu EP) - data odcięcia 11.03.2019 (**analiza okresowa**). W przypadku **analizy końcowej** 123 (46%) i 125 (46%) odpowiednio w ramieniu DUR+EP i EP otrzymało terapie kolejnych linii (głównie jedną linię; dwie linie otrzymało już tylko 19% i 18% chorych a trzy 6% i 5% chorych), w tym przede wszystkim chemioterapię (immunoterapię otrzymało tylko 6 [2%] chorych w ramieniu DUR+EP oraz 17 [6%] chorych w ramieniu EP) - dotyczy farmakoterapii (Goldman 2021).

W badaniu **IMpower133** 104 (52%) chorych w ramieniu ATE+EC oraz 116 (57%) chorych w ramieniu PLA+EC otrzymało terapie kolejnych linii (głównie jedną linię; dwie linie otrzymało już tylko 14% i 19% chorych a trzy 1% i 7% chorych), w tym przede wszystkim chemioterapię (immunoterapię otrzymało tylko 6 [3%] chorych w ramieniu ATE+EC oraz 15 [7%] chorych w ramieniu PLA+EC). 22 [11%] pacjentów w każdej grupie otrzymało PCI - data odcięcia 24.04.2018 (Horn 2018).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniach włączonych do przeglądu (Paz-Ares 2019, Goldman 2021, CASPIAN CSR, ASCO 2020, Horn 2018).

Charakterystyka	CASPIAN		IMpower133	
	DUR+EP (N=268)	EP (N=269)	ATE+EC (N=201)	PLA+EC (N=202)
Płeć, mężczyźni, n (%)	190 (71)	184 (68)	129 (64)	132 (65)
Wiek				
Mediana wieku (IQR/zakres)	62 (58-68/ 28-82*)	63 (57-68/ 35-82*)	64 (bd/28-90)	64 (bd/26-87)
Chorzy ≥65 r.ż., n (%)	101 (38)	112 (42)	90 (45)	96 (48)
Rasa, n (%)				
Biała	229 (85)	221 (82)	163 (81)	159 (79)
Azjatycka	36 (13)	42 (16)	33 (16)	36 (18)
Czarna lub AfroAmerykanie	2 (1)	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
Inna lub brak danych	1 (<1)	3 (1)	4 (2)	5 (2)
Historia palenia, n (%)				
Niepalący nigdy	22 (8)	15 (6)	9 (4)	3 (1)
Palący				
Były palacz	126 (47)	128 (48)	118 (59)	124 (61)
Obecny palacz	120 (45)	126 (47)	74 (37)	75 (37)
Zaawansowanie choroby, n (%)				
Stopień III	28 (10)	24 (9)	-	-
Stopień IV	240 (90)	245 (91)	-	-
Stan sprawności wg WHO/ECOG*, n (%)				
0	99 (37)	90 (33)	73 (36)	67 (33)
1	169 (63)	179 (67)	128 (64)	135 (67)
Przerzuty, n (%)				
Przerzuty do mózgu lub OUN	28 (10)	27 (10)	17 (8)	18 (9)
Przerzuty do wątroby	108 (40)	104 (39)	77 (38)	72 (36)
Wcześniejse leczenie, n (%)				
Chemioterapia cytotoksyczna/bez antracyklin**	██████	██████	8 (4,0)	12 (5,9)
Radioterapia	██████	██████	25 (12,4)	28 (13,9)
Leczenie operacyjne	bd	Bd	33 (16,4)	25 (12,4)

* CASPIAN WHO, IMpower 133 ECOG; ocena stanu zdrowia wg WHO waha się od 0 do 5, przy czym 0 oznacza brak objawów a wyższe wyniki wskazują na zwiększoną niepełnosprawność; ocena stanu zdrowia wg ECOG waha się od 0 do 5, przy czym 0 oznacza sprawność prawidłową, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności a 5 oznacza zgon; ** CASPIAN/IMpower133; ████████

Tab. 14. Kolejne linie farmakoterapii w badaniach włączonych do przeglądu (Paz-Ares 2019, Goldman 2021, Goldman 2021, Horn 2018).

Charakterystyka	CASPIAN*		IMpower133**	
	DUR+EP (N=268)	EP (N=269)	ATE+EC (N=201)	PLA+EC (N=202)
Druga linia leczenia, n (%)	113 (42)/ 123 (46)	119 (44)/ 125 (46)	101 (50)	116 (57)
Trzecia linia leczenia, n (%)	33 (12)/ 51 (19)	39 (14)/ 49 (18)	29 (14)	38 (19)
Czwarta linia leczenia i kolejne, n (%)	6 (2)/ 17 (6)	8 (3)/ 13 (5)	3 (1)	15 (7)
Typ terapii				
Chemioterapia, n (%)	110 (41)/ 120 (45)	112 (42)/ 118 (44)	81 (40)/ 31 (15)***	88 (44)/ 46 (23)***
Immunoterapia, n (%)	5 (2)/ 6 (2)	14 (5)/ 17 (6)	6 (3)	15 (7)
Inne terapie ogólnoustrojowe, n (%)	1 (<1)/ 4 (1)	5 (2)/ 5 (2)	bd	bd

* dla mediany obserwacji 10,6 mies. (data odcięcia 11.03.2019)/ 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020); ** mediana obserwacji wyniosła 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) – brak jest danych z dłuższego okresu obserwacji (Liu 2021); *** chemioterapia bez antracykliny/ chemioterapia z antracykliną (pacjent był liczony więcej niż jeden raz, jeśli otrzymał więcej niż jeden typ terapii w ramach każdej linii i schematu).

4.2.4.1 CASPIAN vs IMpower133

Główne różnice pomiędzy badaniami CASPIAN i IMpower133:

- Populacja objęta badaniem CASPIAN to **wcześniej nieleczeni** chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzoną postacią rozległą DRP (wg *American Joint Committee on Cancer, AJCC* edycji 7. stadium IV [tj. każde T, każde N, M1 a/b – przerzuty w drugim płucu lub przerzuty odległe, poza klatkę piersiową] lub T3-4 z powodu licznych guzków w płucach, które są zbyt rozległe lub o objętości guza / węzłów zbyt dużej, aby uwzględnić ją w tolerowanym planie napromieniania). Wszelkie przypadki radioterapii klatki piersiowej przed leczeniem systemowym lub planowaną konsolidującą radioterapią klatki piersiowej stanowiły kryterium wykluczenia z badania¹². W badaniu IMpower133 byli to chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzoną postacią rozległą DRP (ocena stopnia zaawansowania wg kryteriów *Veterans Administration Lung Study Group [VALG]*, tj. nowotwór przekraczający jedno płuco), **bez wcześniejszego leczenia systemowego postaci rozległej DRP – wcześniejsze leczenie postaci ograniczonej było dozwolone**.¹³

¹² Radioterapia poza klatką piersiową w ramach opieki paliatywnej (np. w przerzutach do kości) jest dozwolona, ale musi zostać zakończona przed pierwszą dawką badanego leku.

¹³ Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioradioterapię z powodu postaci ograniczonej DRP, musieli być leczeni z zamiarem wyleczenia i mieć co najmniej 6-miesięczną przerwę bez leczenia od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania postaci rozległej (Horn 2018).

- W badaniu IMpower133 wszyscy chorzy otrzymywali jako pochodną platyny **karboplatynę** a w badaniu CASPIAN dozwolone było stosowanie **karboplatyny lub cisplatyny** – 1/5 chorych otrzymywało cisplatynę a nie karboplatynę jako pochodną platyny.

Wybór pomiędzy rodzajem platyny w CASPIAN odzwierciedla wytyczne kliniczne. Na brak różnic w skuteczności etopozydu w skojarzeniu z karboplatyną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną wskazują dowody kliniczne (Chen 2020b, AWA Tecentriq, AK Tecentriq) Zgodnie z najnowszymi wytycznymi karboplatyną i cisplatyna uważane są za równoważne terapie (NCCN 2021, Krawczyk 2021). W badaniu IMpower133 stosowano jedynie karboplatynę z etopozydem.

- Ilość cykli chemioterapii w badaniu CASPIAN odzwierciedla wytyczne kliniczne, które zalecają **4-6 cykli** chemioterapii (Krawczyk 2021, NICE 2019, ESMO 2013, ACCP 2013, ASCO 2015 i inne, patrz rozdz. 2.7 w Analizie problemu decyzyjnego). W badaniu IMpower133 liczba cykli chemioterapii wynosiła **4**.
- **W badaniu CASPIAN uczestniczyli pacjenci z przerzutami do OUN (bezobjawowymi lub leczonymi), podczas gdy w badaniu IMpower133 pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu byli wykluczani** (patrz rozdz. 4.2.3).
- W badaniu IMpower133 większy odsetek chorych otrzymał terapie kolejnych linii niż w badaniu CASPIAN (54% vs 46%).

Odsetki te zbliżone były w ramieniu interwencji i komparatora w każdym z badań, co sugeruje, że różnice nie wskazują na różnice między DUR a ATE, ale na różnice między badaniami (opisanymi powyżej). Ponadto wyniki porównania pośredniego wskazują, że różnica ta nie jest istotna statystycznie (OR= [95%CI: 0,731; 2,06], p=ns, RD= 0,05 [95%CI: -0,08; 0,18], p=ns).

- Stosowanie PCI dozwolone było w badaniu CASPIAN w ramieniu kontrolnym ale nie w badanym (w momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1), podczas gdy w badaniu IMpower 133 dozwolone było w obu ramionach. W badaniu CASPIAN 21 (8%) z 269 pacjentów z grupy platyny i etopozydu otrzymało PCI po chemioterapii zgodnie z metodyką badania, podczas gdy w badaniu IMpower133 22 (11%) pacjentów w każdej grupie otrzymało profilaktyczne napromienianie czaszki.

Należy jednak zauważyć, że w badaniu CASPIAN pomimo dopuszczenia PCI tylko w grupie kontrolnej (co teoretycznie jest założeniem konserwatywnym) częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN była podobna w obu ramionach (durwolumab + chemioterapia 11,6% vs chemioterapia 11,5%; Paz-Ares 2019 LBA89) a OS i PFS uległy poprawie po zastosowaniu durwolumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP niezależnie od tego, czy pacjenci mieli przerzuty do mózgu w charakterystyce początkowej czy też nie (Chen 2020 plakat).

- Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CASPIAN było OS (podczas gdy PFS było drugorzędowym punktem końcowym) a w badaniu IMpower133 - PFS i OS.

W badaniu CASPIAN, aby kontrolować błąd typu I na poziomie 5% (dwustronny), zastosowano hierarchiczną procedurę wielokrotnego testowania ze strategią *gatekeeping* dla pierwszorzędownego PK, tj. OS, i głównego drugorzędowego PK - PFS. Do OS dla DUR+EP vs

EP przypisano $\alpha=4\%$, a dla DUR+TRE+EP vs EP $\alpha=1\%$. Przeżycie wolne od progresji zostało uwzględnione w hierarchii testowania poniżej OS. Przeżycie wolne od progresji choroby należało formalnie zbadać w ramach procedury wielokrotnego testowania tylko wtedy, gdy obie podstawowe analizy przeżycia całkowitego były istotne. W związku z brakiem istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym dla DUR+TRE+EP vs EP w analizie okresowej oraz brakiem istotności porównania OS w ramionach DUR+TRE+EP i EP w analizie końcowej (wynik na granicy istotności statystycznej) **PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej – nie należy rozpatrywać PFS w kwestii istotności.** Ponadto należy zauważyć, że w ramieniu kontrolnym dozwolone było: więcej cykli chemioterapii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi, patrz rozdz. 4.2.4.1) i PCI. Badanie CASPIAN nie było skonstruowane po to, żeby wykazać różnice w PFS (pierwszorzędownym punktem końcowym było OS nie PFS), tylko odzwierciedlało możliwe najdokładniej wytyczne kliniczne.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędownych i drugorzędowych punktów końcowych randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy (CASPIAN CSR, Horn 2018).

Badanie	Pierwszorzędowne punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Badanie CASPIAN*	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), PFS6 (tj. odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 6 mies. od randomizacji), PFS12 (tj. odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 12 mies. od randomizacji) według oceny badacza w danym ośrodku zgodnie z RECIST 1.1; odsetek OS po 18 miesiącach (OS18); ocena objawów i jakości życia związanej ze zdrowiem (PROs) –EORTC QLQ-C30: objawy (zmęczenie, ból, nudności / wymioty, duszność, utrata apetytu, bezsenność, zaparcia i biegunka) oraz jakość życia / funkcjonowanie związane ze zdrowiem (funkcja fizyczna, funkcja ról, funkcja emocjonalna, funkcja poznawcza, funkcja społeczna i ogólny stan zdrowia / QoL); EORTC QLQ-LC13: objawy chorobowe (duszność, kaszel, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, ból ramienia / barku i inny ból); zmiany w stanie sprawności WHO / ECOG; zdarzenia niepożądane; [redacted] post-hoc: OS12, czas trwania odpowiedzi (potwierdzonej).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Badanie IMpower 133	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS); przeżycie całkowite (OS) 	<ul style="list-style-type: none"> wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); PFS6 i PFS 12; OS12 i OS24; TTD (czas do pogorszenia objawów, ang. <i>time to deterioration</i>; wg EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13); zdarzenia niepożądane.

PROs - wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*); * wypisane PK dla DUR+EP vs EP; ponadto dla DUR+TRE+EP vs DUR+EP: PFS według oceny badacza w danym ośrodku zgodnie z RECIST 1.1, OS; dla DUR i DUR+TRE ocena farmakokinetyki (stężenie DUR i TRE we krwi, w tym stężenie maksymalne i minimalne) oraz immunogenność (ADA dodatnie lub ujemne, miana przeciwciał neutralizujących ADA); dodatkowe PK patrz CASPIAN CSR Table S1; [REDACTED]

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia badania/leczenia w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższych tabelach. W związku z wynikami ze znacznie różniących się median obserwacji oraz innymi różnicami w badaniach CASPIAN i IMpower 133 (patrz rozdz. 4.2.4) nie przedstawiono porównania durwalamabu z atezolizumabem.

Odsetek chorych, którzy przerwali badanie **CASPIAN** (data odcięcia 27.01.2020, tj. **analizy końcowej** dla OS) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie DUR+EP w porównaniu z EP (79% vs 88%, OR=0,49 95%CI: [95%CI: 0,31; 0,79], p=0,004, RD=-0,09 [95%CI: -0,16, -0,03], p=0,003, NNH_{25,1mies}=na).

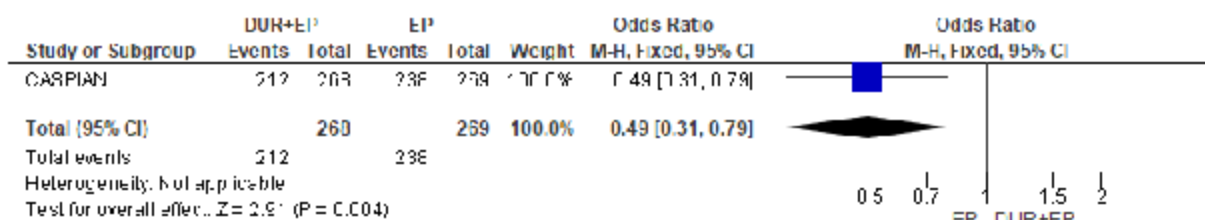
Odsetek chorych, którzy przerwali badanie **IMpower133** (data odcięcia 24.01.2019, tj. **analizy końcowej**) był porównywalny w grupie ATE+EC w porównaniu z EC (80% vs 86%, OR=0,67 95%CI: [95%CI: 0,40; 1,14], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,13, 0,02], p=ns, NNH_{22,9mies}=na).

Odsetek chorych leczonych DUR+EP, którzy przerwali badanie CASPIAN oraz odsetek chorych leczonych ATE+EC, którzy przerwali badanie IMpower133 były porównywalne: OR=0,73 [95%CI: 0,36; 1,48], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,13; 0,07], p=ns.

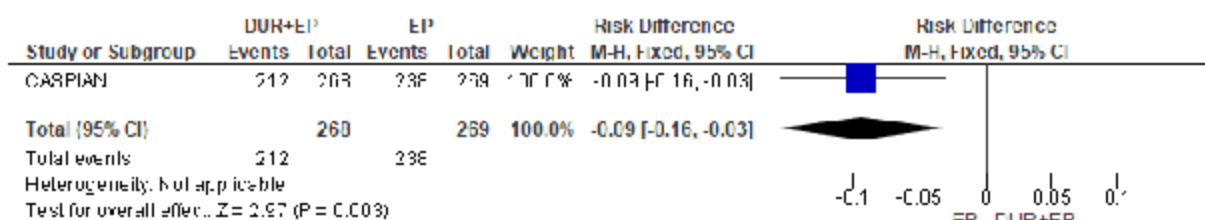
Tab. 16. Chorzy, którzy przerwali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR): DUR+EP vs EP.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	N/N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie badania	212 (79)/238 (88)	268/269	0,49 [0,31; 0,79]	0,004	-0,09 [-0,16; -0,03]	0,003	na

Ryc 4. Chorzy, którzy przegrali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR) (OR).



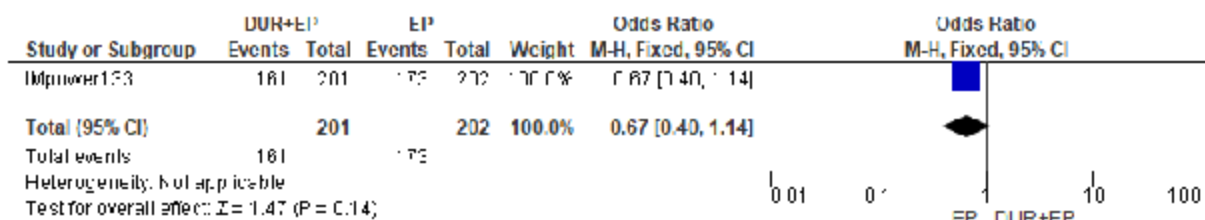
Ryc 5. Chorzy, którzy przegrali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR) (RD).



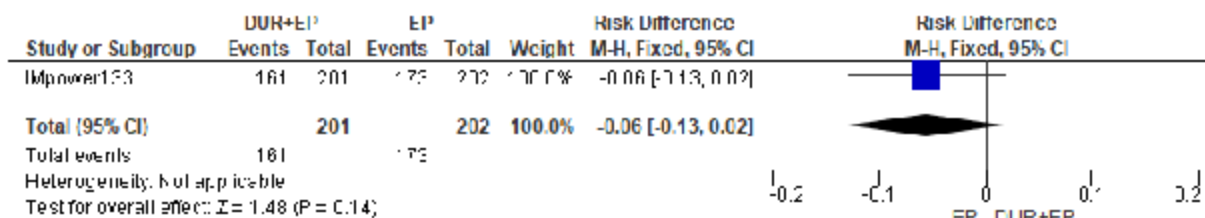
Tab. 17. Chorzy, którzy przegrali badanie IMpower133 (data odcięcia 24.01.2019, Liu 2020): ATE+EC vs EC.

Punkt końcowy	ni/(%) / nk (%)	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie badania	161 (80) / 173 (86)	201 / 202	0,67 [0,40; 1,14]	ns	-0,06 [-0,13; 0,02]	ns	na

Ryc 6. Chorzy, którzy przegrali badanie IMpower133 (data odcięcia 24.01.2019, Liu 2020) (OR).



Ryc 7. Chorzy, którzy przegrali badanie IMpower133 (data odcięcia 24.01.2019, Liu 2020) (RD).



Tab. 18. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane łącznie (analiza okresowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
Zdarzenia niepożądane łącznie				
DUR+EP vs EP	212 (79)/ 238 (88)	268/ 269	0,49 [0,31; 0,79], 0,004/ -0,09 [-0,16; -0,03], 0,003	0,73 [0,36; 1,48], ns/ -0,03 [-0,13; 0,07], ns
ATE+EC vs PLA+EC	161 (80)/ 173 (86)	201/ 202	0,67 [0,40; 1,14], ns/ -0,06 [-0,13; 0,02], ns	

Tab. 19. Chorzy, którzy nie ukończyli badań włączonych do analizy.*

Badanie	Populacja ITT, N	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania, n (%)		
			Zgony	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody
CASPIAN data odcięcia 27.01.2020 (CASPIAN CSR), mediana obserwacji 25,1 mies.*					
DUR+EP	268	212 (79)	207 (77)	1 (<1)	4 (1)
EP	269	238 (88)	225 (84)	1 (<1)	12 (4)
IMpower133 data odcięcia 24.01.2019 (Liu 2021), mediana obserwacji 22,9 mies.					
ATE+EC	201	161 (80)	138 (69)	3 (1)	20** (10)
PLA+EC	202	173 (86)	158 (78)	2 (1)	12** (6)

* dane dla najpóźniejszej dostępnej daty; ** również pacjenci wykluczeni z badania przez lekarza; * istotne odchylenia od protokołu obserwowano i 10 chorych w DUR+EP i 8 w EP (Goldman 2021).

Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia.

Badanie	Popu- lacja leczo- na, N	Przerwanie leczenia IO/EP, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia IO/EP, n (%)			
			Progresja choroby	Zdarzenia niepożądane	Wycofanie zgody	Inne
CASPIAN data odcięcia 11.03.2019 (Paz-Ares 2019)						
DUR+EP	265*	222 (84)/42 (16)	177 (67)/17 (6)	18 (7)/12 (5)	7 (3)/4 (2)	20 (8)/9 (3)
EP	266**	na/76 (29)	na/30 (11)	na/18 (7)	na/19 (7)	na/9 (3)
CASPIAN data odcięcia 27.01.2020 (Goldman 2021)						
DUR+EP	265*	233 (88)/42 (16)	186 (70)/17 (6)	20 (8)/12 (5)	7 (3)/4 (2)	20 (8)/9 (3)
EP	266**	na/76 (29)	na/30 (11)	na/18 (7)	na/19 (7)	na/9 (3)
IMpower133 data odcięcia 24.04.2018 (Tencentriq EMA Report), mediana obserwacji 13,9 mies.						
ATE+EC	198 [#]	175 (88) [^]	126 (64) ^{^^}	21 (11) ^{^^}	9 (5) ^{^^}	19 (10) ^{^^}
PLA+EC	196 ^{##}	185 (94) [^]	bd	Bd	bd	bd
IMpower133 data odcięcia 24.01.2019 brak danych						

Bd - brak danych; IO - immunoterapia (DUR w CASPIAN [przedmiotem niniejszej analizy nie jest TRE, dlatego nie analizowano ramienia DUR+TRE+EP]; ATE w IMpower133); na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); * 3 zgony przed otrzymaniem pierwszej dawki leku; ** 1 zgon i 2 wycofania zgody przed otrzymaniem pierwszej dawki leku; [#] 4

chorych w grupie ATE+EC nie otrzymało leczenia; ** 5 chorych w grupie PLA+EC nie otrzymało leczenia, ponadto 1 chory randomizowany do grupy PLA+EC otrzymał ATE; ^ bez podziału na IO/EP; ^^ przyczyny przerwania ATE.

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Przeszukiwano rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odzyskania badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

Wyszukiwanie prowadzono z datą odcięcia 10 lutego 2021 r. W wyszukiwaniu wykorzystano słowo kluczowe „durvalumab” oraz wbudowany filtr na badania ukończone. Przegląd przeprowadzono w bazie clinicaltrials.gov uzyskano 46 trafień a w bazie clinicaltrialsregister.eu 23 trafień. Badania te nie dotyczą analizowanego problemu decyzyjnego i nie zostały włączone do analizy.

5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego durwalumab + etopozyd + cisplatyna/karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna/karboplatyna (CASPIAN) oraz 1 randomizowanego badania klinicznego porównującego atezolizumab + etopozyd + karboplatyna vs placebo + etopozyd + karboplatyna (IMpower133) w celu wykonania dodatkowego porównania pośredniego atezolizumabu z durwalumabem.

W analizie skuteczności dla DUR+EP vs EP oceniono następujące, punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- odpowiedź na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR);
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.

W przypadku dodatkowego porównania pośredniego DUR z ATE w analizie skuteczności oceniono przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji i odpowiedź na leczenie (patrz rozdz. 5.2).

5.1 Durwalumab + etopozyd + cisplatyna/karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna/karboplatyna

Ocenę skuteczności DUR+EP vs EP przeprowadzono na podstawie badania CASPIAN (porównanie bezpośrednio obu terapii). Z badania CASPIAN dostępne są wyniki z analizy okresowej (m.in. publikacja główna z badania) i końcowej. Mediany obserwacji dla tych analiz wyniosły odpowiednio:

- 10,58 mies. (14,2 mies. dla OS w przypadku pacjentów cenzurowanych; data odcięcia 11.03.2019);
- 25,1 mies. (25,20 mies. w DUR+EP i 23,24 mies. w EP dla OS w przypadku pacjentów cenzurowanych; data odcięcia 27.01.2020; Imfinzi EMA Report, Paz-Ares 2019, Paz-Ares 2020, CASPIAN CSR).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności z analizy okresowej i końcowej badania CASPIAN uwzględnione w raporcie. W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego skuteczności DUR+EP vs EP.

Porównując wyniki z obu okresów należy zauważyć, że wraz ze wzrostem poziomu dojrzałości danych korzyści z leczenia durwalumabem utrzymują na stabilnym poziomie.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT).

Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019, Imfinzi EMA Report) / z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021, Imfinzi EMA Report, Paz-Ares 2020 prezentacja, CASPIAN CSR, Paz-Ares 2020): DUR+EP vs EP.

Punkt końcowy	DUR+EP (N=268)	EP (N=269)
Przeżycie całkowite (OS)		
Przeżycie całkowite (OS), HR [95%CI], p - analiza okresowa	populacja ITT 0,73 [0,59; 0,91], 0,0047 (336 zgonów łącznie - dojrzałość danych 62,6%) podgrupa chorych leczonych karboplatyną 0,70 [0,55; 0,89] podgrupa chorych leczonych cisplatyną 0,88 [0,55; 1,41]	
Przeżycie całkowite (OS), HR [95%CI], p - analiza końcowa	populacja ITT 0,75 [0,62; 0,91], 0,0032 (441 zgonów łącznie - dojrzałość danych 82,1%) podgrupa chorych leczonych karboplatyną 0,79 [0,63; 0,98] podgrupa chorych leczonych cisplatyną 0,67 [0,46; 0,97]	
Zgony, n (%) - analiza okresowa	populacja ITT 155 (58) podgrupa chorych leczonych karboplatyną 121/201 (60%) podgrupa chorych leczonych cisplatyną 34/67 (51%)	populacja ITT 181 (67) podgrupa chorych leczonych karboplatyną 145/201 (72%) podgrupa chorych leczonych cisplatyną 36/68 (53%)
Zgony, n (%) - analiza końcowa	populacja ITT 210 (78) ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	populacja ITT 231 (86) ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Mediana OS, (miesiące [95% CI]) - populacja ITT, analiza okresowa	13,0 [11,5; 14,8]	10,3 [9,3; 11,2]
Mediana OS, (miesiące [95% CI]) - populacja ITT, analiza końcowa	12,9 [11,3; 14,7]	10,5 [9,3; 11,2]
OS12, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	53,7 [47,4; 59,5]	39,8 [33,7; 45,8]
OS12, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	52,8 [46,6; 58,5]	39,3 [33,4; 45,1]
OS18, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	33,9% [26,9; 41,0]	24,7 [18,4; 31,6]
OS18, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	32,0 [26,5; 37,7]	24,8 [19,7; 30,1]
OS24, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	na	na

Punkt końcowy	DUR+EP (N=268)	EP (N=269)
OS24, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	22,2 [17,3; 27,5]	14,4 [10,3; 19,2]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)[^]		
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR [95%CI], p - analiza okresowa	populacja ITT 0,78 [0,65; 0,94], na (ze względu na projekt badania, nominalnie 0,0078)	
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR [95%CI], p - analiza końcowa	populacja ITT 0,80 [0,66; 0,96], 0,0157	
Progresja lub zgony, n (%) - analiza okresowa	populacja ITT 226 (84) podgrupa chorych leczonych karboplatiną 170/201 (85%) podgrupa chorych leczonych cisplatiną 56/67 (84%)	populacja ITT 233 (87) podgrupa chorych leczonych karboplatiną 174/201 (87%) podgrupa chorych leczonych cisplatiną 59/67 (87%)
Progresja lub zgony, n (%) - analiza końcowa	populacja ITT 234 (87) ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	populacja ITT 236 (88) ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Mediana PFS, (miesiące [95% CI]) - populacja ITT, analiza okresowa	5,1 [4,7; 6,2]	5,4 [4,8; 6,2]
Mediana PFS, (miesiące [95% CI]) - populacja ITT, analiza końcowa	5,1 [4,7; 6,2]	5,4 [4,8; 6,2]
PFS6, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	45,4% [39,3; 51,3]	45,6% [39,3; 51,7]
PFS6, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	45,4% [39,3; 51,3]	45,8% [39,5; 51,9]
PFS12, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	17,5% [13,1; 22,5]	4,7% [2,4; 8,0]
PFS12, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	17,9% [13,5; 22,8]	5,3% [2,9; 8,8]
PFS18, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	na	na
PFS18, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	13,9 [10,0; 18,4]	3,4 [1,6; 6,4]
PFS24, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	na	na
PFS24, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	11,0 [7,5; 15,2]	2,9 [1,2; 5,8]
Odpowiedź na leczenie		

Punkt końcowy	DUR+EP (N=268)	EP (N=269)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) niepotwierdzona, n (%) [*] - populacja ITT, analiza okresowa	213 (79)	189 (70)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) niepotwierdzona, n (%) [*] - populacja ITT, analiza końcowa	213 (79)	190 (71)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) potwierdzona, n (%) ^{**} - populacja ITT, analiza okresowa	182 (68)	155 (58)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) potwierdzona, n (%) ^{**} - populacja ITT, analiza końcowa	182 (68)	156 (58)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), n (%) - populacja ITT, analiza okresowa	6 (2)	2 (1)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), n (%) - populacja ITT, analiza końcowa	7 (3)	2 (1)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%) - populacja ITT, analiza okresowa	176 (66)	153 (57)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%) - populacja ITT, analiza końcowa	175 (65)	154 (57)
Choroba stabilna (SD) przez co najmniej 6 tyg., n (%) - populacja ITT, analiza okresowa	20 (7)	42 (16)
Choroba stabilna (SD) przez co najmniej 6 tyg., n (%) - populacja ITT, analiza końcowa	20 (7)	42 (16)
Progresja choroby (PD), n (%) - populacja ITT, analiza okresowa	32 (12)	31 (12)
Progresja choroby (PD), n (%) - populacja ITT, analiza końcowa	32 (12)	31 (12)

Punkt końcowy	DUR+EP (N=268)	EP (N=269)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), DUR+EP N=182/182, EP N=155/156		
Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli - populacja ITT, analiza okresowa	146 (80)	135 (87)
Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli - populacja ITT, analiza końcowa	153 (84)	138 (88)
Mediana DoR (potwierdzonej), (miesiące (IQR) [95%CI]) - populacja ITT, analiza okresowa	5,1 (3,4; 10,4) [4,9; 5,3]	5,1 (3,7; 6,8) [4,8; 5,3]
Mediana DoR (potwierdzonej), (miesiące (IQR) [95%CI]) - populacja ITT, analiza końcowa	5,1 [4,9; 5,3]	5,1 [4,8; 5,3]
ORR6, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	39,3% (32-46)	34,0% (26-42)
ORR6, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	39,3% (32-46)	34,7% (27-42)
ORR12, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	22,7% (17-29)	6,3% (3-11)
ORR12, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	23,2% (17-30)	7,3% (4-12)
ORR24, % [95%CI] - populacja ITT, analiza okresowa	na	na
ORR24, % [95%CI] - populacja ITT, analiza końcowa	13,5% (9-19)	3,9% (1-8)

Czas trwania odpowiedzi to czas od pierwszej potwierdzonej CR / PR do daty pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu w przypadku braku progresji (pacjenci, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zmarli, są cenzurowani w dniu cenzury PFS).

ORRX - odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po X miesiącach.

^ Wzorce progresji były podobne w obu grupach, chociaż u mniejszego odsetka pacjentów wystąpiły nowe zmiany chorobowe przy pierwszej progresji w ramieniu DUR+EP w porównaniu z EP (41,4% vs 47,2%), w tym zmiany w płucach (8,6% vs 15,2%). Częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN była podobna w obu ramionach (durwalumab + chemioterapia 11,6% vs chemioterapia 11,5%), pomimo dopuszczenia PCI tylko w grupie kontrolnej (data odcięcia 11.03.2019; Paz-Ares 2019 LBA89). 45 (17%) i 12 (5%) chorych leczonych D + EP i EP miało PFS \geq 12 mies. (data odcięcia 27.01.2020; Goldman 2020). Wyniki PFS uległy poprawie po zastosowaniu durwalumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP niezależnie od tego, czy pacjenci mieli przerzuty do mózgu w charakterystyce początkowej czy też nie (Chen 2020 plakat). W przypadku chorych z przerzutami do mózgu mediana PFS wyniosła 4,7 [95%CI: 4,4; 6,4] mies. w ramieniu DUR+EP i 4,5 [95%CI: 3,0; 5,9] mies. w ramieniu EP, a ryzyko zgonu było niższe w ramieniu DUR+EP (HR=0,73 [95%CI: 0,42; 1,29], wynik nieistotny statystycznie; Chen 2020 plakat - data odcięcia 11.03.2019).

* wynik z badania z daty odcięcia analizy okresowej/końcowej: OR=1,64 [95%CI: 1,11; 2,44], p=0,0137 / OR=1,61 [95%CI: 1,09; 2,40], p=0,0177; ** wynik z badania z daty odcięcia analizy okresowej/końcowej: OR=1,56 [95%CI: 1,10; 2,22], p=0,0136 / OR=1,53 [95%CI: 1,08; 2,18], p=0,0173.

Ocena wyników zgłaszanych przez pacjentów (objawów, funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia / jakości życia)

Analizy PROs miały być przeprowadzone u wszystkich randomizowanych pacjentów (tj. w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, ITT), ale pacjenci z jednego ośrodka zostali wykluczeni z tych analiz, ponieważ ich danych na temat PROs nie można było zweryfikować. W związku z powyższym przedstawiono wyniki są wynikami pochodzącymi z analizy zweryfikowanych danych. W związku z tym populacja, w której oceniano PROs, to populacja ITT pomniejszona o pacjentów z tego ośrodka (tj. o 16 chorych). Oznacza to, że przedstawione wyniki pochodzą jedynie ze zweryfikowanych danych. Odpowiada ona 261 pacjentom w ramieniu DUR+EP i 260 pacjentom w ramieniu EP (Goldman 2020).

Wyjściowe dane QLQ-C30 (tj. z charakterystyki początkowej pacjentów) były dostępne dla 245 pacjentów (94%) w każdej grupie, a wyjściowe dane QLQ-LC13 były dostępne dla 244 pacjentów (93%) w ramieniu DUR+EP i 245 pacjentów (94%) w ramieniu EP. W przypadku obu kwestionariuszy wskaźniki zgodności (ang. *compliance rates*) wyniosły >60% do 23. cyklu w ramieniu DUR+EP i do 7 cyklu w ramieniu EP. Większą ich zmienność obserwowano po progresji, ale generalnie były lepsze w ramieniu DUR+EP w porównaniu z ramieniem EP (Goldman 2020).

Wyższe wyniki dla skal objawów wskazują na większe nasilenie objawów, podczas gdy wyższe wyniki dla skal dotyczących funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia / QoL wskazują na lepsze funkcjonowanie i stan zdrowia / QoL. **W przypadku obu kwestionariuszy (QLQ-30 i QLQ-LC13) klinicznie znacząca zmiana została określona jako bezwzględna zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej o ≥ 10 punktów (pogorszenie lub poprawa; Goldman 2020, Osoba 1998).**

Porównując wyniki z obu okresów należy zauważyć, że są one stabilne.

Tab. 22. Wyniki dotyczące PROs w badaniu CASPIAN (populacja ITT) z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Goldman 2020) oraz z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR): DUR+EP vs EP - czas do pogorszenia objawów, funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia / jakości życia w poszczególnych podskalach, n (%).

Domeny kwestionariuszy oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 i LC13	DUR+EP (N=261), mediana	EP (N=260), mediana	HR [95%CI], p
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30			
Ogólny stan zdrowia - analiza okresowa	8,4	7,2	0,81 [0,626; 1,054], 0,1166
Ogólny stan zdrowia - analiza końcowa	■	■	■

Domeny kwestionariuszy oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 i LC13	DUR+EP (N=261), mediana	EP (N=260), mediana	HR [95%CI], p
Funkcje poznawcze - analiza okresowa	8,4	6,0	0,61 [0,472; 0,776], <0,0001
Funkcje poznawcze - analiza końcowa	■	■	■
Funkcje emocjonalne - analiza okresowa	12,9	7,3	0,61 [0,464; 0,800], 0,0003
Funkcje emocjonalne - analiza końcowa	■	■	■
Funkcje fizyczne - analiza okresowa	8,5	6,5	0,75 [0,581; 0,970], 0,0276
Funkcje fizyczne - analiza końcowa	■	■	■
Funkcje roli - analiza okresowa	7,4	5,9	0,71 [0,550; 0,904], 0,0059
Funkcje roli - analiza końcowa	■	■	■
Funkcje społeczne - analiza okresowa	7,6	6,2	0,70 [0,549; 0,897], 0,0048
Funkcje społeczne - analiza końcowa	■	■	■
Utrata apetytu - analiza okresowa	8,3	6,6	0,70 [0,542; 0,899], 0,0054
Utrata apetytu - analiza końcowa	■	■	■
Zaparcia - analiza okresowa	11,1	7,3	0,65 [0,499; 0,855], 0,0018
Zaparcia - analiza końcowa	■	■	■
Biegunka - analiza okresowa	14,6	7,7	0,59 [0,442; 0,774], 0,0002
Biegunka - analiza końcowa	■	■	■
Duszność - analiza okresowa	9,0	7,4	0,75 [0,574; 0,989], 0,0406

Domeny kwestionariuszy oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 i LC13	DUR+EP (N=261), mediana	EP (N=260), mediana	HR [95%CI], p
Duszność - analiza końcowa	■	■	■
Zmęczenie - analiza okresowa	5,5	4,3	0,82 [0,653; 1,027], 0,0835
Zmęczenie - analiza końcowa	■	■	■
Nudności i wymioty - analiza okresowa	8,4	6,6	0,80 [0,626; 1,027], 0,0809
Nudności i wymioty - analiza końcowa	■	■	■
Ból - analiza okresowa	7,8	6,7	0,79 [0,615; 1,021], 0,0718
Ból - analiza końcowa	■	■	■
Bezsenna noc - analiza okresowa	8,6	7,3	0,75 [0,568; 0,980], 0,0349
Bezsenna noc - analiza końcowa	■	■	■
Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13			
Kaszel - analiza okresowa	9,3	7,7	0,78 [0,600; 1,026], 0,0747
Kaszel - analiza końcowa	■	■	■
Duszność - analiza okresowa	6,5	5,5	0,79 [0,625; 1,006], 0,0578
Duszność - analiza końcowa	■	■	■
Krwiotłucie - analiza okresowa	18,3	10,5	0,64 [0,469; 0,876], 0,0049
Krwiotłucie - analiza końcowa	■	■	■
Ból ramion/barku - analiza okresowa	9,9	7,5	0,70 [0,535; 0,915], 0,0088
Ból ramion/barku - analiza końcowa	■	■	■
Ból klatki piersiowej - analiza okresowa	10,6	7,8	0,76 [0,575; 0,996], 0,0464

Domeny kwestionariuszy oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 i LC13	DUR+EP (N=261), mediana	EP (N=260), mediana	HR [95%CI], p
Ból klatki piersiowej - analiza końcowa	■	■	■
Inny ból - analiza okresowa	7,8	6,4	0,72 [0,558; 0,923], 0,0096
Inny ból - analiza końcowa	■	■	■

Tab. 23. Wyniki dotyczące PROs w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Goldman 2020, Imfinzi EMA Report) oraz z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR): DUR+EP vs EP - analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub 12 miesięcy w określonych wcześniej kluczowych objawach związanych z chorobą, n (%).

Objawy	DUR+EP (N=261), skorygowana różnica (SE)	EP (N=260), skorygowana różnica (SE)	DUR vs EP, Δ [99%CI], p
Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13			
Kaszel - analiza okresowa	-17,1 (1,71)	-17,1 (2,10)	0,00 [-5,25; 5,29], 0,992
Kaszel - analiza końcowa	■	■	■
Duszność - analiza okresowa	-8,6 (1,44)	-8,0 (1,64)	-0,5 [-4,38; 3,29], 0,714
Duszność - analiza końcowa	■	■	■
Ból klatki piersiowej - analiza okresowa	-8,1 (1,59)	-9,4 (1,85)	1,3 [-3,20; 5,71], 0,465
Ból klatki piersiowej - analiza końcowa	■	■	■
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30			
Zmęczenie - analiza okresowa	-7,4 (1,64)	-5,6 (1,87)	-1,9 [-6,28; 2,51], 0,268

Objawy	DUR+EP (N=261), skorygowana różnica (SE)	EP (N=260), skorygowana różnica (SE)	DUR vs EP, Δ [99%CI], p
Zmęczenie - analiza końcowa	██████████	██████████	██████████
Utrata apetytu - analiza okresowa	-12,7 (1,65)	-8,2 (1,94)	-4,5 [-9,04; -0,04], 0,009
Utrata apetytu - analiza końcowa	██████████	██████████	██████████

MMRM - model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model for repeated measures*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

5.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

5.1.1.1 Analiza okresowa

Analizę okresową przeżycia całkowitego zaplanowano na moment wystąpienia ok. 318 zgonów łącznie w grupach DUR+EP i EP oraz grupach DUR+TRE+EP i EP (dojrzałość danych 60%). Do daty odcięcia analizy okresowej (11.03.2019) raportowano 336 zgonów łącznie w grupach DUR+EP i EP (nie analizowano DUR+TRE+EP; dojrzałość danych 62,6%).

Zgodnie z wynikami analizy okresowej OS odsetek zgonów był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP vs EP (58% vs 67%): OR=0,67 [95%CI: 0,47; 0,95], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,18; -0,01], p=0,02, NNT_{10,6 mies.}=11 [95%CI: 6; 77].

Zgodnie z wynikami analizy okresowej durwalumab (w skojarzeniu z EP) istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite (tj. czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) w porównaniu z EP – zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 27% (HR=0,73 [95%CI: 0,59; 0,91], p=0,0047, patrz Ryc 8).

Mediana przeżycia całkowitego w analizowanym horyzoncie czasowym (mediana obserwacji 10,6 mies., 14,2 mies. w przypadku pacjentów cenzurowanych) w ramieniu durwalumabu + EP wyniosła 13,0 [95%CI: 11,5; 14,8] mies. a w ramieniu EP 10,3 [95%CI: 9,3; 11,2] mies.

Korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu durwalumabu + EP vs ramię EP obserwowano również we wcześniej określonych podgrupach pacjentów, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych (patrz Ryc 9) oraz we wcześniej określonej analizie wrażliwości wpływu dodatkowych zmiennych towarzyszących na oszacowanie HR (Paz-Ares 2019).

Odsetki pacjentów, którzy przeżyli 12 i 18 mies. od randomizacji (przeżycie roczne i półtoraroczne) były istotnie statystycznie większe w ramieniu DUR+EP vs EP (54% vs 40% i 34% vs 25%):

- OR=1,76 [95%CI: 1,25; 2,48], p=0,001, RD=0,14 [95%CI: 0,06; 0,22], p=0,001, NNT_{10,6 mies.}=8 [95%CI: 5; 18] oraz

- OR=1,58 [95%CI: 1,09; 2,30], p=0,02, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17], p=0,02, NNT_{10,6 mies.}=11 [95%CI: 6; 57].

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne i półtoraroczne.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
OS12	144 (54%)/107 (40%)	268/269	1,76 [1,25; 2,48]	0,001	0,14 [0,06; 0,22]	0,001	8 [5; 18]
OS18	91 (34%)/66 (25%)	268/269	1,58 [1,09; 2,30]	0,02	0,09 [0,02; 0,17]	0,02	11 [6; 57]

OS12 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. od randomizacji (przeżycie roczne); OS18 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli 18 mies. od randomizacji (przeżycie półtoraroczne).

Wyniki w podgrupach chorych leczonych karboplatiną i cisplatyną

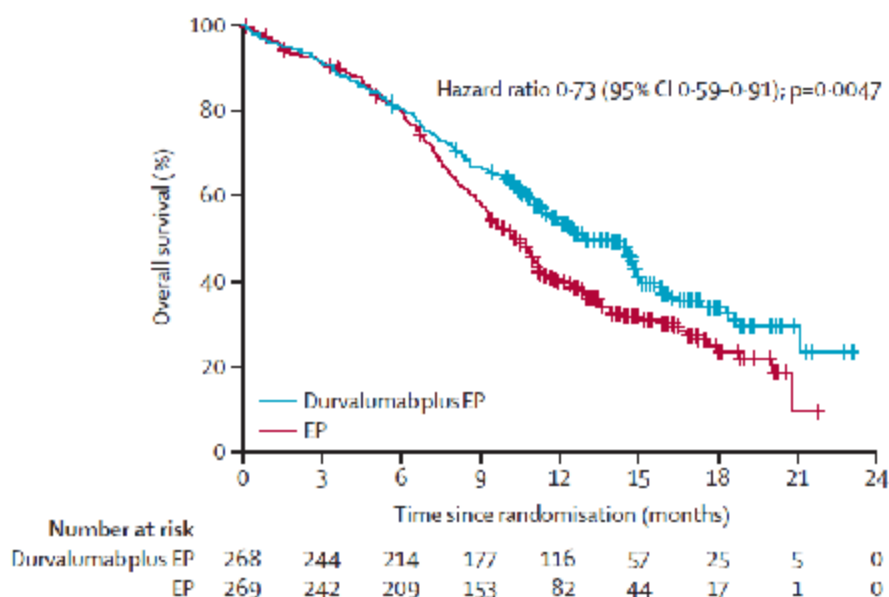
Zgodnie z wynikami analizy okresowej OS odsetek zgonów w podgrupie chorych leczonych karboplatiną był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR + chemioterapia vs chemioterapia (60% vs 72%): OR=0,58 [95%CI: 0,38; 0,89], p=0,01, RD=-0,12 [95%CI: -0,21; -0,03], p=0,01, NNT_{10,6 mies.}=9 [95%CI: 5; 37]. W podgrupie chorych leczonych karboplatiną stosowanie durwolumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu aż o 30% (HR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,89]).

Zgodnie z wynikami analizy okresowej OS odsetek zgonów w podgrupie chorych leczonych cisplatyną był zbliżony w ramionach DUR + chemioterapia i sama chemioterapia (51% vs 53%): OR=0,92 [95%CI: 0,47; 1,80], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,19; 0,15], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na. W podgrupie chorych leczonych cisplatyną ryzyko zgonu było zbliżone w ramionach DUR + chemioterapia i sama chemioterapia (HR=0,88 [95%CI: 0,55; 1,41]). Należy jednak pamiętać, że podgrupa ta miała małą liczebność chorych, co mogło wpłynąć na brak istotności wyniku. Ponadto wyniki analizy końcowej (rozdział 5.1.1.2) wskazały już na istotność statystyczną ryzyka zgonu na korzyść DUR+EP.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie całkowite (OS).

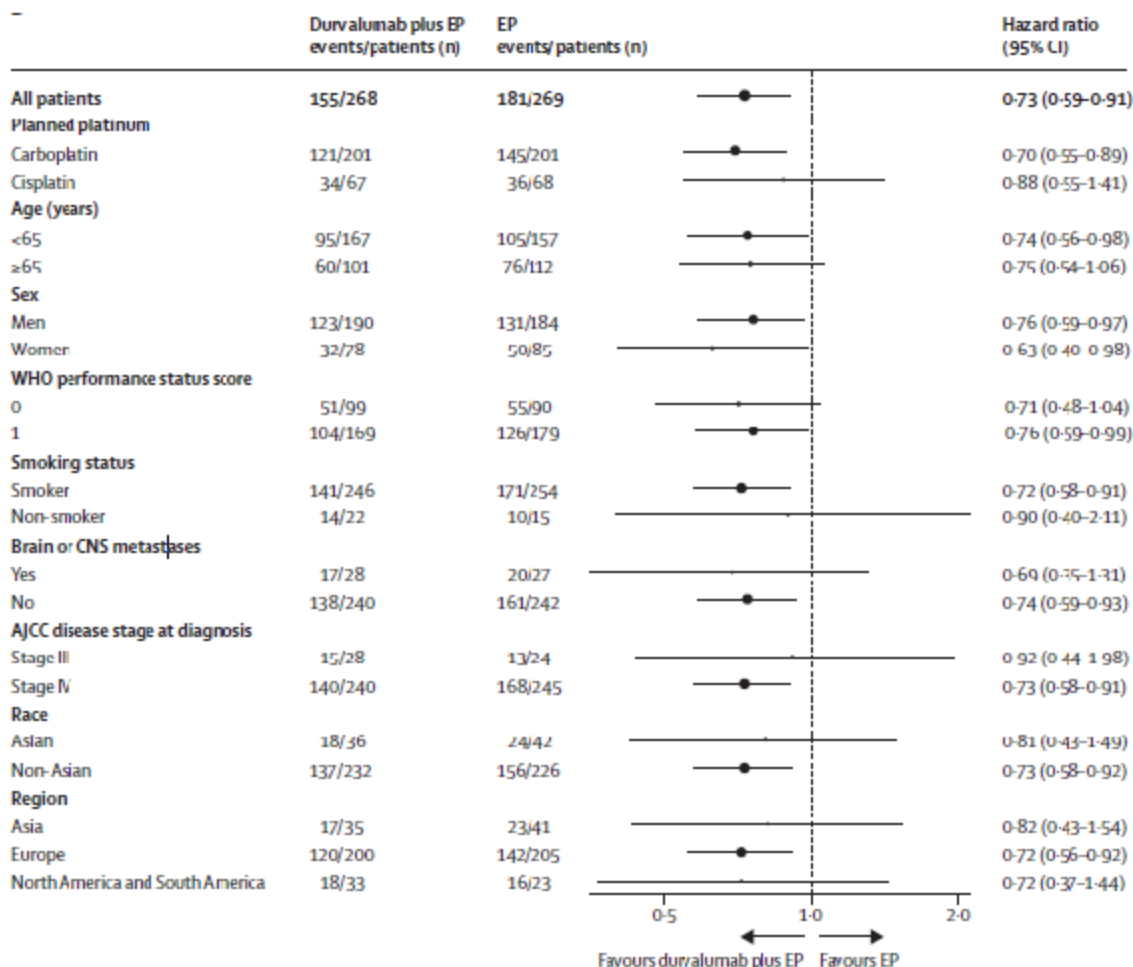
Populacja	Ni/Nk	DUR+EP, mies., mediana [95% CI]	EP, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Cała populacja (ITT)	268/269	13,0 [11,5; 14,8]	10,3 [9,3; 11,2]	0,73 [0,59; 0,91]	0,0047
Chorzy leczeni karboplatiną	201/201	bd	Bd	0,70 [0,55; 0,89]	bd
Chorzy leczeni cisplatyną	67/68	bd	Bd	0,88 [0,55; 1,41]	bd

Ryc 8. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CASPIAN (analiza okresowa) - wykres Kaplana Meiera (Paz-Ares 2019).



Źródło: Paz-Ares 2019.

Ryc 9. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach w badaniu CASPIAN (analiza okresowa, Paz-Ares 2019).



Źródło: Paz-Ares 2019.

Należy podkreślić, że badanie CASPIAN nie było zaprojektowane, żeby wykazać istotne statystycznie różnice w podgrupach oraz pomiędzy podgrupami. Analiza przeżycia całkowitego dla predefiniowanych podgrup dotyczyła:

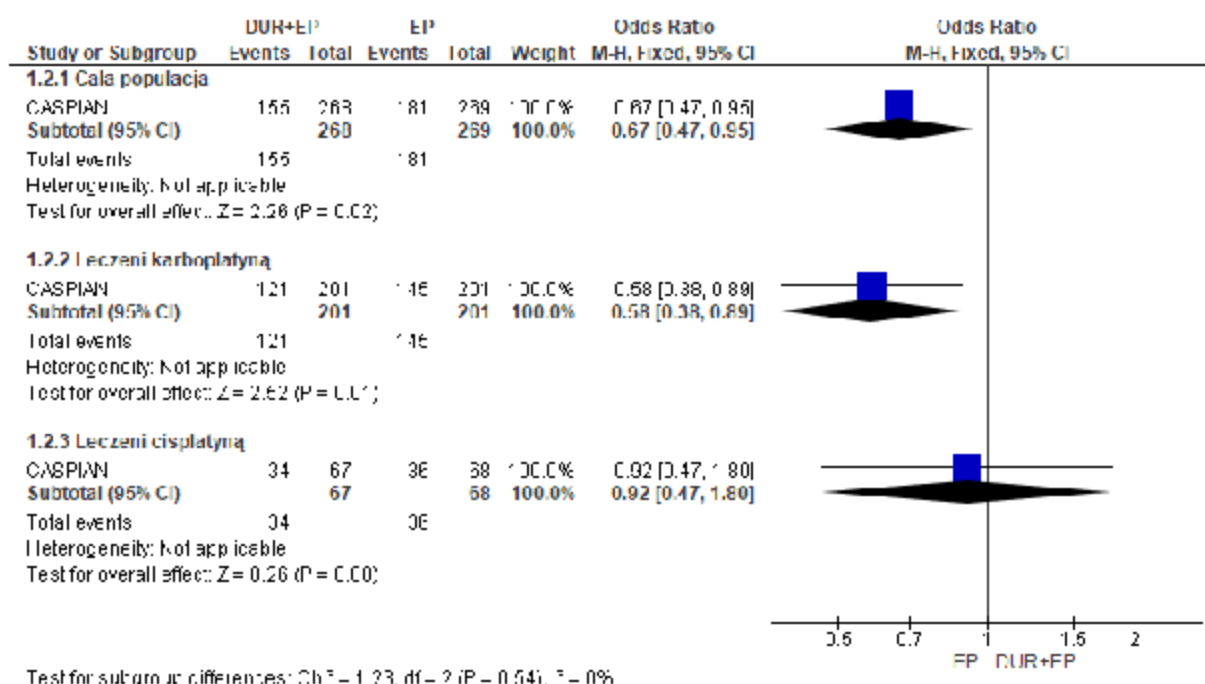
- planowanej platyny (karboplatyna vs cisplatyna),
- wieku (<65 lat vs ≥65 lat),
- płci (kobiety vs mężczyźni),
- stanu sprawności wg WHO (0 vs 1),
- statusu palenia (palacz vs niepalący),
- przerzutów do mózgu lub OUN (tak vs nie),
- stadium choroby w momencie rozpoznania (stadium III vs IV),
- rasy (Azjaci vs nie-Azjaci) oraz
- regionu (Azja a Europa vs Ameryka Północna i Południowa).

Są to grupy odzwierciedlające początkową charakterystykę chorych, niektóre z nich są mało liczne (nawet jedynie ok. 20 chorych). Korzyści dotyczące przeżycia całkowitego podczas stosowania durwalumabu w skojarzeniu z platyną i etopozydem były konsekwentnie obserwowane we wcześniej określonych podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych (wymienionych powyżej) - wyniki wszystkich współczynników HR znajdują się po lewej stronie wykresu wskazując na przewagę durwalumabu. Szeroki przedział ufności dla niektórych podgrup wynika ze stosunkowo niewielkich liczebności podgrup (np. tylko 6-8% chorych z analizowanych ramion nie było palaczami). Podsumowując, **analiza przeżycia całkowitego w zdefiniowanych podgrupach (przedstawiona na powyższym wykresie) miała na celu ustalenie spójności efektu leczenia (Paz-Ares 2019), a nie wykrycie istotnych statystycznie różnic (badania są skierowane na wykrycie różnic w odpowiednio dużej liczbie populacji ITT a nie w podgrupach).**

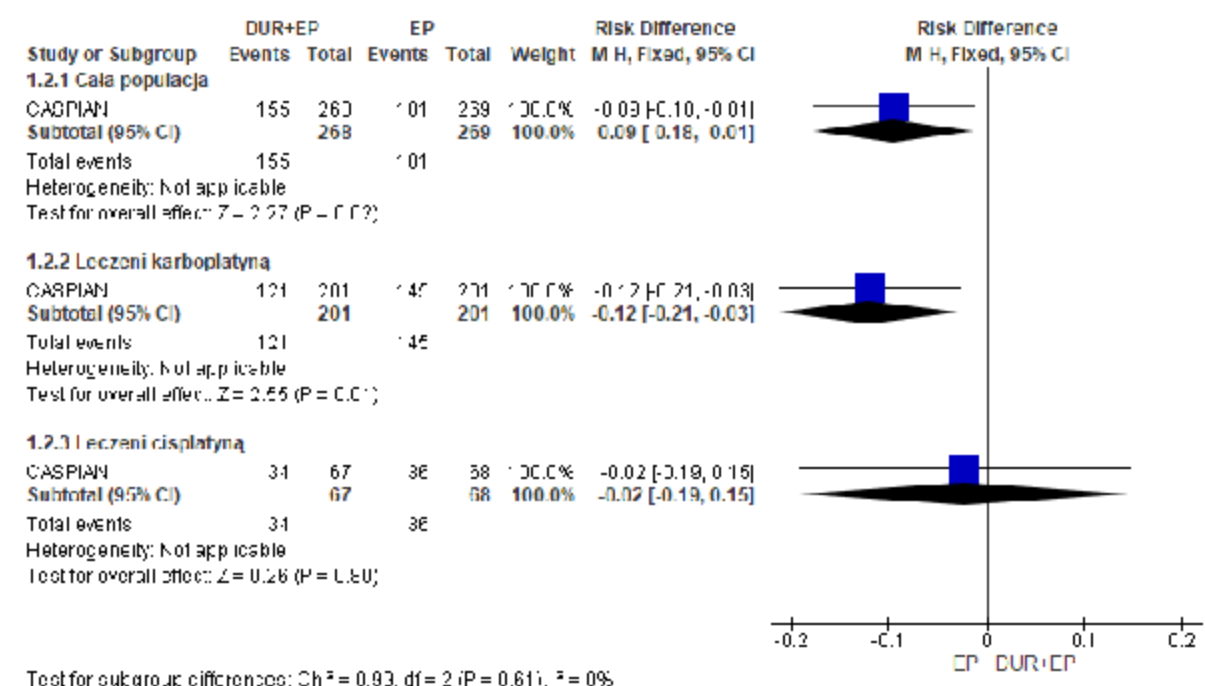
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zgony.

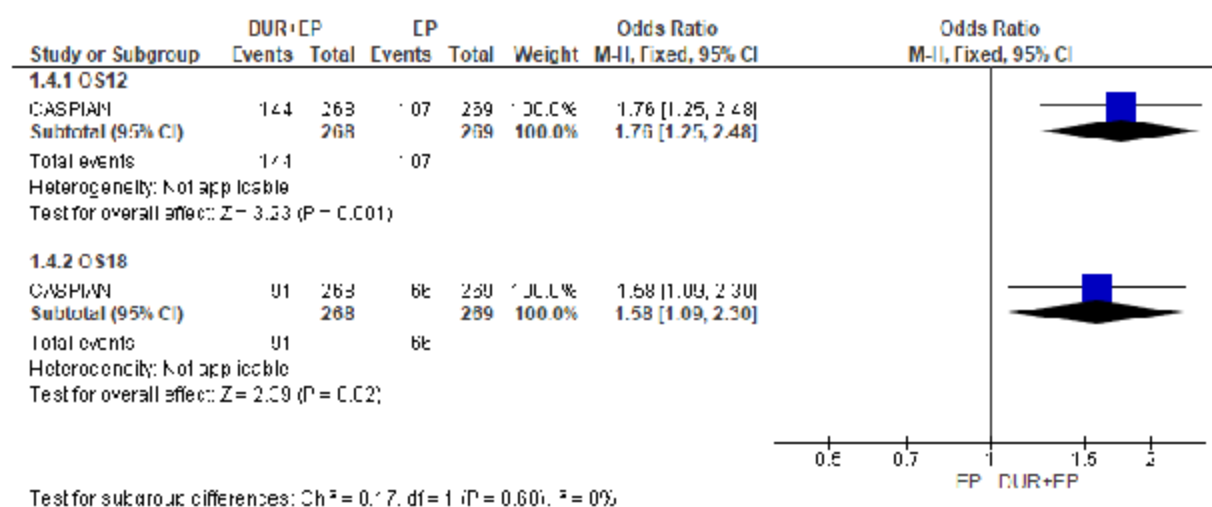
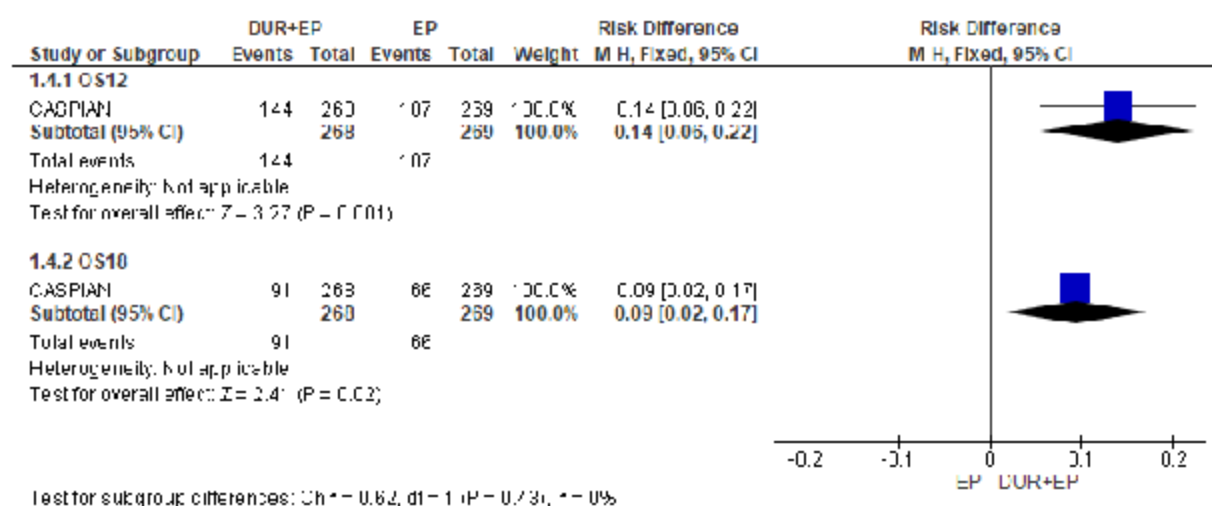
Populacja	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Cała populacja (ITT)	155 (58)/ 181 (67)	268/ 269	0,67 [0,47; 0,95]	0,02	-0,09 [-0,18; -0,01]	0,02	11 [6; 77]
Chorzy leczeni karboplatyną	121 (60%)/ 145 (72%)	201/ 201	0,58 [0,38; 0,89]	0,01	-0,12 [-0,21; -0,03]	0,01	9 [5; 37]
Chorzy leczeni cisplatyną	34 (51%)/ 36 (53%)	67/ 68	0,92 [0,47; 1,80]	ns	-0,02 [-0,19; 0,15]	ns	na

Ryc 10. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zgony (OR).



Ryc 11. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zgony (RD).



Ryc 12. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne i półroczne (OR).**Ryc 13. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne i półroczne (RD).**

5.1.1.2 Analiza końcowa

Analizę końcową przeżycia całkowitego zaplanowano na moment wystąpienia ok. 425 zgonów łącznie w grupach DUR+EP i EP oraz grupach DUR+TRE+EP i EP (dojrzałość danych 80%). Do daty odcięcia analizy końcowej (27.01.2020) raportowano 441 zgonów łącznie w grupach DUR+EP i EP (nie analizowano DUR+TRE+EP; dojrzałość danych 82,1%).

Zgodnie z wynikami analizy końcowej OS odsetek zgonów był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP vs EP (78% vs 86%): OR=0,60 [95%CI: 0,38; 0,93], p=0,02, RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,01], p=0,02, NNT_{25,1mies.}=14 [95%CI: 8; 95].

Zgodnie z wynikami analizy końcowej durwalumab (w skojarzeniu z EP) istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite (tj. czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) w porównaniu z EP – zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 25% (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,91], p=0,0032, patrz Ryc 18).

Mediana przeżycia całkowitego w analizowanym horyzoncie czasowym (mediana obserwacji 25,1 mies., 25,20 mies. w DUR+EP i 23,24 mies. w EP dla OS w przypadku pacjentów cenzurowanych) w ramieniu durwalumabu + EP wyniosła 12,9 [95%CI: 11,3; 14,7] mies. a w ramieniu EP 10,5 [95%CI: 9,3; 11,2] mies.

Korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu durwalumabu + EP vs ramię EP były konsekwentnie obserwowane również we wcześniej określonych podgrupach pacjentów, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych (patrz Ryc 15; CASPIAN CSR, Paz-Ares 2020 prezentacja), tj.:

- planowanej platyny (karboplatyna vs cisplatyna),
- wieku (<65 lat vs ≥65 lat),
- płci (kobiety vs mężczyźni),
- stanu sprawności wg WHO (0 vs 1),
- statusu palenia (palacz vs niepalący),
- przerzutów do mózgu lub OUN (tak vs nie),
- stadium choroby w momencie rozpoznania (stadium III vs IV),
- rasy (Azjaci vs nie-Azjaci)
- oraz regionu (Azja a Europa vs Ameryka Północna i Południowa).

Odsetki pacjentów, którzy przeżyli 12 i 24 mies. od randomizacji (przeżycie roczne i dwuletnie) były istotnie statystycznie większe w ramieniu DUR+EP vs EP (53% vs 39% i 22% vs 14%): OR=1,73 [95%CI: 1,23; 2,44], p=0,002, RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,001, NNT_{25,1 mies.}=8 [95%CI: 5; 20] oraz OR=1,66 [95%CI: 1,07; 2,60], p=0,03, RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,14], p=0,02, NNT_{25,1 mies.}=14 [95%CI: 8; 99].

Przeżycie półtoraroczne (tj. po 18 mies.) było zbliżone w obu analizowanych ramionach (32% vs 25%): OR=1,42 [95%CI: 0,98; 2,08], p=0,07, RD=0,07 [95%CI: -0,00; 0,15], p=0,06, NNT_{25,1 mies.}=na.

Podsumowując, w analizie końcowej leczenie DUR+EP nadal wykazywało poprawę w odniesieniu OS w porównaniu z samym EP, ponadto wyniki analizy końcowej były spójne z tymi z analizy okresowej (patrz rozdz. 5.1.1.1).

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne, półtoraroczne i dwuletnie.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
OS12	142 (53%)/106 (39%)	268/269	1,73 [1,23; 2,44]	0,002	0,14 [0,05; 0,22]	0,001	8 [5; 20]
OS18	86 (32%)/67 (25%)	268/269	1,42 [0,98; 2,08]	0,07	0,07 [-0,00; 0,15]	0,06	na
OS24	59 (22%)/39 (14%)	268/269	1,66 [1,07; 2,60]	0,03	0,08 [0,01; 0,14]	0,02	14 [8; 99]

OS12 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. od randomizacji (przeżycie roczne); OS18 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli 18 mies. od randomizacji (przeżycie półtoraroczne); OS24 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 mies. od randomizacji (przeżycie dwuletnie).

Wyniki w podgrupach chorych leczonych karboplatiną i cisplatyną

Zgodnie z wynikami analizy końcowej OS [REDACTED]

[REDACTED]. W podgrupie chorych leczonych karboplatiną stosowanie durwalumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu o 21% (HR=0,79 [95%CI: 0,63; 0,98]).

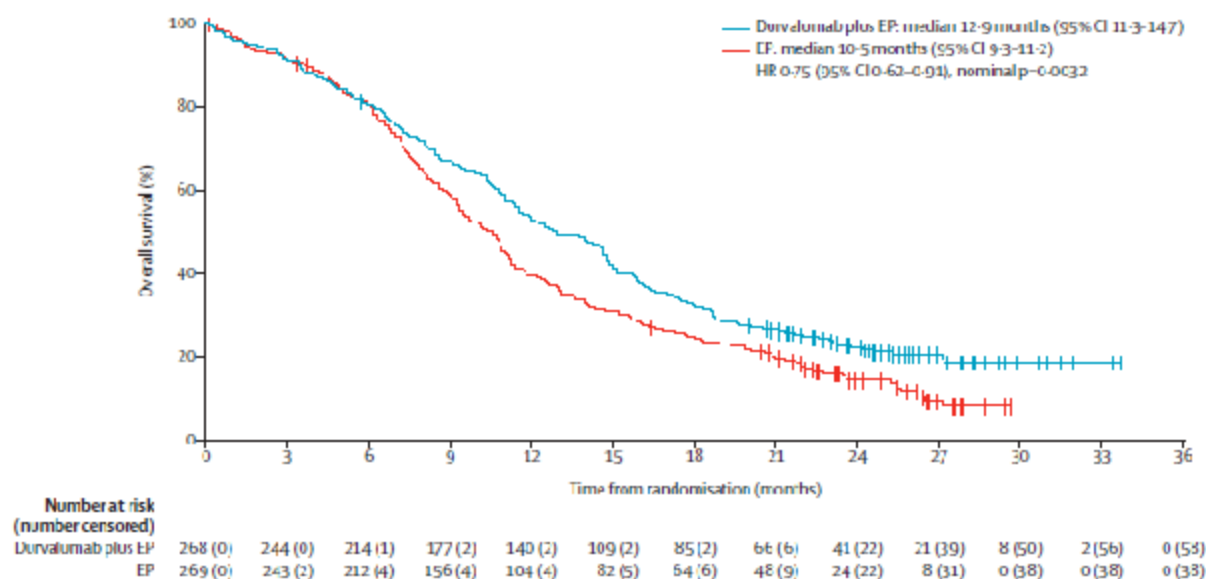
Zgodnie z wynikami analizy końcowej OS [REDACTED]

[REDACTED]. W podgrupie chorych leczonych cisplatyną stosowanie durwalumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu o 33% (HR=0,67 [95%CI: 0,46; 0,97]).

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie całkowite (OS).

Populacja	Ni/Nk	DUR+EP, mies., mediana [95% CI]	EP, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Cała populacja (ITT)	268/269	12,9 [11,3; 14,7]	10,5 [9,3; 11,2]	0,75 [0,62; 0,91]	0,0032
Chorzy leczeni karboplatiną	201/201	bd	Bd	0,79 [0,63; 0,98]	bd
Chorzy leczeni cisplatyną	67/68	bd	Bd	0,67 [0,46; 0,97]	bd

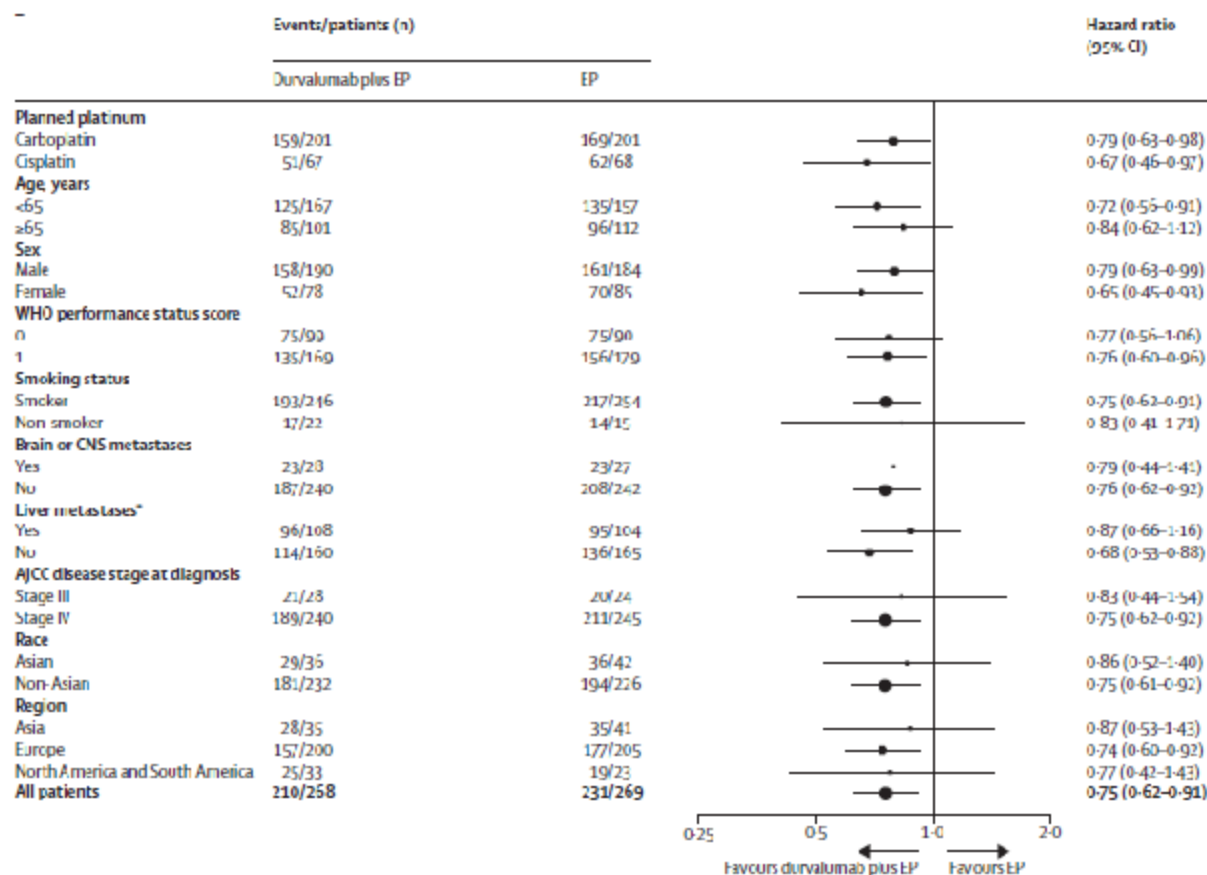
Ryc 14. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - wykres Kaplana Meiera (Goldman 2021).



Źródło: Goldman 2021.

Po 24 miesiącach żyło nadal 22,2% pacjentów leczonych IMFINZI + EP w porównaniu z 14,4% pacjentów leczonych samym EP. Pomimo iż więcej wczesnego cenzurowania miało miejsce w grupie platyny z etopozydem niż w grupie durwalumabu z platyną i etopozydem, liczba pacjentów cenzurowanych była niewielka i uważa się, że nie wpłynęła ona na ogólne wnioski (Paz-Ares 2019). Ponadto planowana jest analiza OS po 36 miesiącach i potencjalnie później, aby wykazać długoterminowe korzyści dla OS.

Ryc 15. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach w badaniu CASPIAN (analiza końcowa, Goldman 2021).



Źródło: Goldman 2021.

Należy podkreślić, że badanie CASPIAN nie było zaprojektowane, żeby wykazać istotne statystycznie różnice w podgrupach oraz pomiędzy podgrupami. Analiza przeżycia całkowitego dla predefiniowanych podgrup dotyczyła:

- planowanej platyny (karboplatyna vs cisplatyna),
- wieku (<65 lat vs ≥65 lat),
- płci (kobiety vs mężczyźni),
- stanu sprawności wg WHO (0 vs 1),
- statusu palenia (palacz vs niepalący),
- przerzutów do mózgu lub OUN (tak vs nie),
- stadium choroby w momencie rozpoznania (stadium III vs IV),
- rasy (Azjaci vs nie-Azjaci) oraz
- regionu (Azja a Europa vs Ameryka Północna i Południowa).

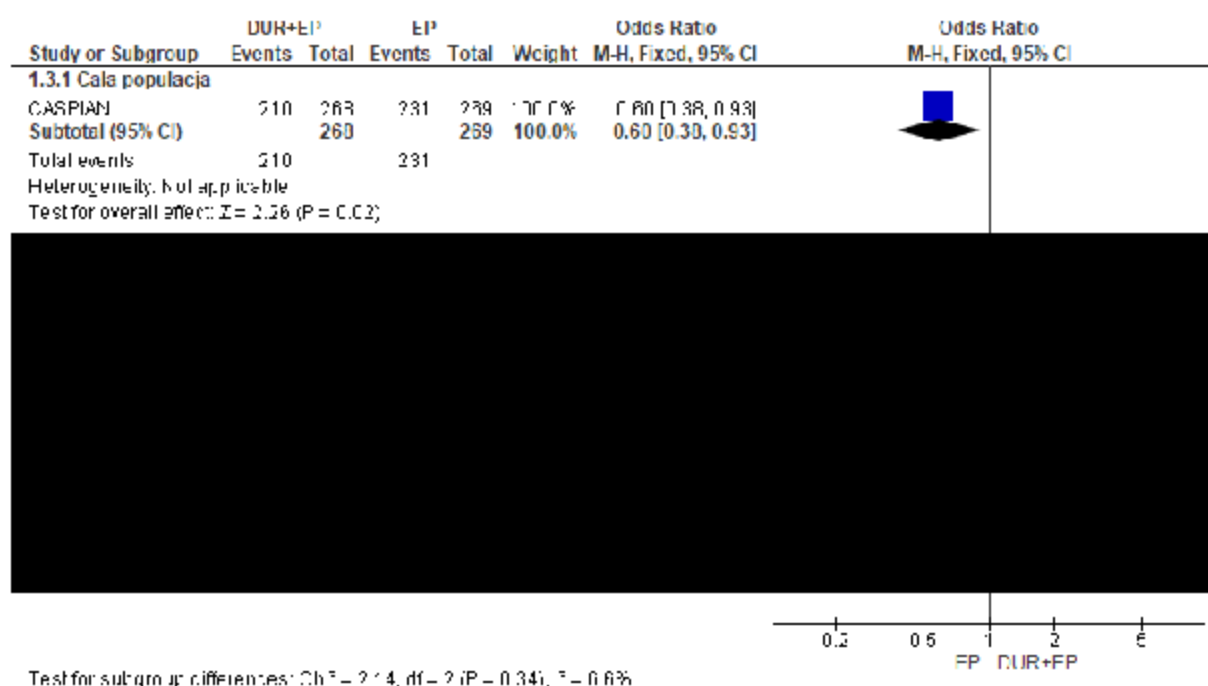
Są to grupy odzwierciedlające początkową charakterystykę chorych, niektóre z nich są mało liczne (nawet jedynie ok. 20 chorych). Korzyści dotyczące przeżycia całkowitego podczas stosowania durwalumabu w skojarzeniu z platyną i etopozydem były konsekwentnie obserwowane we wcześniej określonych podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych (wymienionych powyżej) - wyniki wszystkich współczynników HR znajdują się po lewej stronie wykresu wskazując na przewagę durwalumabu. Szeroki przedział ufności dla niektórych podgrup wynika ze stosunkowo niewielkich liczebności podgrup (np. tylko 6-8%

chorych z analizowanych ramion nie było palaczami). Podsumowując, **analiza przeżycia całkowitego w zdefiniowanych podgrupach (przedstawiona na powyższym wykresie) miała na celu ustalenie spójności efektu leczenia (Paz-Ares 2019), a nie wykrycie istotnych statystycznie różnic (badania są skierowane na wykrycie różnic w odpowiednio dużej liczbie populacji ITT a nie w podgrupach).**

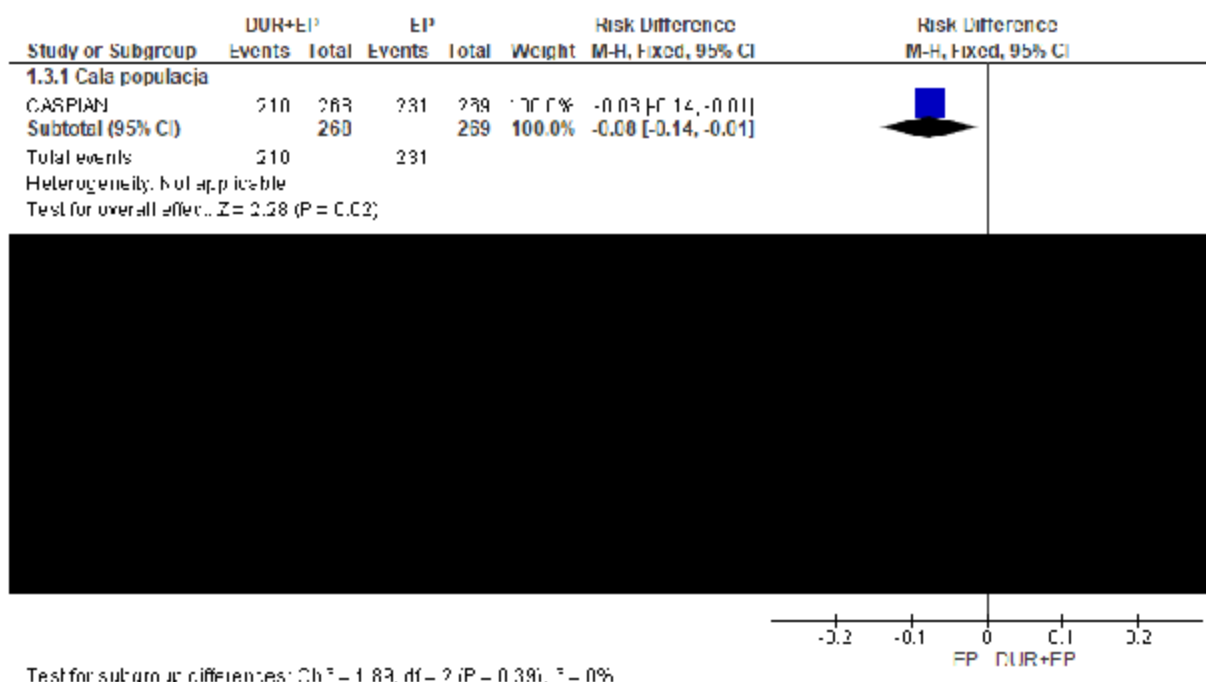
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zgony.

Populacja	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Cała populacja (ITT)	210 (78)/ 231 (86)	268/ 269	0,60 [0,38; 0,93]	0,02	-0,08 [-0,14; -0,01]	0,02	14 [8; 95]

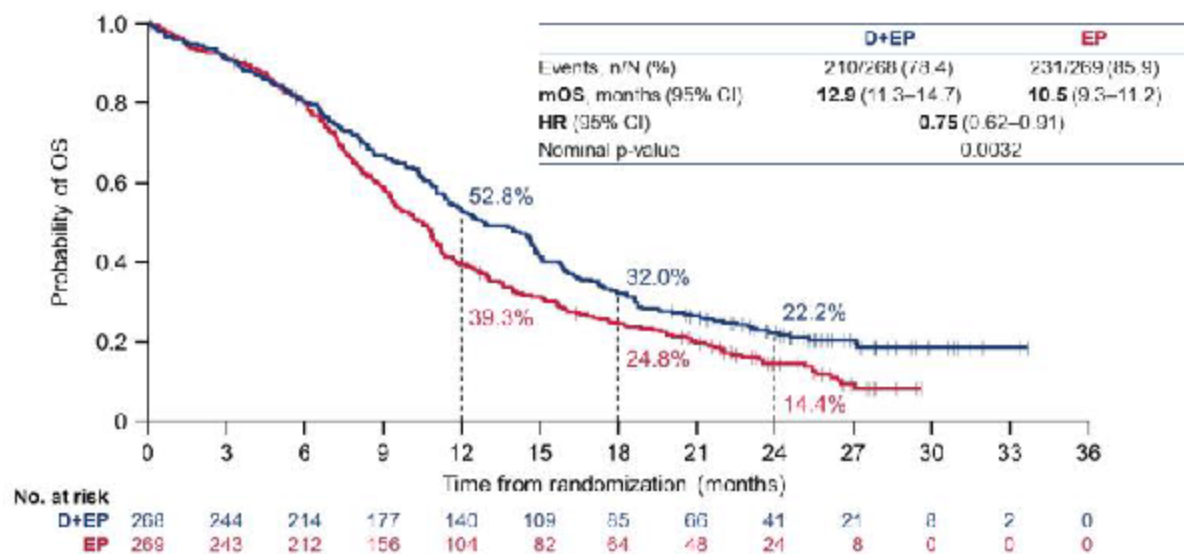
Ryc 16. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zgony (OR).



Ryc 17. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zgony (RD).

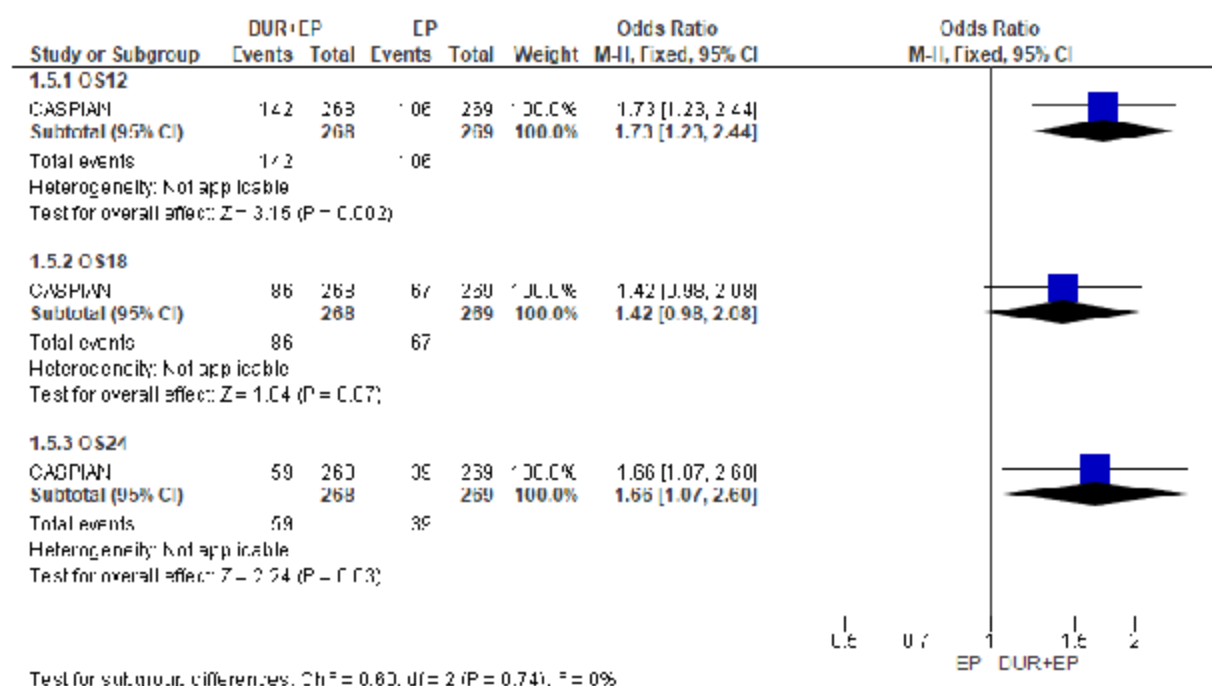


Ryc 18. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - przeżycie roczne, półtoraroczne i dwuletnie (Paz-Ares 2020 prezentacja).

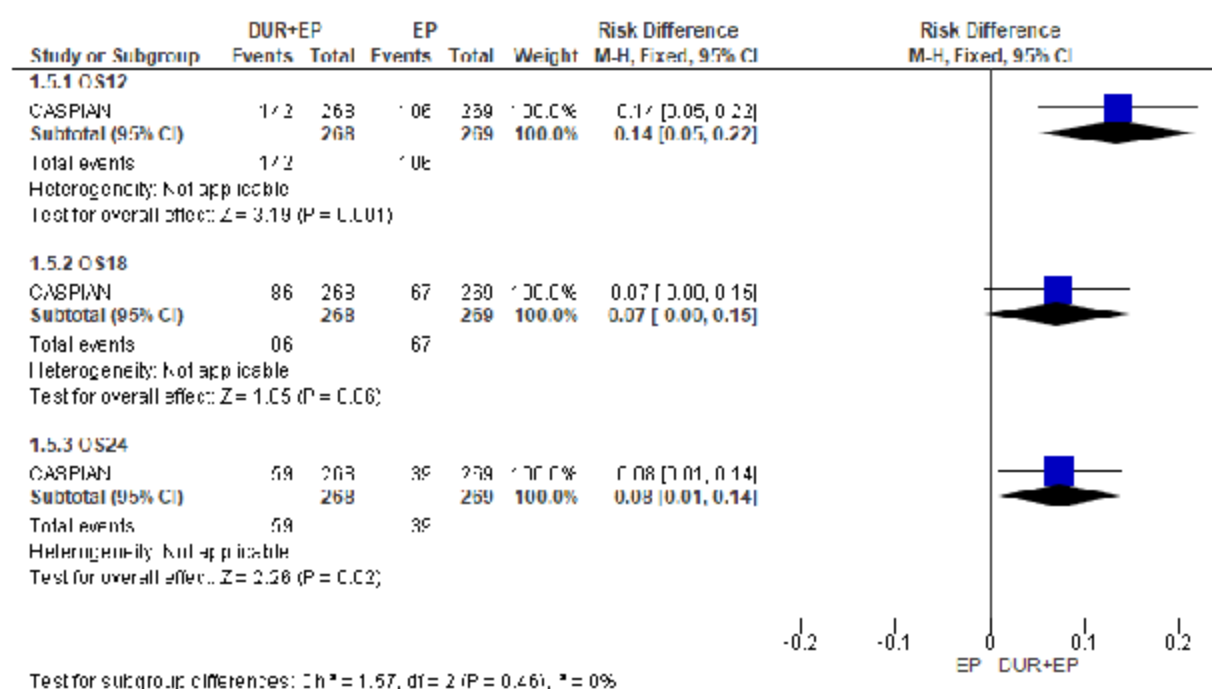


Źródło: Paz-Ares 2020 prezentacja.

Ryc 19. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne, półroczne i dwuletnie (OR).



Ryc 20. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne, półroczne i dwuletnie (RD).



Uzyskane w badaniu CASPIAN wyniki dotyczące wpływu terapii DUR+EP na wydłużenie przeżycia całkowitego w ES-DRP względem EP należy interpretować w kontekście trudności w leczeniu tej choroby, jej cech biologicznych (szybka proliferacja, szybkie przerzutowanie), braku dostępu do celowanego leczenia (o d kilkadziesiąt lat nie było żadnej zarejestrowanej terapii celowanej w DRP) oraz gorszego rokowania względem

NDRP: Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy (Raport DRP 2020), co jest zgodne z medianą OS w ramieniu EP badania CASPIAN. **Mediana OS w ramieniu DUR+EP na poziomie 12,9 mies. stanowi więc wydłużenie mediany z ramienia EP o ok. 23%, tj. prawie o jedną czwartą – jest to wynik istotny statystycznie.** Wynik badania CASPIAN wskazuje na 25% zmniejszenie ryzyka zgonu w ramieniu DUR+EP vs EP (HR=0,75, wynik istotny statystycznie). Korzyści ze stosowania durwalumabu w odniesieniu do OS utrzymują się w czasie – po 2 latach istotnie statystycznie więcej chorych żyło w ramieniu DUR+EP vs EP (22% vs 14%). Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że korzyści ze stosowania DUR+EP vs EP w odniesieniu do OS uzyskano pomimo faktu, że w grupie kontrolnej było dozwolone PCI i nawet o 2 kursy chemioterapii więcej.

5.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu CASPIAN, aby kontrolować błąd typu I na poziomie 5% (dwustronny), zastosowano hierarchiczną procedurę wielokrotnego testowania ze strategią *gatekeeping* dla pierwszorzędowego PK, tj. OS, i głównego drugorzędowego PK - PFS. Do OS dla DUR+EP vs EP przypisano $\alpha=4\%$, a dla DUR+TRE+EP vs EP $\alpha=1\%$. Przeżycie wolne od progresji zostało uwzględnione w hierarchii testowania poniżej OS. Istotność statystyczną różnicy w PFS między ramieniem badanym a kontrolnym należało poddać formalnej ocenie jedynie wtedy, gdy obie podstawowe analizy przeżycia całkowitego były istotne (procedura wielokrotnego testowania). W związku z brakiem istotnych statystycznie wyników OS dla DUR+TRE+EP vs EP w analizie okresowej oraz brakiem istotności porównania OS w ramionach DUR+TRE+EP i EP w analizie końcowej (wynik na granicy istotności statystycznej) **PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej – nie należy rozpatrywać PFS w kwestii istotności.** Ponadto należy zauważyć, że w ramieniu kontrolnym dozwolone było: więcej cykli chemioterapii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi, patrz rozdz. 4.2.4.1) i PCI. Badanie CASPIAN nie było skonstruowane po to, żeby wykazać różnice w PFS (pierwszorzędowym punktem końcowym było OS, nie PFS, a liczebność próby dobrano tak, aby wykazać z odpowiednią mocą statystyczną założoną różnicę w OS, nie PFS), tylko odzwierciedlało możliwe najdokładniej wytyczne kliniczne, a co więcej - dozwolone było więcej cykli chemioterapii oraz stosowanie PCI w ramieniu kontrolnym zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

5.1.2.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019) odsetek progresji lub zgonów był zbliżony w ramieniu DUR+EP i ramieniu EP (84% vs 87%): OR=0,83 [95%CI: 0,51; 1,35], $p=0,02$, RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,04], $p=ns$, $NNT_{10,6\text{ mies.}}=na$.

Zgodnie z wynikami analizy okresowej durwalumab (w skojarzeniu z EP) w porównaniu z EP związany był z niższym ryzykiem progresji lub zgonu o 22% (HR=0,78 [95%CI: 0,65; 0,94], p wyniosło nominalnie 0,0078 - ze względu na projekt badania PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej; patrz Ryc 21).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w analizowanym horyzoncie czasowym (mediana obserwacji 10,6 mies.) wyniosła 5,1 [95%CI: 4,7; 6,2] mies. w ramieniu DUR+EP i 5,4 [95%CI: 4,8; 6,2] mies. w ramieniu EP.

Wzorce progresji były podobne w obu grupach, chociaż u mniejszego odsetka pacjentów wystąpiły nowe zmiany chorobowe przy pierwszej progresji w ramieniu DUR+EP w porównaniu z EP (41,4% vs 47,2%), w tym zmiany w płucach (8,6% vs 15,2%). Częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN była podobna w obu ramionach (durwalumab + chemioterapia 11,6% vs chemioterapia 11,5%), pomimo dopuszczenia PCI tylko w grupie kontrolnej (Paz-Ares 2019 LBA89). Wyniki PFS uległy poprawie po zastosowaniu durwalumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP niezależnie od tego, czy pacjenci mieli przerzuty do mózgu w charakterystyce początkowej czy też nie (Chen 2020 plakat). W przypadku chorych z przerzutami do mózgu mediana PFS wyniosła 4,7 [95%CI: 4,4; 6,4] mies. w ramieniu DUR+EP i 4,5 [95%CI: 3,0; 5,9] mies. w ramieniu EP, a ryzyko zgonu było niższe w ramieniu DUR+EP (HR=0,73 [95%CI: 0,42; 1,29], wynik nieistotny statystycznie; Chen 2020 plakat).

Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 6 mies. od randomizacji (półroczne przeżycie wolne od progresji choroby) był zbliżony w ramionach DUR+EP i EP (45% vs 46%): OR=0,99 [95%CI: 0,71; 1,39], p=ns, RD=-0,002 [95%CI: -0,09; 0,08], p=ns, NNT_{10,6} mies.=na.

Natomiast odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 12 mies. od randomizacji (roczne przeżycie wolne od progresji choroby) był istotnie statystycznie większy w ramieniu DUR+EP vs EP (18% vs 5%): OR=4,19 [95%CI: 2,21; 7,94], p<0,0001, RD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,18], p<0,00001, NNT_{10,6} mies.=8 [95%CI: 6; 14].

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS6	122 (45%)/123 (46%)	268/269	0,99 [0,71; 1,39]	ns	-0,002 [-0,09; 0,08]	ns	na
PFS12	47 (18%)/13 (5%)	268/269	4,19 [2,21; 7,94]	<0,0001	0,13 [0,07; 0,18]	<0,00001	8 [6; 14]

PFS6 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 6 mies. od randomizacji; PFS12 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 12 mies. od randomizacji.

Mediana PFS w obu ramionach była zbliżona w obu grupach. **Przy interpretacji wyników PFS należy mieć na uwadze, że 57% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymało 6 cykli EP w porównaniu z tylko 4 cyklami chemioterapii u wszystkich pacjentów w grupie leczonej DUR+EP.** Może to wyjaśniać, dlaczego mediana PFS jest liczbowo nieco dłuższa w grupie EP w porównaniu z grupą durwalumab + EP. Pomimo nieco krótszej mediany PFS dla DUR+EP, DUR+EP wykazał klinicznie znaczącą poprawę PFS w porównaniu z samym EP (wynik HR, na wykresie Kaplana-Meiera widać separację krzywych PFS dla DUR+EP i EP po około 6 miesiącach i podniesiony ogon na krzywej PFS dla DUR+EP przy ~ 18% pacjentów przy życiu i bez progresji po 12 miesiącach) **z ponad trzykrotnie większym odsetkiem pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 12 miesiącach (18% vs. 5%).** Mediana PFS oraz odsetek pacjentów żyjących i wolnych od progresji po 6 miesiącach i 12 miesiącach od randomizacji były drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu CASPIAN. Jako drugorzędowy punkt końcowy, PFS nie był formalnie testowany pod kątem istotności statystycznej w badaniu CASPIAN.

Wyniki w podgrupach chorych leczonych karboplatiną i cisplatyną

Zgodnie z wynikami analizy okresowej odsetek progresji lub zgonów w podgrupie chorych leczonych **karboplatiną** był zbliżony w ramionach DUR+EP i EP (85% vs 87%): OR=0,85 [95%CI: 0,49; 1,49], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na.

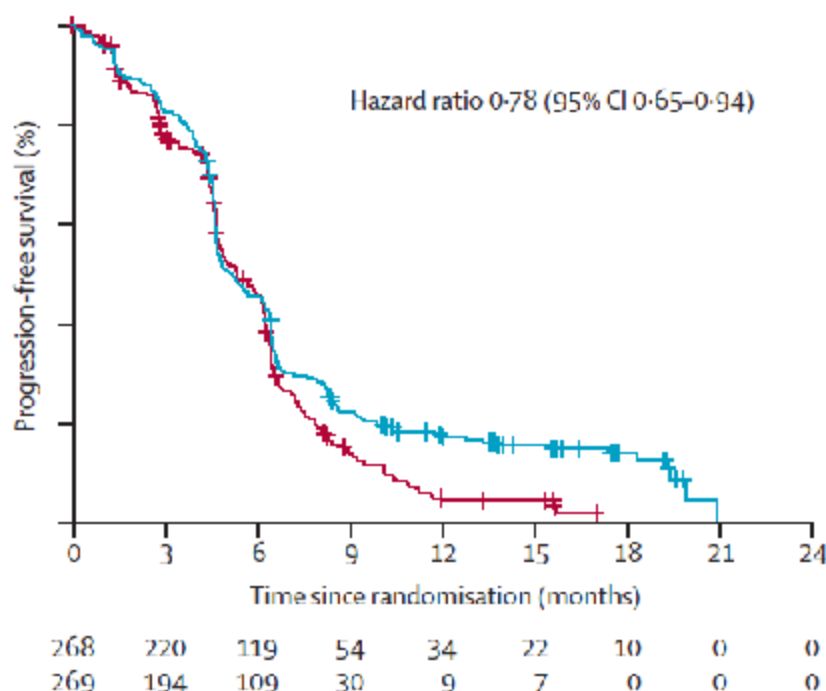
Zgodnie z wynikami analizy okresowej odsetek progresji lub zgonów w podgrupie chorych leczonych **cisplatyną** był zbliżony w ramionach DUR+EP i EP (84% vs 87%): OR=0,78 [95%CI: 0,30; 2,02], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,15; 0,09], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na.

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie wolne od progresji (PFS).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR+EP, mies., mediana [95% CI]	EP, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS	268/269	5,1 [4,7; 6,2]	5,4 [4,8; 6,2]	0,78 [0,65; 0,94]	0,0078*

* nominalnie (ze względu na projekt badania PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej).

Ryc 21. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CASPIAN (analiza okresowa) - wykres Kaplana Meiera (Paz-Ares 2019).



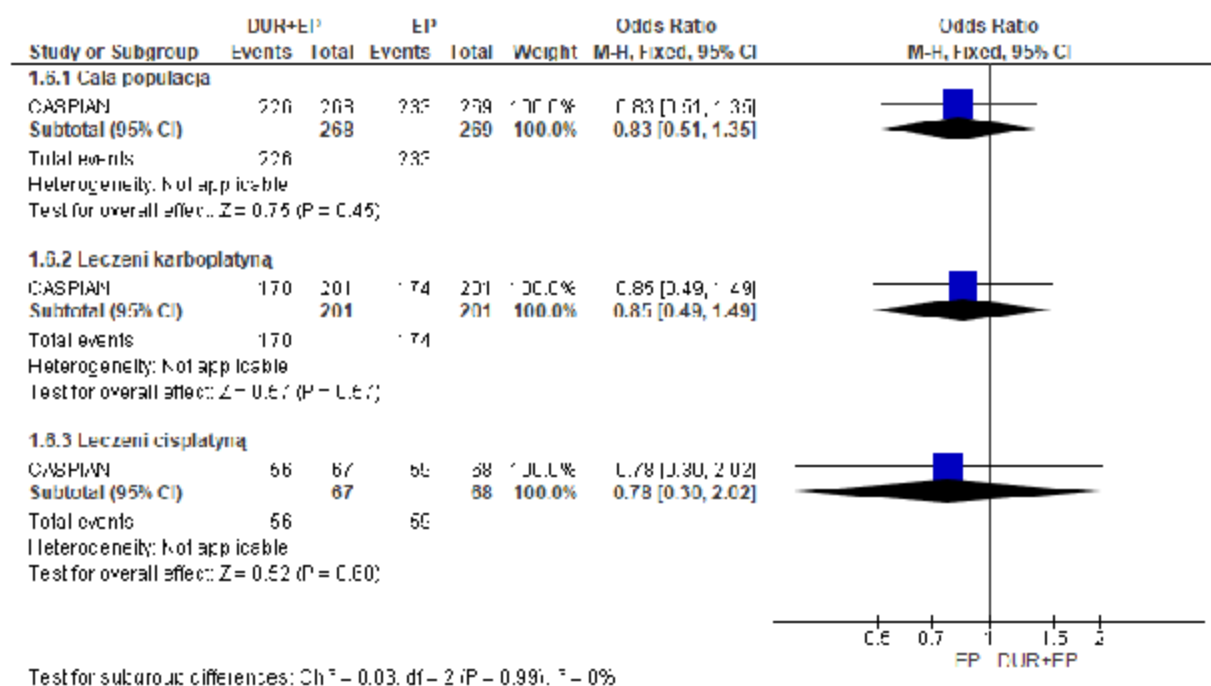
Źródło: Paz-Ares 2019.

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Progresja lub zgony.

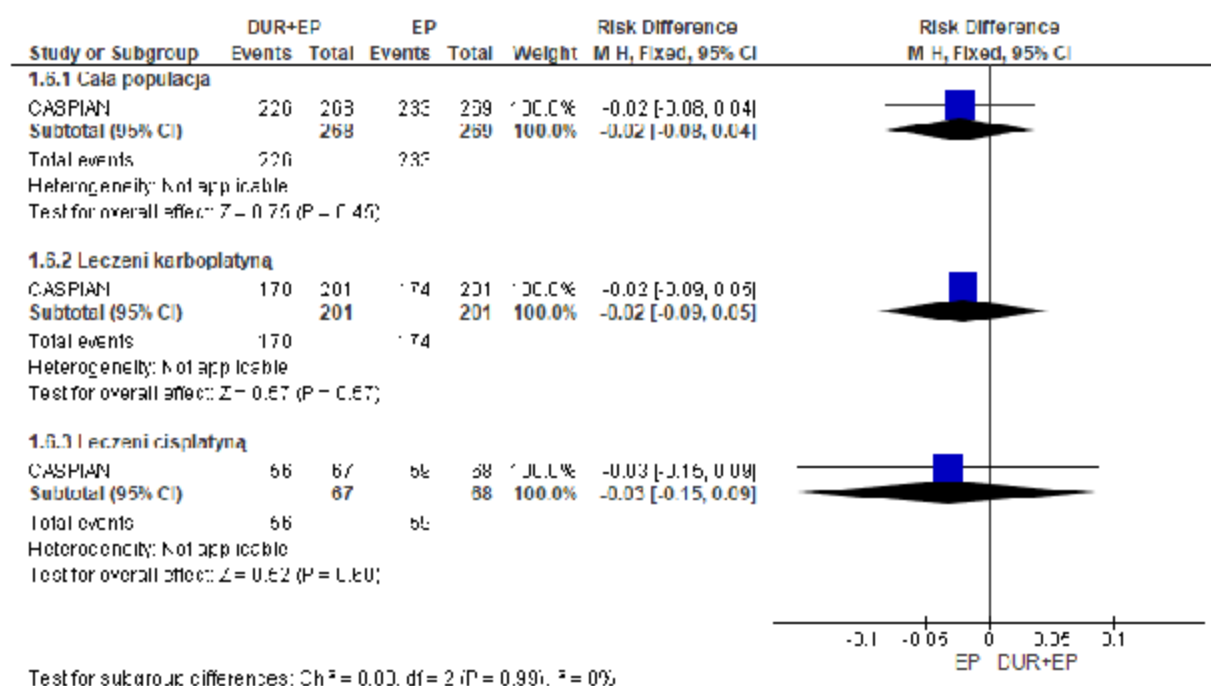
Populacja	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Cała populacja (ITT)	226 (84)/ 233 (87)	268/ 269	0,83 [0,51; 1,35]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na

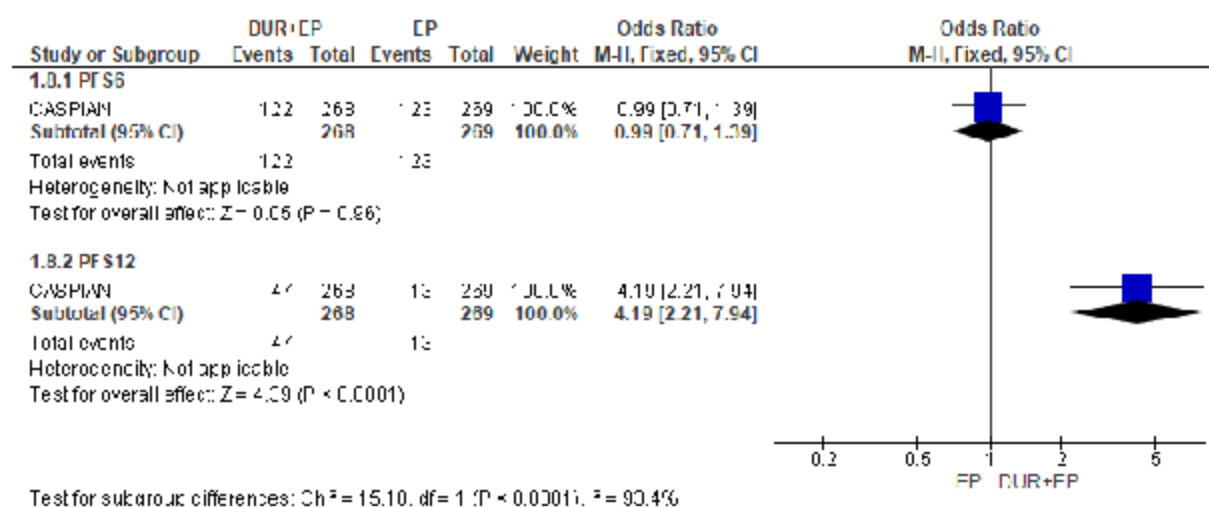
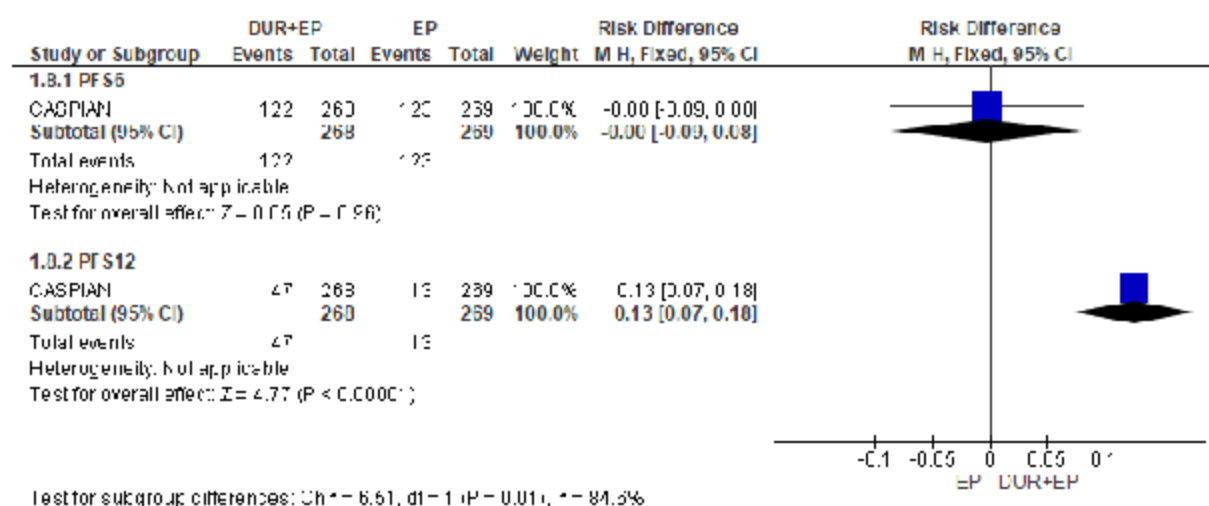
Populacja	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy leczeni karboplatiną	170 (85)/ 174 (87)	201/ 201	0,85 [0,49; 1,49]	ns	-0,02 [-0,09; 0,05]	ns	na
Chorzy leczeni cisplatyną	56 (84)/ 59 (87)	67/ 68	0,78 [0,30; 2,02]	ns	-0,03 [-0,15; 0,09]	ns	na

Ryc 22. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Progresa lub zgony (OR).



Ryc 23. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Progresa lub zgony (RD).



Ryc 24. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby (OR).**Ryc 25. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby (RD).**

5.1.2.2 Analiza końcowa

Zgodnie z wynikami analizy końcowej (data odcięcia 27.01.2020) odsetek progresji lub zgonów był zbliżony w ramieniu DUR+EP i ramieniu EP (87% vs 88%): OR=0,96 [95%CI: 0,58; 1,61], p=0,02, RD=-0,004 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns, NNT_{25,1mies.}=na.

Zgodnie z wynikami analizy końcowej durwalumab (w skojarzeniu z EP) związany był z niższym ryzykiem progresji lub zgonu (o 20%, HR=0,80 [95%CI: 0,66; 0,96], p wyniosło nominalnie 0,0157- ze względu na projekt badania PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej; patrz Ryc 29).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w analizowanym horyzoncie czasowym (mediana obserwacji 25,1 mies.) wyniosła 5,1 [95%CI: 4,7; 6,2] mies. w ramieniu DUR+EP i 5,4 [95%CI: 4,8; 6,2] mies. w ramieniu EP. 45 (17%) i 12 (5%) chorych leczonych D + EP i EP miało PFS ≥12 mies. (Goldman 2020a).

Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 6 mies. od randomizacji (półroczne przeżycie wolne od progresji choroby) był zbliżony w ramionach DUR+EP i EP (45% vs 46%): OR=0,99 [95%CI: 0,71; 1,39], p=ns, RD=-0,002 [95%CI: -0,09; 0,08], p=ns, NNT_{25,1mies.}=na.

Roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby były istotnie statystycznie większe w ramieniu DUR+EP vs EP (18% vs 5%, 14% vs 3% i 11% vs 3%):

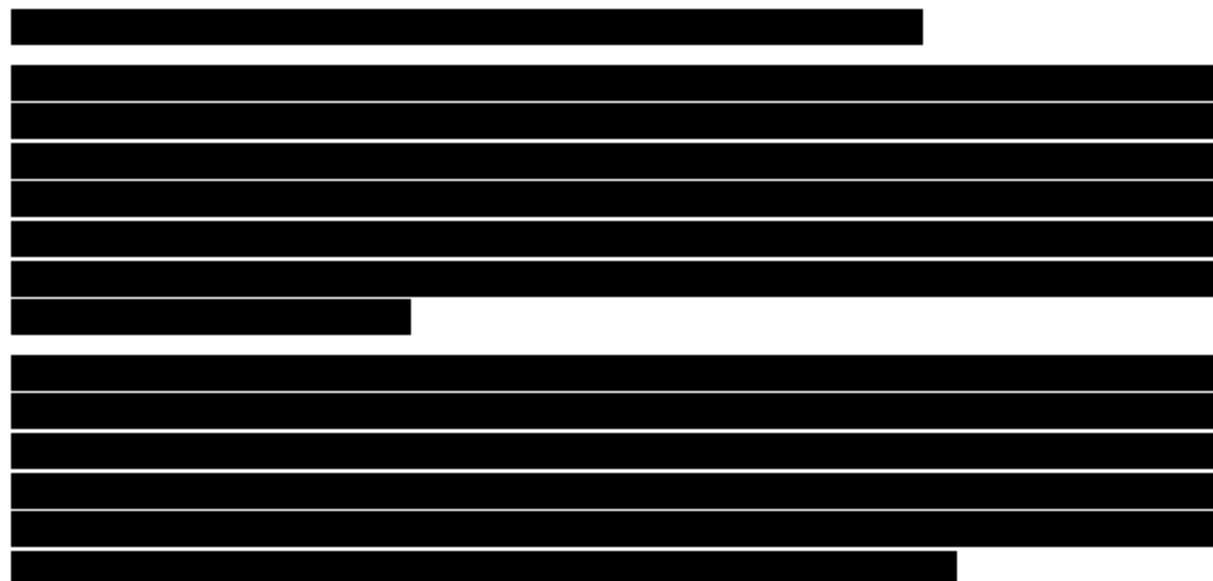
- OR=3,97 [95%CI: 2,13; 7,40], p<0,0001, RD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,18], p<0,00001, NNT_{25,1mies.}=8 [95%CI: 6; 14],
- OR=4,63 [95%CI: 2,19; 9,79], p<0,0001, RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,15], p<0,0001, NNT_{25,1mies.}=10 [95%CI: 7; 18] oraz
- OR=3,96 [95%CI: 1,77; 8,83], p=0,0008, RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], p=0,0003, NNT_{25,1mies.}=13 [95%CI: 9; 28].

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Półroczne, roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS6	122 (45%)/ 123 (46%)	268/ 269	0,99 [0,71; 1,39]	ns	-0,002 [-0,09; 0,08]	ns	na
PFS12	48 (18%)/ 14 (5%)	268/ 269	3,97 [2,13; 7,40]	<0,0001	0,13 [0,07; 0,18]	<0,00001	8 [6; 14]
PFS18	37 (14%)/ 9 (3%)	268/ 269	4,63 [2,19; 9,79]	<0,0001	0,10 [0,06; 0,15]	<0,0001	10 [7; 18]
PFS24	29 (11%)/ 8 (3%)	268/ 269	3,96 [1,77; 8,83]	0,0008	0,08 [0,04; 0,12]	0,0003	13 [9; 28]

PFS6 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 6 mies. od randomizacji; PFS12 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 12 mies. od randomizacji; PFS18 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 18 mies. od randomizacji; PFS24 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 24 mies. od randomizacji.

Mediana PFS w obu ramionach była zbliżona w obu grupach. **Przy interpretacji wyników PFS należy mieć na uwadze, że 57% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymało 6 cykli EP w porównaniu z tylko 4 cyklami EP u wszystkich pacjentów w grupie leczonej DUR+EP.** Może to wyjaśniać, dlaczego mediana PFS jest liczbowo nieco dłuższa w grupie EP w porównaniu z grupą DUR+EP. Pomimo nieco krótszej mediany PFS dla DUR+EP, DUR+EP wykazał klinicznie znaczącą poprawę PFS w porównaniu z samym EP (wynik HR, na wykresie Kaplana-Meiera widać separację krzywych PFS dla DUR+EP i EP po około 6 miesiącach i podniesiony ogon na krzywej PFS dla DUR+EP przy ~ 11% pacjentów przy życiu i bez progresji po 24 miesiącach) **z prawie czterokrotnie większym odsetkiem pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 24 miesiącach (11% vs 3%).** Mediana PFS oraz odsetek pacjentów żyjących i wolnych od progresji po 6 miesiącach i 12 miesiącach od randomizacji były drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu CASPIAN. Jako drugorzędowy punkt końcowy, PFS nie był formalnie testowany pod kątem istotności statystycznej w badaniu CASPIAN.

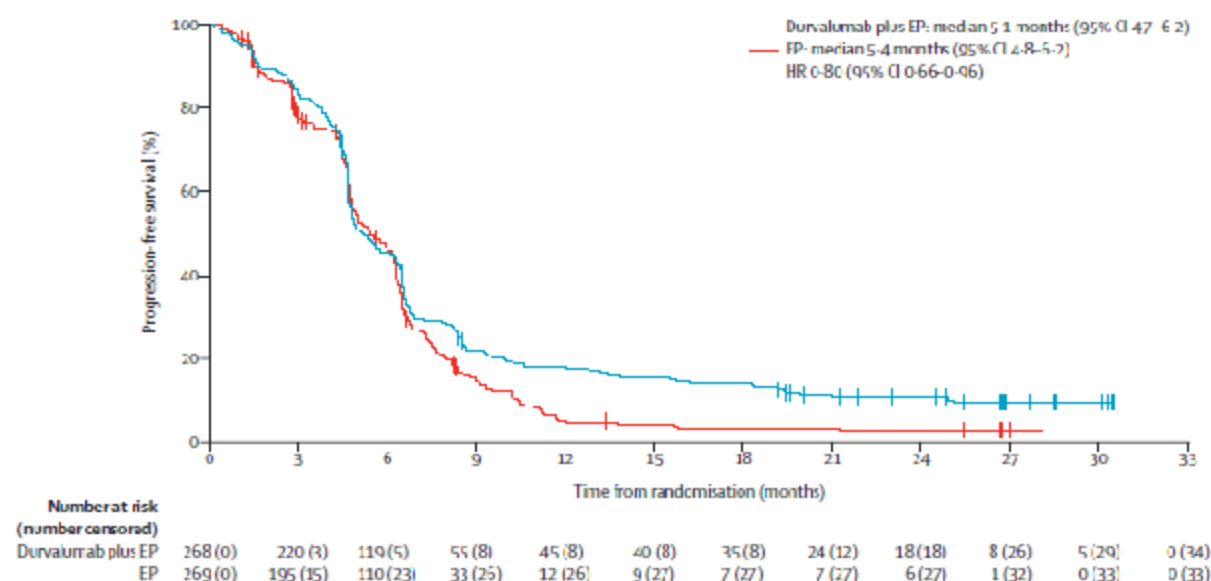


Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie wolne od progresji (PFS).

Populacja	Ni/Nk	DUR+EP, mies., mediana [95% CI]	EP, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Cała populacja (ITT)	268/269	5,1 [4,7; 6,2]	5,4 [4,8; 6,2]	0,80 [0,66; 0,96]	0,0157*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* nominalnie (ze względu na projekt badania PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej).

Ryc 26. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - wykres Kapłana Meiera (Goldman 2021).

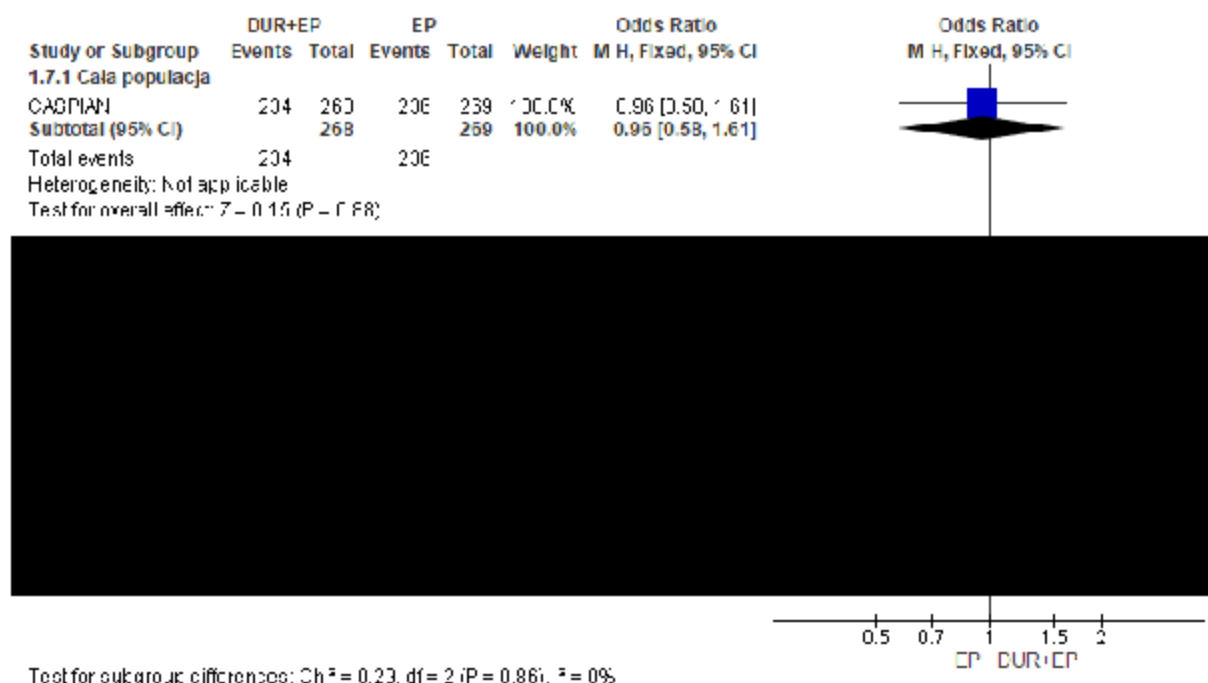


Źródło: Goldman 2021.

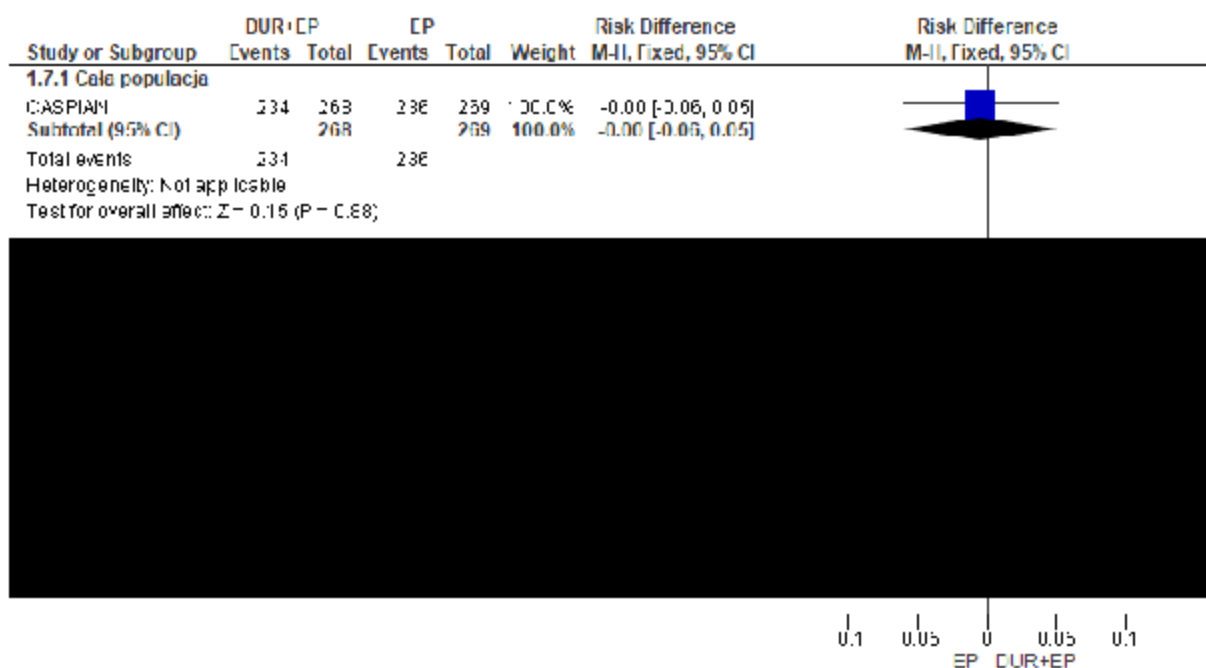
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Progresa lub zgony.

Populacja	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Cała populacja (ITT)	234 (87)/ 236 (88)	268/ 269	0,96 [0,58; 1,61]	ns	-0,004 [-0,06; 0,05]	ns	na

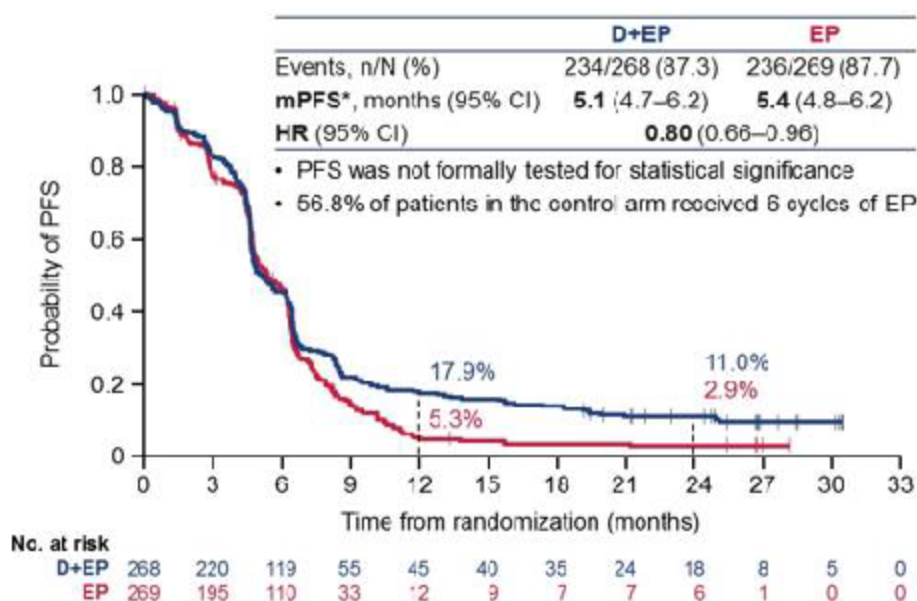
Ryc 27. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Progresa lub zgony (OR).



Ryc 28. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Progresa lub zgon (RD).

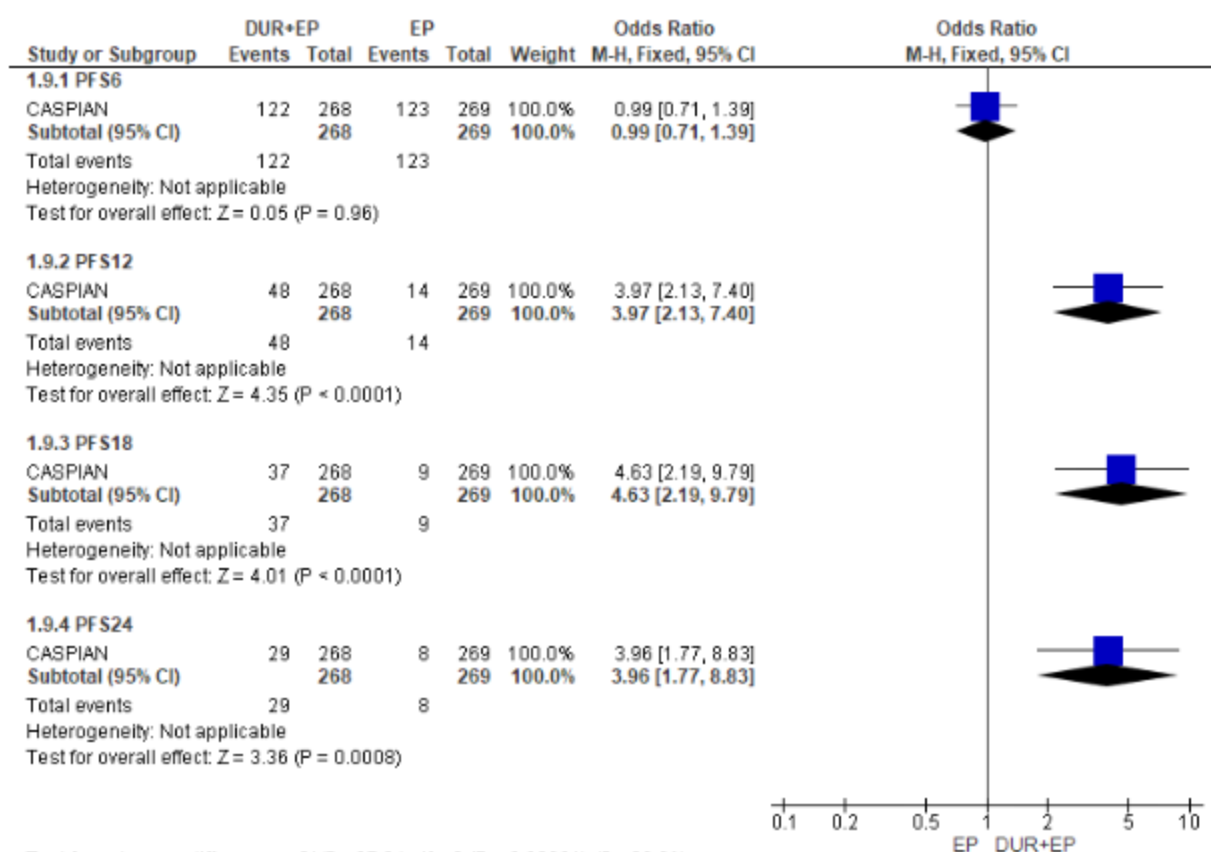


Ryc 29. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby (Paz-Ares 2020 prezentacja).

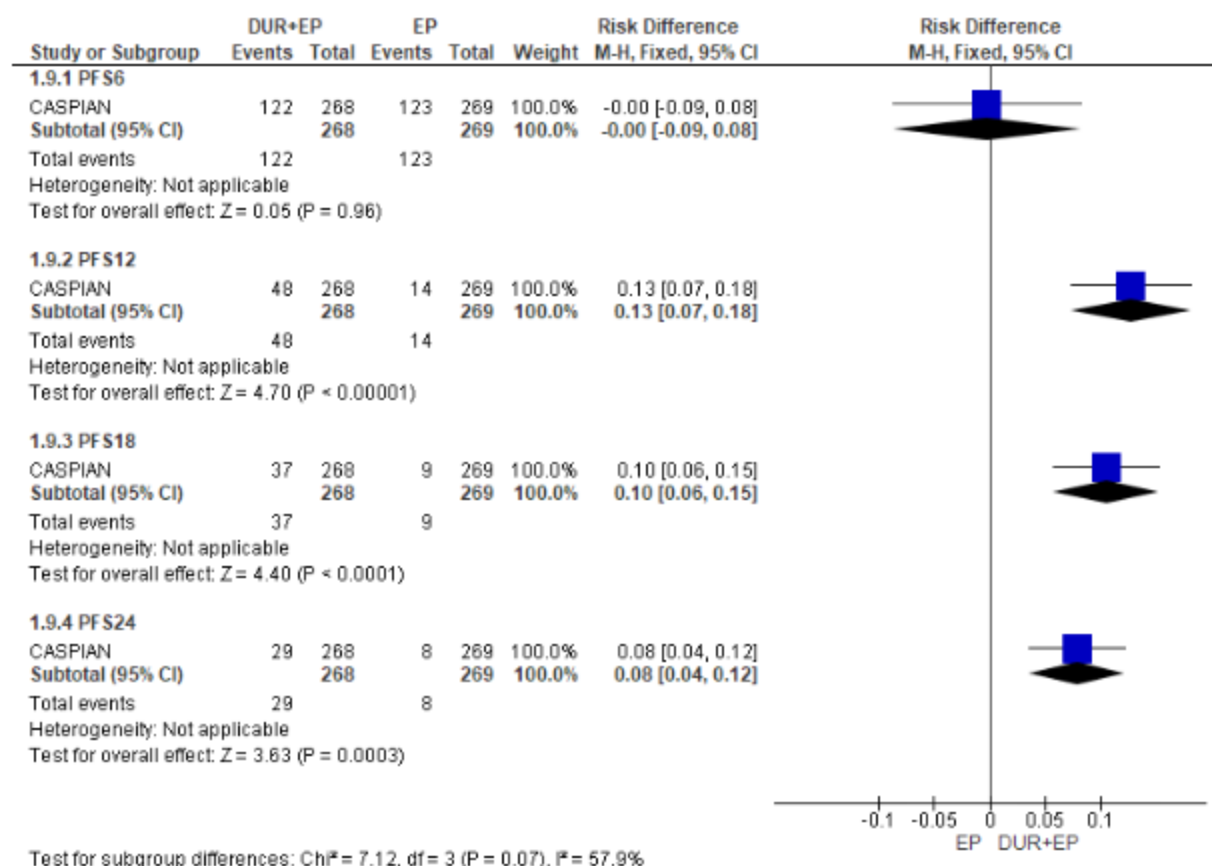


Źródło: Paz-Ares 2020 prezentacja.

Ryc 30. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Półroczne, roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby (OR).



Ryc 31. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Półroczne, roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby (RD).



5.1.3 Odpowiedź na leczenie

Drugorzędowy punkt końcowy badania CASPIAN stanowiła obiektywna odpowiedź na leczenie niepotwierdzona. Chociaż według protokołu badania potwierdzenie odpowiedzi nie było wymagane, potwierdzoną obiektywną odpowiedź analizowano post hoc, aby zminimalizować możliwość błędu systematycznego (Goldman 2021).

Obiektywną odpowiedź według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST), wersji 1.1, definiuje się jako pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową na co najmniej jednej wizycie (odpowiedzi niepotwierdzone). W przypadku potwierdzonych odpowiedzi skan potwierdzający był wymagany nie wcześniej niż 4 tygodnie po pierwszej odpowiedzi (Goldman 2021).

5.1.3.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019) w badaniu CASPIAN obserwowano istotnie statystycznie większe **odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie** w grupie durwalumabu + EP w porównaniu z EP, zarówno niepotwierdzoną (drugorzędowy punkt końcowy badania CASPIAN, pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową na co najmniej jednej wizycie) jak i potwierdzoną (badanie potwierdzające wymagane nie wcześniej niż 4 tygodnie po pierwszej odpowiedzi; 79% vs 70% i 68% vs 58%):

- OR=1,64 [95%CI: 1,10; 2,43], p=0,01, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17], p=0,01, NNT_{10,6 mies.}=11 [95%CI: 7; 53] oraz
- OR=1,56 [95%CI: 1,09; 2,21], p=0,01, RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,01, NNT_{10,6 mies.}=10 [95%CI: 6; 47].

Również **odsetek chorych z częściową odpowiedzią** na leczenie był istotnie statystycznie większy w ramieniu DUR+EP vs EP (66% vs 57%): OR=1,45 [95%CI: 1,02; 2,06], p=0,04, RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,17], p=0,04, NNT_{10,6 mies.}=12 [95%CI: 6; 171].

Odsetek chorych z chorobą stabilną (przez co najmniej 6 tyg.) był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP vs EP (7% vs 16%): OR=0,44 [95%CI: 0,25; 0,76], p=0,004, RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,03], p=0,003, NNT_{10,6 mies.}=na. Jest to związane z tym, że więcej chorych w grupie DUR+EP vs EP osiągnęło odpowiedź częściową na leczenie.

Odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie i z progresją choroby były zbliżone w ramieniu DUR+EP i ramieniu EP (2% vs 1% oraz 12% vs 12%):

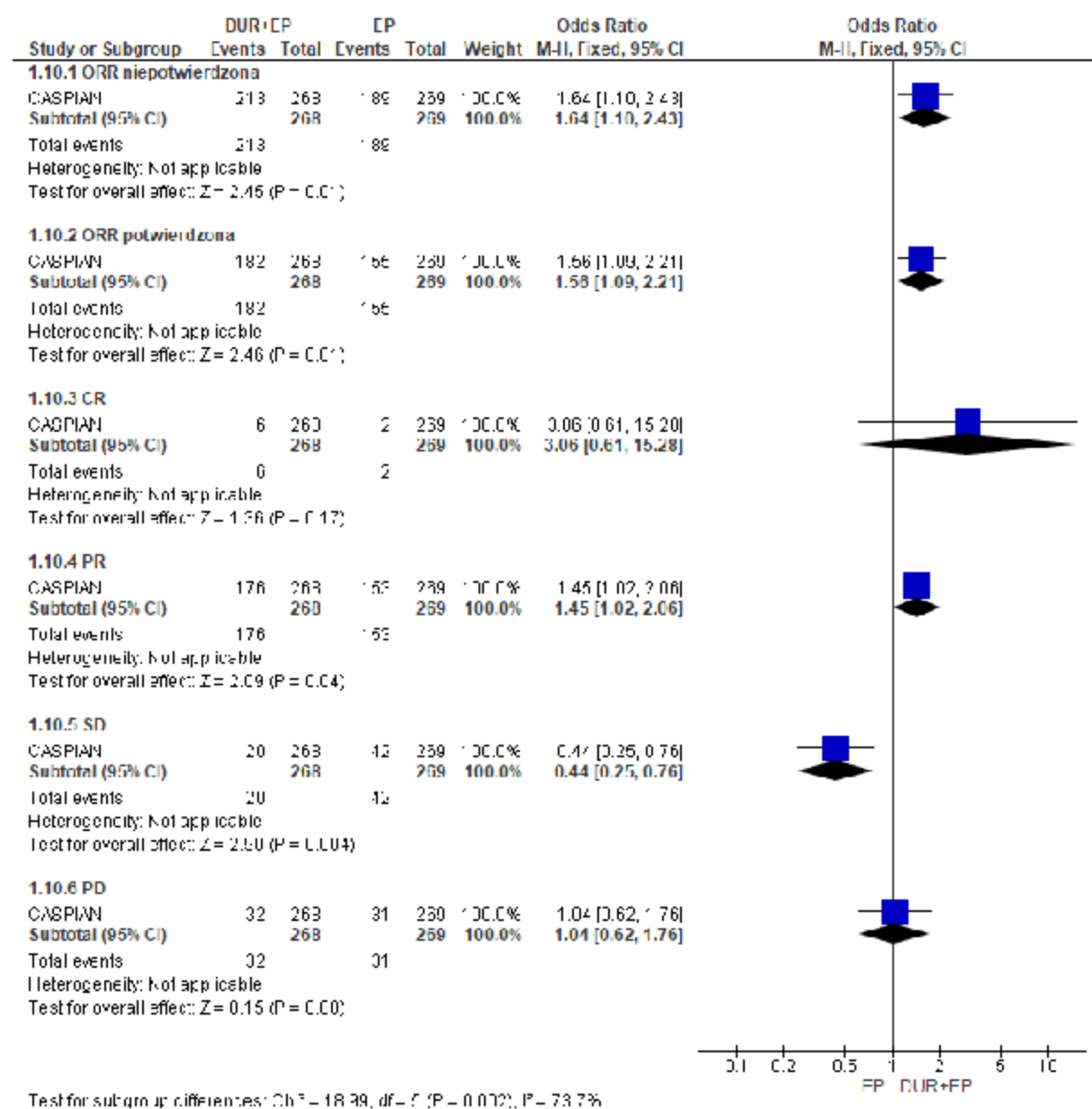
- OR=3,06 [95%CI: 0,61; 15,28], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na oraz
- OR=1,04 [95%CI: 0,62; 1,76], p=ns, RD=0,004 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na.

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie.

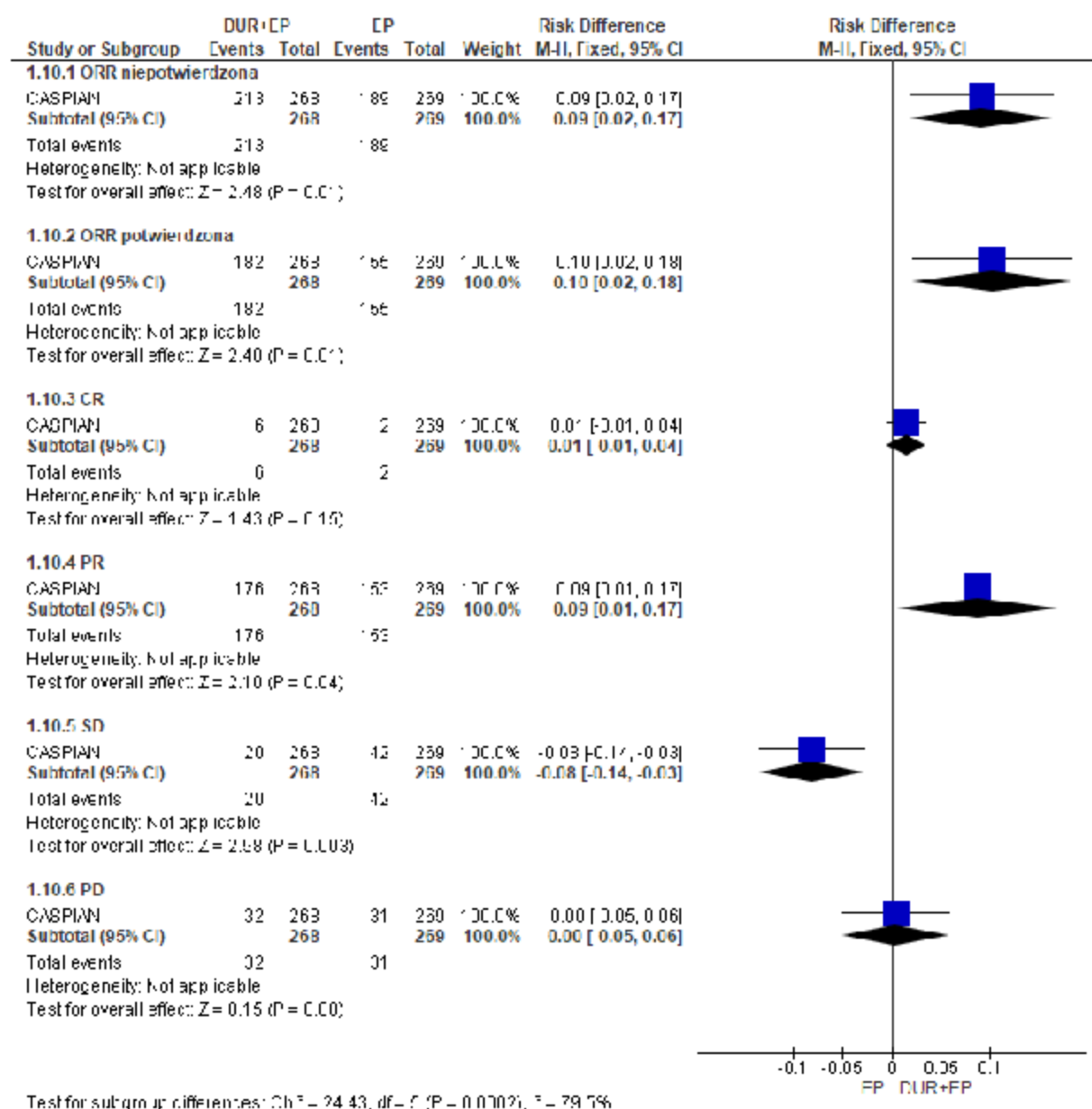
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
ORR niepotwierdzona*	213 (79)/ 189 (70)	268/ 269	1,64 [1,10; 2,43]	0,01	0,09 [0,02; 0,17]	0,01	11 [7; 53]
ORR potwierdzona**	182 (68)/ 155 (58)	268/ 269	1,56 [1,09; 2,21]	0,01	0,10 [0,02; 0,18]	0,01	10 [6; 47]
CR	6 (2)/ 2 (1)	268/ 269	3,06 [0,61; 15,28]	Ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
PR	176 (66)/ 153 (57)	268/ 269	1,45 [1,02; 2,06]	0,04	0,09 [0,01; 0,17]	0,04	12 [6; 171]
SD	20 (7)/ 42 (16)	268/ 269	0,44 [0,25; 0,76]	0,004	-0,08 [-0,14; -0,03]	0,003	na
PD	32 (12)/ 31 (12)	268/ 269	1,04 [0,62; 1,76]	Ns	0,004 [-0,05; 0,06]	ns	na

* wynik z badania OR=1,64 [95%CI: 1,11; 2,44], p=0,0137; ** wynik z badania OR=1,56 [95%CI: 1,10; 2,22], p=0,0136.

Ryc 32. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc 33. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie (RD).



5.1.3.2 Analiza końcowa

Zgodnie z wynikami analizy końcowej (data odcięcia 27.01.2020) w badaniu CASPIAN obserwowano istotnie statystycznie większe **odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie** w grupie durwalumabu + EP w porównaniu z EP, zarówno niepotwierdzoną (drugorzędowy punkt końcowy badania CASPIAN, pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową na co najmniej jednej wizycie) jak i potwierdzoną (badanie potwierdzające wymagane nie wcześniej niż 4 tygodnie po pierwszej odpowiedzi; 79% vs 71% i 68% vs 58%):

- OR=1,61 [95%CI: 1,08; 2,39], p=0,02, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,02, NNT_{25,1 mies.}=12 [95%CI: 7; 64] oraz
- OR=1,53 [95%CI: 1,08; 2,18], p=0,02, RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,02, NNT_{25,1 mies.}=11 [95%CI: 6; 56].

Odsetek chorych z chorobą stabilną (przez co najmniej 6 tyg.) był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP vs EP (7% vs 16%): OR=0,44 [95%CI: 0,25; 0,76], p=0,004, RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,03], p=0,003, NNT_{25,1 mies.}=na. Jest to związane z tym, że więcej chorych w grupie DUR+EP vs EP osiągnęło odpowiedź częściową na leczenie.

Odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie i z progresją choroby były zbliżone w ramieniu DUR+EP i ramieniu EP (3% vs 1%, 65% vs 57% oraz 12% vs 12%):

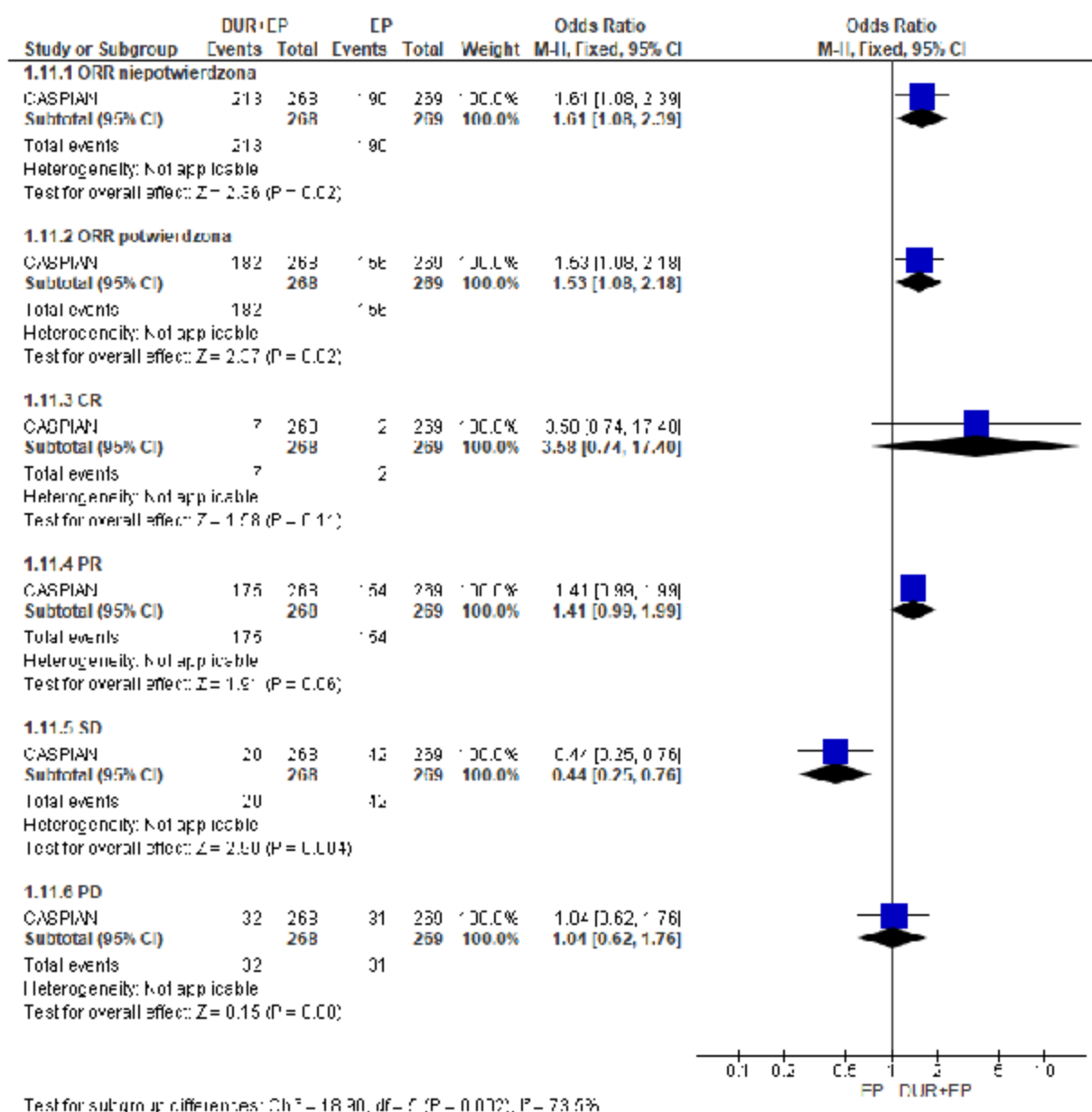
- OR=3,58 [95%CI: 0,74; 17,40], p=ns, RD=0,02 [95%CI: -0,003; 0,04], p=ns, NNT_{25,1 mies.}=na,
- OR=1,41 [95%CI: 0,99; 1,99, p=0,06, RD=0,08 [95%CI: -0,002; 0,16], p=ns, NNT_{25,1 mies.}=na oraz
- OR=1,04 [95%CI: 0,62; 1,76], p=ns, RD=0,004 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns, NNT_{25,1 mies.}=na.

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie.

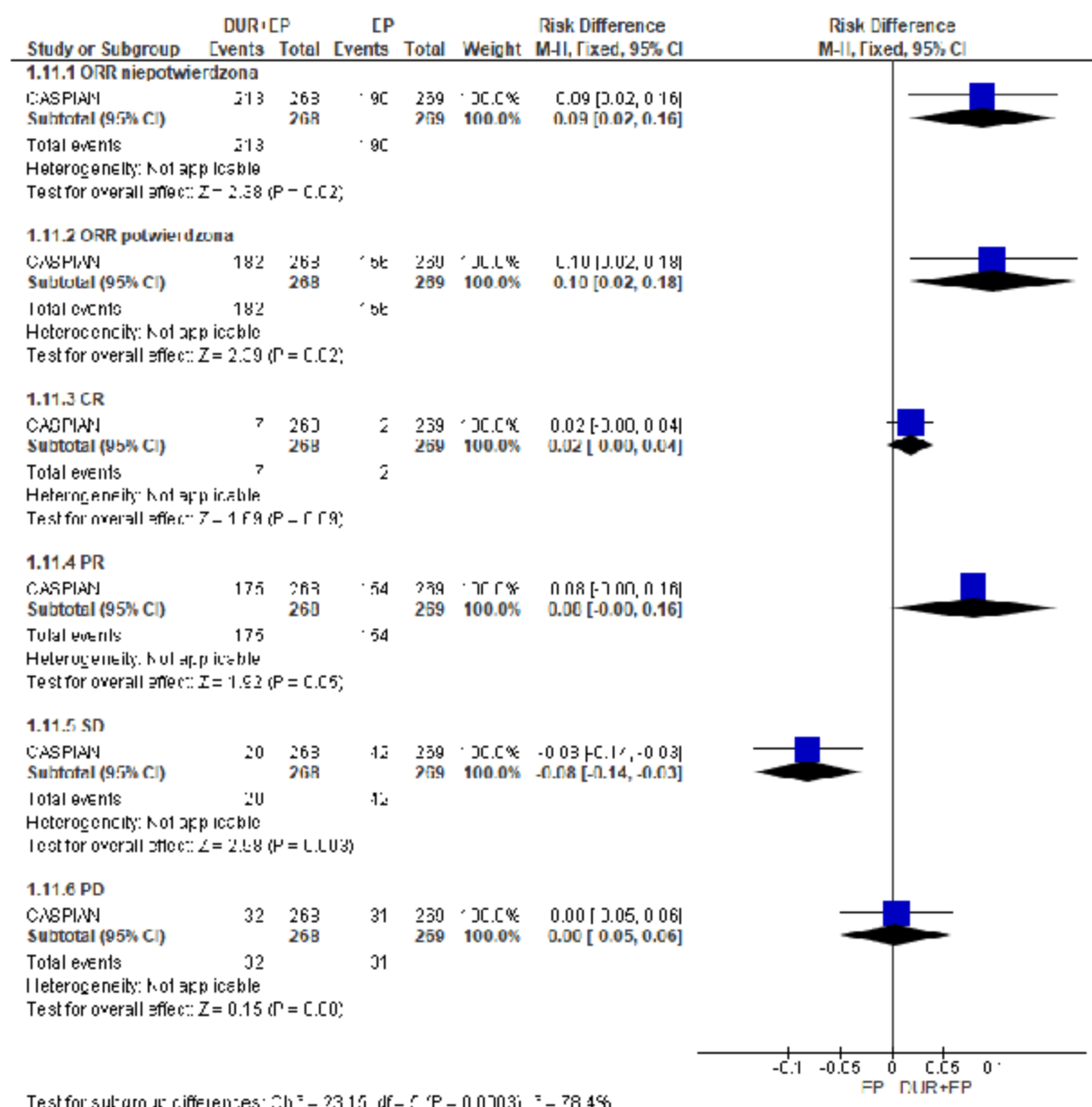
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
ORR niepotwierdzona*	213 (79)/ 190 (71)	268/ 269	1,61 [1,08; 2,39]	0,02	0,09 [0,02; 0,16]	0,02	12 [7; 64]
ORR potwierdzona**	182 (68)/ 156 (58)	268/ 269	1,53 [1,08; 2,18]	0,02	0,10 [0,02; 0,18]	0,02	11 [6; 56]
CR	7 (3)/ 2 (1)	268/ 269	3,58 [0,74; 17,40]	ns	0,02 [-0,003; 0,04]	0,09	na
PR	175 (65)/ 154 (57)	268/ 269	1,41 [0,99; 1,99]	0,06	0,08 [-0,002; 0,16]	0,05	na
SD	20 (7)/ 42 (16)	268/ 269	0,44 [0,25; 0,76]	0,004	-0,08 [-0,14; - 0,03]	0,00 3	na
PD	32 (12)/ 31 (12)	268/ 269	1,04 [0,62; 1,76]	ns	0,004 [-0,05; 0,06]	ns	na

* wynik z badania OR=1,61 [95%CI: 1,09; 2,40], p=0,0177; ORR niepotwierdzona + SD + PD + nie do oszacowania (n=3 w ramieniu DUR+EP, n=6 w ramieniu EP) = 268 w ramieniu DUR+EP i 269 w ramieniu EP; ** wynik z badania OR=1,53 [95%CI: 1,08; 2,18], p=0,0173.

Ryc 34. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc 35. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie (RD).



5.1.4 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

5.1.4.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019) odsetek chorych z odpowiedzią (potwierdzoną [badaniem po minimum 4 tygodniach po pierwszej odpowiedzi - patrz rozdz. 5.1.3]), którzy następnie mieli progresję lub zmarli był zbliżony w obu analizowanych grupach, tj. DUR+EP i EP (80% vs 87%): OR=0,60 [95%CI: 0,33; 1,09], p=0,09, RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,01], p=0,09, NNT_{10,6 mies.}=na.

Należy zauważyć, że pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi także kontrybuują do finalnego efektu, którym jest uzyskanie istotnych statystycznie korzyści w odniesieniu do OS dla DUR+EP vs EP.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupach DUR+EP i EP, i wyniosła odpowiednio 5,1 [95%CI: 4,9; 5,3] mies. i 5,1 [95%CI: 4,8; 5,3] mies.

Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 6 mies. był zbliżony w ramionach DUR+EP i EP (39% vs 34%, OR=1,26 [95%CI: 0,81; 1,97], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,05; 0,16], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na), a po 12 mies. istotnie statystycznie większy w ramieniu DUR+EP vs EP (23% vs 6%): OR=4,22 [95%CI: 2,03; 8,74], p=0,0001, RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23], p<0,0001, NNT_{10,6 mies.}=7 [95%CI: 5; 12].

Należy zauważyć, że pomimo zbliżonej mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramionach DUR+EP i EP w badaniu CASPIAN ponad 3-krotnie więcej pacjentów w grupie badanej niż kontrolnej pozostawało w stanie odpowiedzi na leczenie w 12 mies. (23% vs 7%).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).

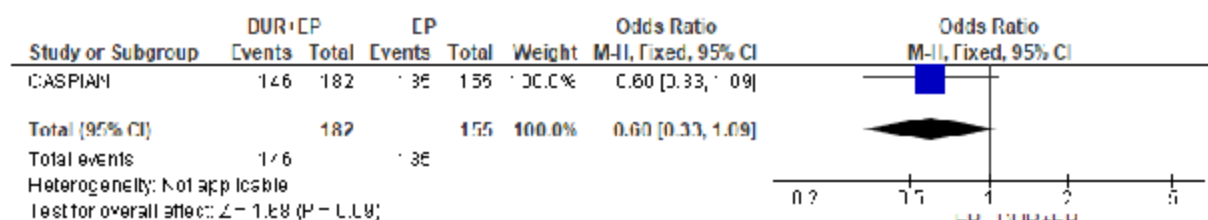
Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR+EP, mies., mediana [95% CI]	EP, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
DoR	182/ 155	5,1 [4,9; 5,3]	5,1 [4,8; 5,3]	bd	bd

Czas trwania odpowiedzi to czas od pierwszej potwierdzonej CR / PR do daty pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu w przypadku braku progresji (pacjenci, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zmarli, są cenzurowani w dniu cenzury PFS).

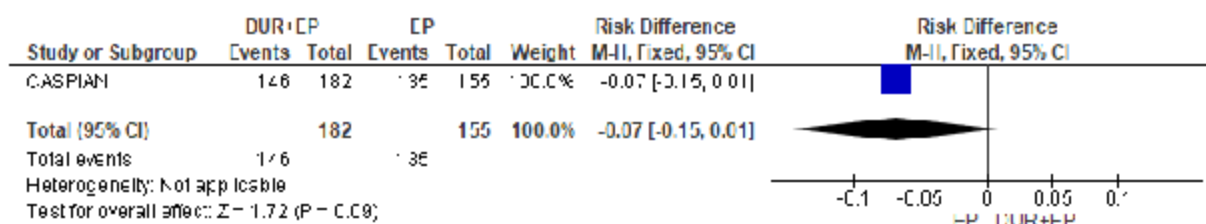
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli	146 (80)/135 (87)	182/ 155	0,60 [0,33; 1,09]	0,09	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,09	na

Ryc 36. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli (OR).



Ryc 37. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli (RD).

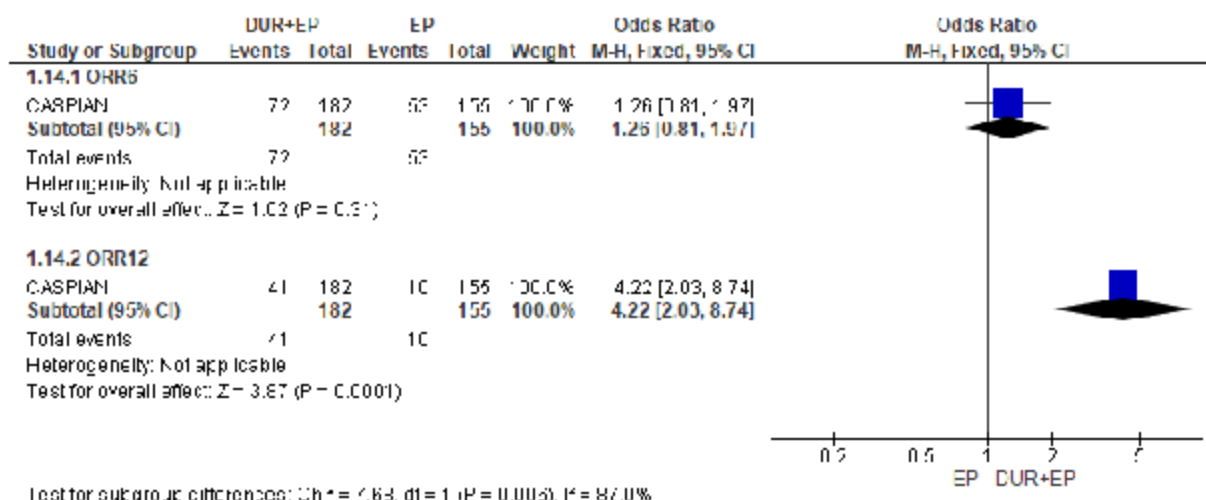


Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi półrocznych i rocznych.

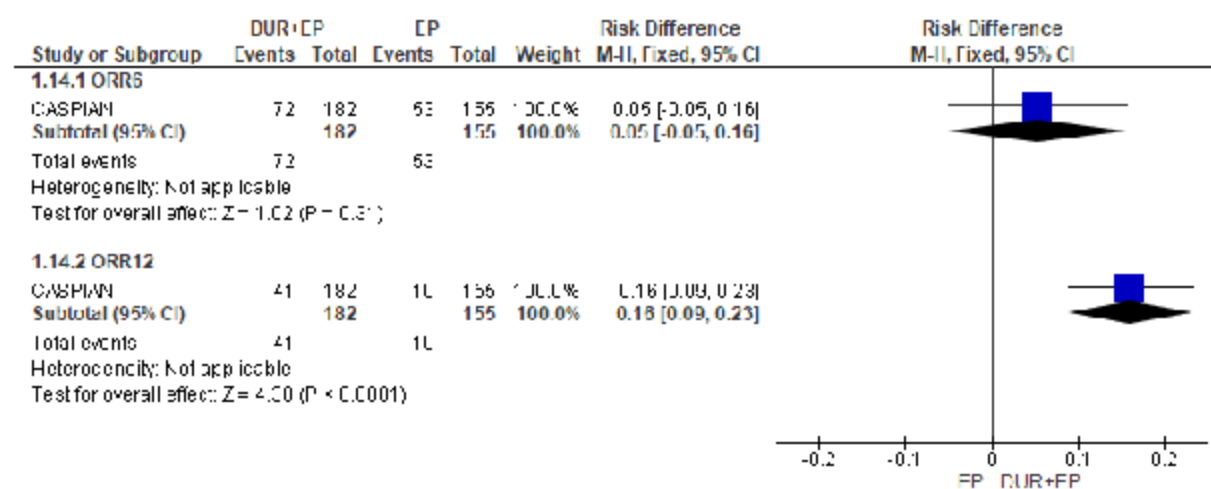
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR6	72 (39%)/ 53 (34%)	182/ 155	1,26 [0,81; 1,97]	Ns	0,05 [-0,05; 0,16]	ns	na
ORR12	41 (23%)/ 10 (6%)	182/ 155	4,22 [2,03; 8,74]	0,0001	0,16 [0,09; 0,23]	<0,0001	7 [5; 12]

ORR_X - odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po X miesiącach.

Ryc 38. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi półrocznych i rocznych (OR).



Ryc 39. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi półrocznych i rocznych (RD).



5.1.4.2 Analiza końcowa

Zgodnie z wynikami analizy końcowej (data odcięcia 27.01.2020) odsetek chorych z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli był zbliżony w obu analizowanych grupach, tj. DUR+EP i EP (84% vs 88%): OR=0,69 [95%CI: 0,37; 1,29], p=ns, RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,03], p=ns, NNT_{25,1mies.}=na.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupach DUR+EP i EP, i wyniosła odpowiednio 5,1 [95%CI: 4,9; 5,3] mies. i 5,1 [95%CI: 4,8; 5,3] mies. (tj. identycznie jak w analizie okresowej).

Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie:

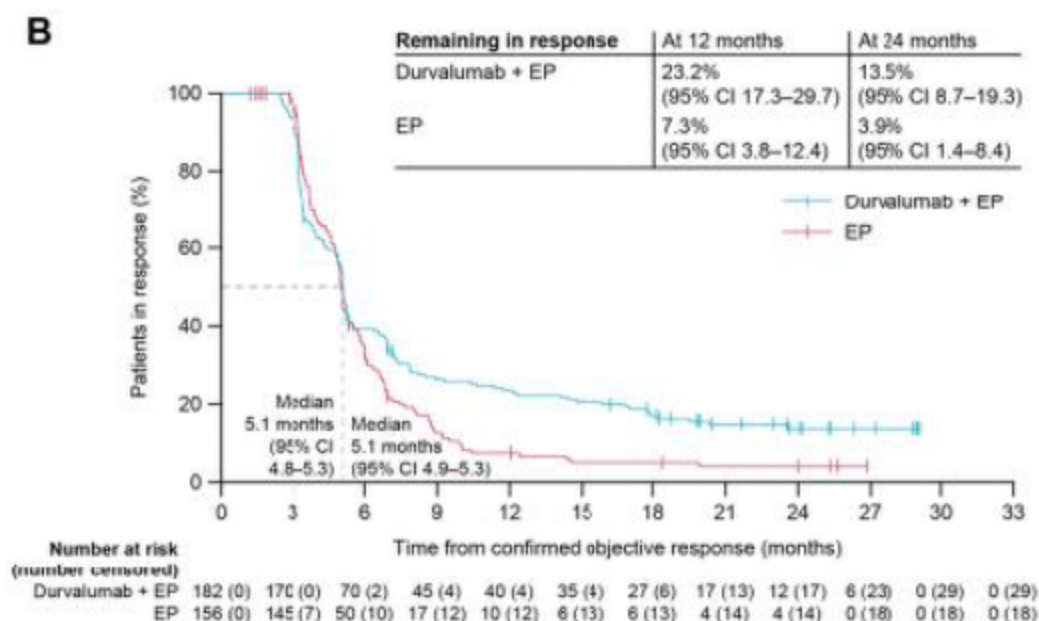
- po 6 mies. był zbliżony w ramionach DUR+EP i EP (39% vs 35%, OR=1,24 [95%CI: 0,79; 1,93], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,05; 0,15], p=ns, NNT_{25,1mies.}=na),
- po 12 mies. i 24 mies. istotnie statystycznie większy w ramieniu DUR+EP vs EP (23% vs 7% i 14% vs 4%):
 - OR=3,95 [95%CI: 1,96; 7,99], p=0,0001, RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23], p<0,0001, NNT_{25,1mies.}=7 [95%CI: 5; 12] oraz
 - OR=3,98 [95%CI: 1,59; 9,98], p=0,003, RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,0009, NNT_{25,1mies.}=11 [7; 25].

DRP jest chorobą wrażliwą na chemioterapię, ale odpowiedzi często są krótkotrwałe. Wyniki badania czasu trwania odpowiedzi (DoR) w badaniu CASPIAN wykazały, że skuteczność terapii DUR+EP była porównywalna z EP do 6 miesięcy, co mogło wynikać z faktu, że 57% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało sześć cykli EP, podczas gdy wszyscy pacjenci w grupie leczonej DUR+EP otrzymali cztery cykle EP. **Pomimo zbliżonej mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramionach DUR+EP i EP w badaniu CASPIAN ponad 3-krotnie więcej pacjentów w grupie badanej niż kontrolnej pozostawało w stanie odpowiedzi na leczenie w 12 mies. (23% vs 7%) oraz w 24 mies. (14% vs 4%), wskazując na poprawę w czasie trwania odpowiedzi.**

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR+EP, mies., mediana [95% CI]	EP, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
DoR	268/ 269	5,1 [4,9; 5,3]	5,1 [4,8; 5,3]	bd	bd

Czas trwania odpowiedzi to czas od pierwszej potwierdzonej CR / PR do daty pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu w przypadku braku progresji (pacjenci, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zmarli, są cenzurowani w dniu cenzury PFS).

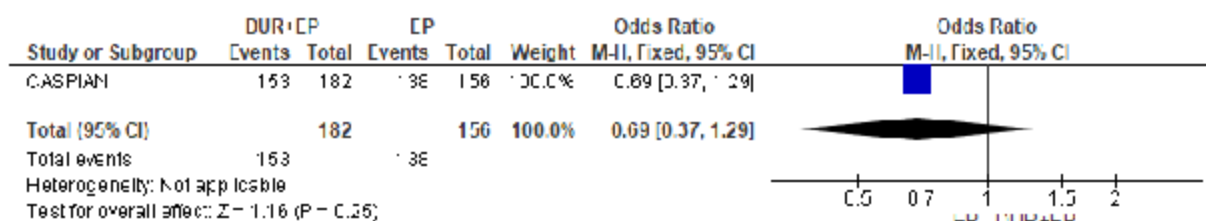
Ryc 40. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - wykres Kaplana Meiera (Goldman 2021).

Źródło: Goldman 2021.

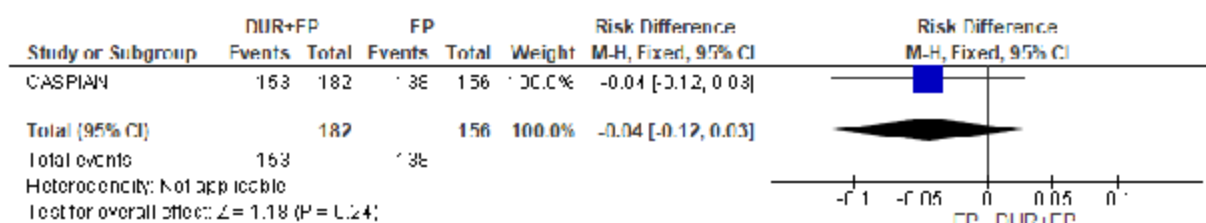
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli.

Punkt końcowy	ni/(%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli	153 (84) / 138 (88)	182 / 156	0,69 [0,37; 1,29]	ns	-0,04 [-0,12; 0,03]	ns	na

Ryc 41. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli (OR).



Ryc 42. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli (RD).

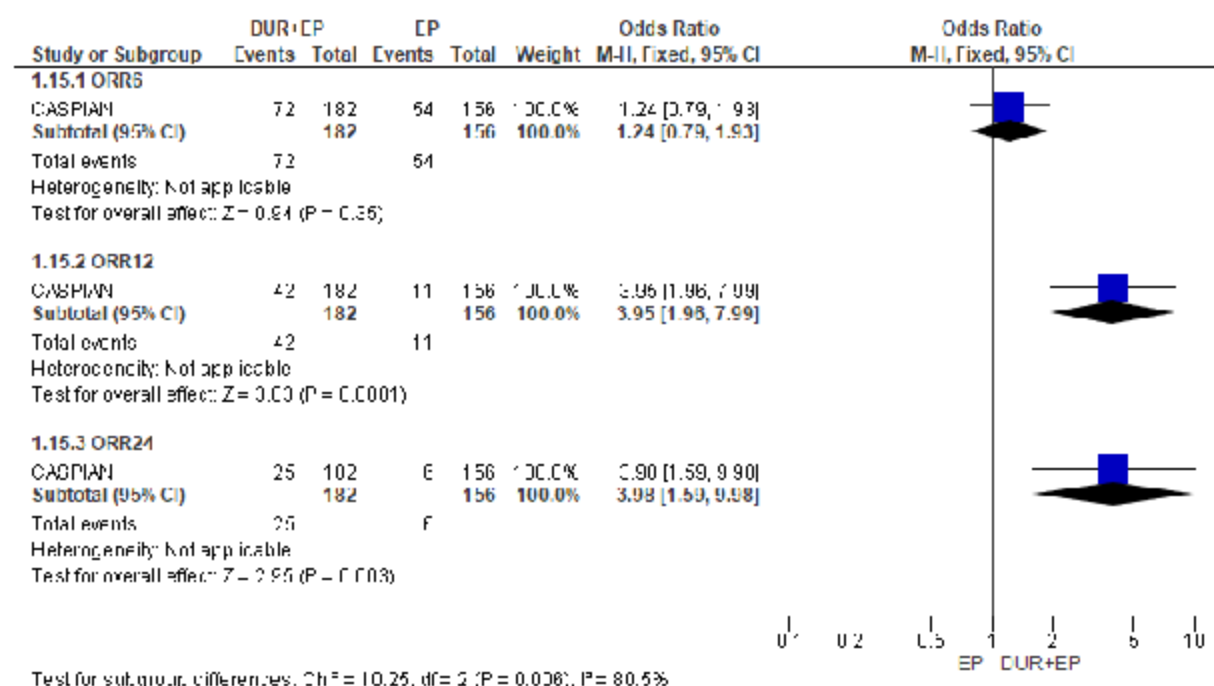


Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi rocznych i dwuletnich.

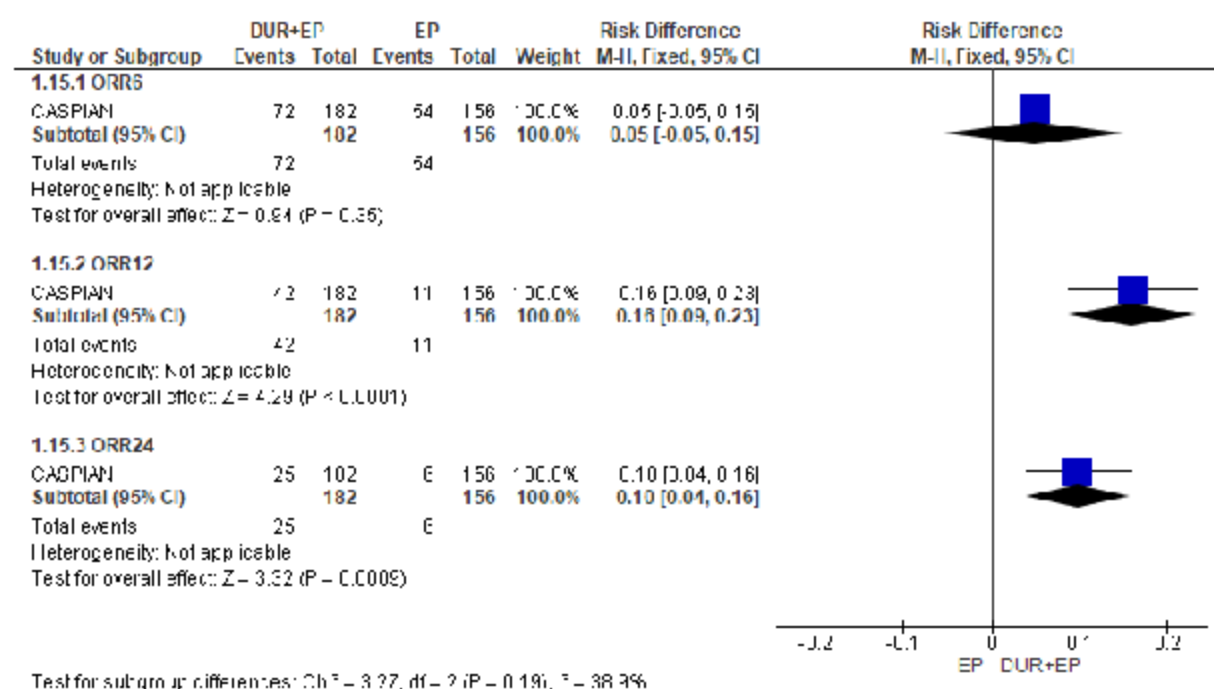
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR6	72 (39%)/ 54 (35%)	182/ 156	1,24 [0,79; 1,93]	Ns	0,05 [-0,05; 0,15]	ns	na
ORR12	42 (23%)/ 11 (7%)	182/ 156	3,95 [1,96; 7,99]	0,0001	0,16 [0,09; 0,23]	<0,0001	7 [5; 12]
ORR24	25 (14%)/ 6 (4%)	182/ 156	3,98 [1,59; 9,98]	0,003	0,10 [0,04; 0,16]	0,0009	11 [7; 25]

ORRX - odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po X miesiącach.

Ryc 43. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi rocznych i dwuletnich (OR).



Ryc 44. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi rocznych i dwuletnich (RD).



5.1.5 Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs)

PROs (objawy i jakość życia związana ze zdrowiem) w badaniu CASPIAN oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*, EORTC), w tym z

modułem dla raka płuca QLQ-LC13. Charakterystykę kwestionariusza przedstawiono w aneksie 13.6.

Wyższe wyniki dla skal objawów wskazują na większe nasilenie objawów, podczas gdy wyższe wyniki dla skal dotyczących funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia / QoL wskazują na lepsze funkcjonowanie i stan zdrowia / QoL. W przypadku obu kwestionariuszy (QLQ-30 i QLQ-LC13) klinicznie znacząca zmiana została określona jako bezwzględna zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej o ≥ 10 punktów (pogorszenie lub poprawa; Goldman 2020, Osoba 1998).

Zmiany od wartości początkowych do progresji choroby lub 12 miesięcy w określonych wcześniej kluczowych objawach związanych z chorobą (kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, utrata apetytu) analizowano za pomocą modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model for repeated measures*, MMRM). W badaniu CASPIAN analizowano również czas do pogorszenia (ang. *time to deterioration*, TTD) objawów, funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia / jakości życia (QoL) od randomizacji.

5.1.5.1 Analiza okresowa

Czas do pogorszenia (TTD) w poszczególnych podskalach

Mediana czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, wszystkich podskal funkcjonowania i objawów (wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13) była dłuższa w grupie DUR+EP w porównaniu z EP, a prawie wszystkie wyniki HR (poza sześcioma z dwudziestu ocenianych – ogólny stan zdrowia, zmęczenie, nudności i wymioty, ból, kaszel, duszność) wskazywały na istotną statystycznie korzyść DUR+EP vs EP (patrz tabela poniżej i Ryc 45; wynik dla ogólnego stanu zdrowia HR=0,81 [95%CI: 0,626; 1,054], p=0,1166, mediana TTD 8,4 mies. w DUR+EP i 7,2 mies. w EP).

DRP związany jest z występowaniem chorób współistniejących, które pogarszają ogólny stan zdrowia pacjentów, obniżają tolerancję na dalsze badania i cykle chemioterapii oraz zwiększają ryzyko zgonu (Leduc 2017, Aarts 2015).

W badaniu CASPIAN DUR+EP vs EP istotnie wydłużył przeżycie pacjentów w postacią rozległą DRP (13,0 miesiąca vs 10,3 miesiąca) i opóźnił pogorszenie objawów, funkcjonowania i HRQoL.

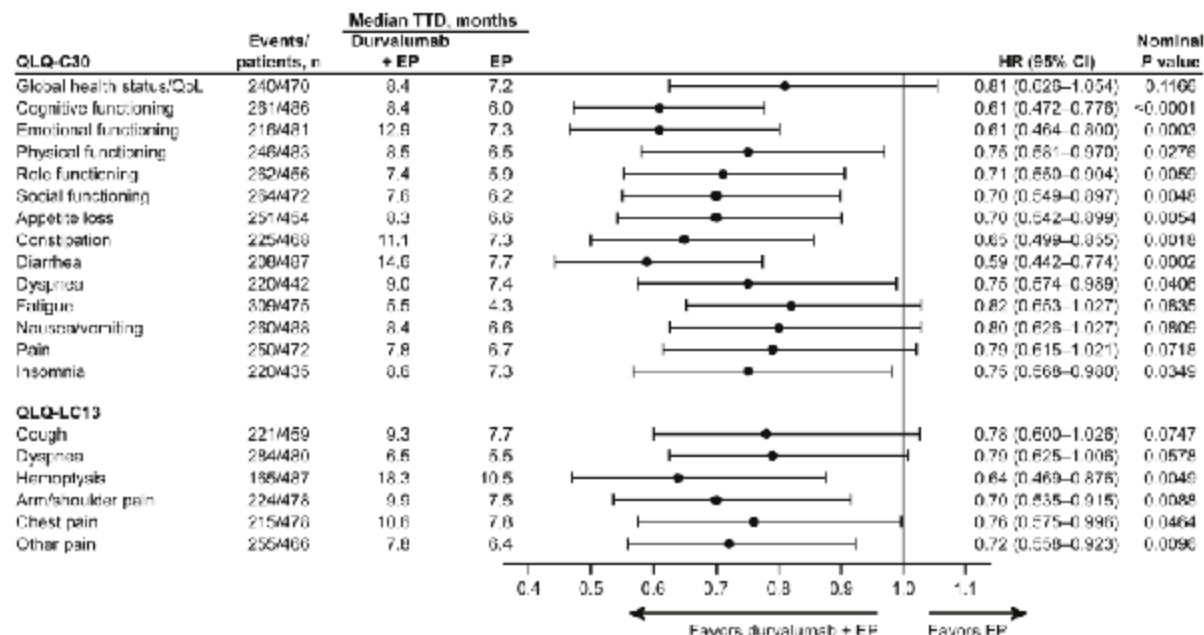
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania i objawów.

Populacja	Ni/Nk	DUR+EP, mies., mediana	EP, mies., mediana	HR [95% CI]	p
Ogólny stan zdrowia*	261/260	8,4	7,2	0,81 [0,626; 1,054]	0,1166
Funkcje poznawcze*	261/260	8,4	6,0	0,61 [0,472; 0,776]	<0,0001
Funkcje emocjonalne*	261/260	12,9	7,3	0,61 [0,464; 0,800]	0,0003
Funkcje fizyczne*	261/260	8,5	6,5	0,75 [0,581; 0,970]	0,0276
Funkcje roli*	261/260	7,4	5,9	0,71 [0,550; 0,904]	0,0059
Funkcje społeczne*	261/260	7,6	6,2	0,70 [0,549; 0,897]	0,0048

Populacja	Ni/Nk	DUR+EP, mies., mediana	EP, mies., mediana	HR [95% CI]	p
Utrata apetytu*	261/260	8,3	6,6	0,70 [0,542; 0,899]	0,0054
Zaparcia*	261/260	11,1	7,3	0,65 [0,499; 0,855]	0,0018
Biegunka*	261/260	14,6	7,7	0,59 [0,442; 0,774]	0,0002
Duszność*	261/260	9,0	7,4	0,75 [0,574; 0,989]	0,0406
Zmęczenie*	261/260	5,5	4,3	0,82 [0,653; 1,027]	0,0835
Nudności i wymioty*	261/260	8,4	6,6	0,80 [0,626; 1,027]	0,0809
Ból*	261/260	7,8	6,7	0,79 [0,615; 1,021]	0,0718
Bezsenność*	261/260	8,6	7,3	0,75 [0,568; 0,980]	0,0349
Kaszel**	261/260	9,3	7,7	0,78 [0,600; 1,026]	0,0747
Duszność**	261/260	6,5	5,5	0,79 [0,625; 1,006]	0,0578
Krwioplucie**	261/260	18,3	10,5	0,64 [0,469; 0,876]	0,0049
Ból ramion/barku**	261/260	9,9	7,5	0,70 [0,535; 0,915]	0,0088
Ból klatki piersiowej**	261/260	10,6	7,8	0,76 [0,575; 0,996]	0,0464
Inny ból**	261/260	7,8	6,4	0,72 [0,558; 0,923]	0,0096

* wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30; ** wg kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

Ryc 45. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania i objawów w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP (Goldman 2020).



Źródło: Goldman 2020.

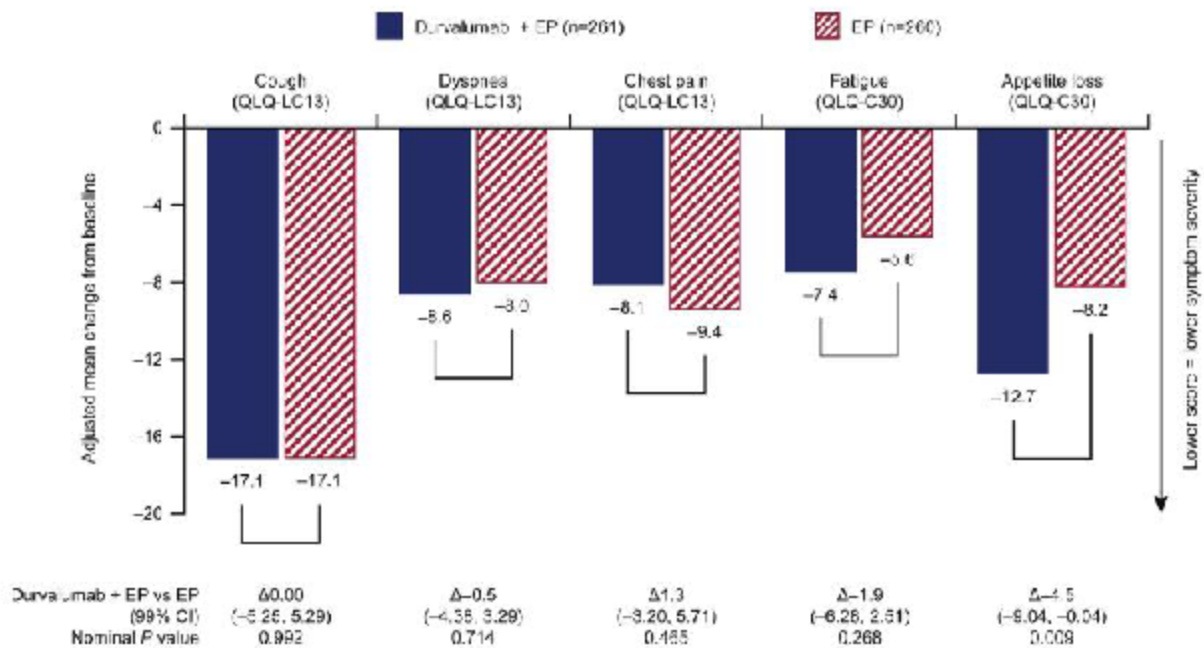
Analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub 12 miesięcy w określonych wcześniej kluczowych objawach związanych z chorobą

Analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub średniej z 12 miesięcy wykazała, że pacjenci w obu ramionach doświadczyli zmniejszonego obciążenia objawami dla każdego z kluczowych objawów związanych z chorobą (patrz Ryc

46) – niższe wyniki wskazują na mniejsze nasilenie objawów. Klinicznie znacząca zmiana została określona jako bezwzględna zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej o ≥ 10 punktów. Poprawa dla utraty apetytu w stosunku do wartości wyjściowej była istotnie statystycznie większa w grupie durwalumabu plus EP w porównaniu z ramieniem EP (skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej: -12,7 vs -8,2; szacunkowa różnica: -4,5 [99% CI: -9,04, -0,04], nominalne $p = 0,009$). Skorygowane średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej były podobne w obu ramionach dla innych kluczowych objawów – kaszlu (-17,1 w ramieniu durwalumab plus EP vs -17,1 w ramieniu EP), duszności (QLQLC13: -8,6 vs -8,0), bólu w klatce piersiowej (-8,1 vs -9,4) i zmęczenia (-7,4 vs -5,6) (patrz tabela poniżej, Goldman 2020).

Pacjenci z DRP mają wyjściowo niższą jakość życia (Vedadi 2020, patrz Analiza problemu decyzyjnego), więc jakiegokolwiek dodatkowe obniżenie jakości życia w trakcie terapii jest dużym obciążeniem a jakiegokolwiek poprawa jest pożądana.

Ryc 46. Analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub 12 miesięcy w określonych wcześniej j kluczowych objawach związanych z chorobą w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+ EP vs EP (Goldman 2020).



MMRM - model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. *mixed model for repeat measures*). Niższe wyniki wskazują na mniejsze nasilenie objawów. Źródło: Goldman 2020.

Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla kaszlu, duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia i utraty apetytu (CASPIAN CSR).

Punkt końcowy	Ni/Nk	DUR+EP, skorygowana różnica (SE)	EP, skorygowana różnica (SE)	Δ [99% CI]	p
Kaszel*	261/260	██████████	██████████	██████████	██████
Duszność*	261/260	██████████	██████████	██████████	██████
Ból z klatki piersiowej*	261/260	██████████	██████████	██████████	██████
Zmęczenie**	261/260	██████████	██████████	██████████	██████
Utrata apetytu**	261/260	██████████	██████████	██████████	██████

Δ - różnica; * wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30; ** wg kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

5.2 Durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatyną – porównanie dodatkowe

Ocenę skuteczności DUR+EP vs ATE+EC przeprowadzono na podstawie badań CASPIAN (cała populacja badania) i IMpower133 (cała populacja badania). Porównanie przeprowadzono dla wybranych najważniejszych punktów oceny skuteczności w zbliżonych okresach obserwacji. Wyniki z badań CASPIAN i IMpower133 zebrano w poniższej tabeli. W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania pośredniego DUR+EP vs ATE+EC metodą Buchera (patrz rozdz. 13.7).

Mediany obserwacji dla analizy okresowej wyniosły:

- 10,58 mies. (14,2 mies. dla OS w przypadku pacjentów cenzurowanych; data odcięcia 11.03.2019) w badaniu CASPIAN;
- 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) w badaniu IMpower133,

a dla analizy końcowej:

- 25,1 mies. (25,20 mies. w DUR+EP i 23,24 mies. w EP dla OS w przypadku pacjentów cenzurowanych; data odcięcia 27.01.2020) w badaniu CASPIAN;
- 22,9 mies. (data odcięcia analizy 24.01.2019) w badaniu IMpower133.

Przeżycie całkowite zdefiniowano w obu badaniach jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji w badaniu CASPIAN oraz jako czas od randomizacji do progresji choroby wg RECIST lub zgonu w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło pierwsze w badaniu IMpower133.

W badaniu CASPIAN, aby kontrolować błąd typu I na poziomie 5% (dwustronny), zastosowano hierarchiczną procedurę wielokrotnego testowania ze strategią *gatekeeping* dla pierwszorzędowego PK, tj. OS, i głównego drugorzędowego PK - PFS. Do OS dla DUR+EP vs EP przypisano $\alpha=4\%$, a dla DUR+TRE+EP vs EP $\alpha=1\%$. Przeżycie wolne od progresji zostało uwzględnione w hierarchii testowania poniżej OS. Istotność statystyczną różnicy w PFS między ramieniem badanym a kontrolnym należało poddać formalnej ocenie jedynie wtedy, gdy obie podstawowe analizy przeżycia całkowitego były istotne (procedura wielokrotnego testowania). W związku z brakiem istotnych statystycznie wyników OS dla DUR+TRE+EP vs EP w analizie okresowej oraz brakiem istotności porównania OS w ramionach DUR+TRE+EP i EP w analizie końcowej (wynik na granicy istotności statystycznej) PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej – nie należy rozpatrywać PFS w kwestii istotności. Ponadto należy zauważyć, że w ramieniu kontrolnym dozwolone było: więcej cykli chemioterapii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi, patrz rozdz. 4.2.4.1) i PCI. Badanie CASPIAN nie było skonstruowane po to, żeby wykazać różnice w PFS (pierwszorzędowym punktem końcowym było OS nie PFS i liczebność próby dobrano tak, aby wykazać z odpowiednią mocą statystyczną założoną różnicę w OS, nie PFS), tylko odzwierciedlało możliwe najdokładniej wytyczne kliniczne, a co więcej - dozwolone było więcej cykli chemioterapii oraz stosowanie PCI w ramieniu kontrolnym zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Ocenę skuteczności przeprowadzono w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT).

Tab. 48. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASPIAN (Paz-Ares 2019, Imfinzi EMA Report, Paz-Ares 2020 prezentacja, CASPIAN CSR, Paz-Ares 2020) i w badaniu Mpower133 (Horn 2018, Liu 2021, Reck 2019, Reck 2020, Tecentriq EMA Report): DUR+EP vs EP i ATE+EC vs PLA+EC.

Punkt końcowy	DUR+EP (N=268) vs EP (N=269)*	ATE+EC (N=201) vs PLA+EC (N=202)**
Przeżycie całkowite (OS)		
Przeżycie całkowite (OS), HR [95%CI], p - populacja ITT, analiza okresowa	0,73 [0,59; 0,91], 0,0047	0,70 [0,54; 0,91], 0,007
Przeżycie całkowite (OS), HR [95%CI], p - populacja ITT, analiza końcowa	0,75 [0,62; 0,91], 0,0032	0,76 [0,60; 0,95], 0,0154
Zgony, n (%) - populacja ITT, analiza okresowa	155 (58) vs 181 (67)	104 (52) vs 134 (66)
Zgony, n (%) - populacja ITT, analiza końcowa	210 (78) vs 231 (86)	142 (71) vs 160 (79)
OS12, n (%) - populacja ITT, analiza okresowa	144 (54) vs 107 (40)	104 (52) vs 77 (38)
OS12, n (%) - populacja ITT, analiza końcowa	142 (53) vs 106 (39)	104 (52) vs 79 (39)
OS18, n (%) - populacja ITT, analiza końcowa	86 (32) vs 67 (25)	68 (34) vs 42 (21)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR [95%CI], p - populacja ITT, analiza okresowa	0,78 [0,65; 0,94], na (ze względu na projekt badania, nominalnie 0,0078)	0,77 (0,62; 0,96), 0,02

Punkt końcowy	DUR+EP (N=268) vs EP (N=269)*	ATE+EC (N=201) vs PLA+EC (N=202)**
Przeżycie wolne od progresji (PFS), HR [95%CI], p - populacja ITT, analiza końcowa	0,80 [0,66; 0,96], 0,0157	0,77 (0,63; 0,95)
Progresja lub zgony, n (%)- populacja ITT, analiza okresowa	226 (84) vs 233 (87)	171 (85) vs 189 (94)
Progresja lub zgony, n (%)- populacja ITT, analiza końcowa	234 (87) vs 236 (88)	181 (90) vs 194 (96)
PFS6, n (%)- populacja ITT, analiza okresowa	122 (45) vs 123 (46)	62 (31) vs 45 (22)
PFS12, n (%)- populacja ITT, analiza okresowa	47 (18) vs 13 (5)	25 (13) vs 11 (5)
Odpowiedź na leczenie		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) potwierdzona, n (%)- populacja ITT, analiza okresowa	182 (68) vs 155 (58)	121 (60) vs 130 (64)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) potwierdzona, n (%)- populacja ITT, analiza końcowa	182 (68) vs 156 (58)	121 (60) vs 130 (64)

* pierwsza analiza okresowa (data odcięcia 11.03.2019) / analiza końcowa (data odcięcia 27.01.2020);

** pierwsza analiza okresowa (data odcięcia 24.04.2018) / analiza końcowa (data odcięcia 24.01.2019; Liu 2021, Reck 2019, Reck 2020).

5.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

5.2.1.1 Analiza okresowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP i ATE+EC w zakresie przeżycia całkowitego (tj. wpływu na ryzyko zgonu) (HR=1,04 [95%CI: 0,74; 1,46], p=ns) obserwowanego w ramach analiz okresowych (mediana obserwacji w badaniu CASPIAN 10,6 mies., 14,2 mies. w przypadku pacjentów cenzurowanych oraz 13,9 mies. w badaniu IMpower133).

Zgodnie z wynikami analizy okresowej odsetek zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=1,24 [95%CI: 0,73; 2,12], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,07; 0,19], p=ns).

Również przeżycie roczne (tj. odsetki pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. od randomizacji) było porównywalne dla DUR+EP i ATE+EC (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,71], p=ns, RD=0,00 [95%CI: -0,12; 0,12], p=ns).

Tab. 49. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Przeżycie całkowite (analiza okresowa).

Porównanie	Liczba badań, n	Ni/Nk	HR [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, HR [95%CI], p
DUR+EP vs EP	1	268/269	0,73 [0,59; 0,91], 0,0047	1,04 [0,74; 1,46], ns
ATE+EC vs PLA+EC	1	201/202	0,70 [0,54; 0,91], 0,007	

Tab. 50. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zgony (analiza okresowa).

Porównanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	155 (58)/181 (67)	268/269	0,67 [0,47; 0,95], 0,02 / -0,09 [-0,18; -0,01], 0,02	1,24 [0,73; 2,12], ns / 0,06 [-0,07; 0,19], ns
ATE+EC vs PLA+EC	104 (52%)/134 (66%)	201/202	0,54 [0,36; 0,81], 0,003 / -0,15 [-0,24; -0,05], 0,003	

Tab. 51. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Roczne przeżycie całkowite (analiza okresowa).

Porównanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	144 (54) vs 107 (40)	268/269	1,76 [1,25; 2,48], 0,001 / 0,14 [0,06; 0,22], 0,001	1,01 [0,60; 1,71], ns / 0,00 [-0,12; 0,12], ns
ATE+EC vs PLA+EC	104 (52) vs 77 (38)	201/202	1,74 [1,17; 2,59], 0,006 / 0,14 [0,04; 0,23], 0,006	

5.2.1.2 Analiza końcowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP vs ATE+EC w zakresie przeżycia całkowitego (tj. wpływu na ryzyko zgonu, HR=0,99 [95%CI: 0,73; 1,33], p=ns) obserwowanego w ramach analiz końcowych (mediana obserwacji w badaniu CASPIAN 25,1 mies., a dla OS w przypadku pacjentów cenzurowanych 25,20 mies. w DUR+EP i 23,24 mies. w EP oraz 22,9 mies. w badaniu Impower133).

Zgodnie z wynikami analizy końcowej odsetek zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,95 [95%CI: 0,50; 1,80], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,10; 0,12], p=ns).

Również przeżycia roczne i półtoraroczne (tj. odsetki pacjentów, którzy przeżyli odpowiednio 12 i 18 mies. od randomizacji) były porównywalne dla DUR+EP i ATE+EC (odpowiednio OR=1,04 [95%CI: 0,61; 1,75], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,12; 0,14], p=ns oraz OR=0,73 [95%CI: 0,41; 1,31], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,18; 0,06], p=ns).

Tab. 52. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Przeżycie całkowite (analiza końcowa).

Porównanie	Liczba badań, n	Liczba chorych, N	HR [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, HR [95%CI], p
DUR+EP vs EP	1	268/269	0,75 [0,62; 0,91], 0,0032	0,99 [0,73; 1,33], ns
ATE+EC vs PLA+EC	1	201/202	0,76 [0,60; 0,95], 0,0154	

Tab. 53. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zgony (analiza końcowa).

Porównanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	210 (78)/231 (86)	268/269	0,60 [0,38; 0,93], 0,02/ -0,08 [-0,14; -0,01], 0,02	0,95 [0,50; 1,80], ns/ 0,01 [-0,10; 0,12], ns
ATE+EC vs PLA+EC	142 (71)/160 (79)	201/202	0,63 [0,40; 0,996], 0,048/ -0,09 [-0,17; -0,001], 0,046	

Tab. 54. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Roczne, półtoraroczne przeżycie całkowite (analiza końcowa).

Porównanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
Przeżycie roczne				
DUR+EP vs EP	142 (53) vs 106 (39)	268/269	1,73 [1,23; 2,44], 0,002/ 0,14 [0,05; 0,22], 0,001	1,04 [0,61; 1,75], ns/ 0,01 [-0,12; 0,14], ns
ATE+EC vs PLA+EC	104 (52) vs 79 (39)	201/202	1,67 [1,12; 2,48], 0,01/ 0,13 [0,03; 0,22], 0,01	
Przeżycie półtoraroczne				
DUR+EP vs EP	86 (32) vs 67 (25)	268/269	1,42 [0,98; 2,08], 0,07/ 0,07 [-0,004; 0,15], 0,06	0,73 [0,41; 1,31], ns/ -0,06 [-0,18; 0,06], ns
ATE+EC vs PLA+EC	68 (34) vs 42 (21)	201/202	1,95 [1,24; 3,05], 0,004/ 0,13 [0,04; 0,22], 0,003	

5.2.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

5.2.2.1 Analiza okresowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP vs ATE+EC w zakresie przeżycia wolnego od progresji DUR+EP i ATE+EC (HR=1,01 [95%CI: 0,76; 1,35],

p=ns) obserwowanego w ramach analiz okresowych (mediana obserwacji w badaniu CASPIAN 10,6 mies. oraz 13,9 mies. w badaniu IMpower133).

Zgodnie z wynikami analizy okresowej odsetek progresji lub zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=2,13 [95%CI: 0,92; 4,91], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns).

Również przeżycia wolne od progresji choroby półroczne i roczne (tj. odsetki pacjentów, którzy przeżyli bez progresji odpowiednio 6 i 12 mies. od randomizacji) były porównywalne dla DUR+EP i ATE+EC (odpowiednio OR=0,63 [95%CI: 0,36; 1,11], p=ns, RD=-0,09 [95%CI: -0,21; 0,03], p=ns oraz OR=1,70 [95%CI: 0,64; 4,5], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns).

Tab. 55. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Przeżycie wolne od progresji (analiza okresowa).

Porównanie	Liczba badań, n	Liczba chorych, N	HR [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, HR [95%CI], p
DUR+EP vs EP	1	268/269	0,78 [0,65; 0,94], 0,0078*	1,01 [0,76; 1,35], ns
ATE+EC vs PLA+EC	1	201/202	0,77 [0,62; 0,96], 0,02	

* nominalnie.

Tab. 56. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Progresja lub zgony (analiza okresowa).

Porównanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	226 (84)/233 (87)	268/269	0,83 [0,51; 1,35], ns/ -0,02 [-0,08; 0,04], ns	2,13 [0,92; 4,91], ns / 0,06 [-0,02; 0,14], ns
ATE+EC vs PLA+EC	171 (85%) / 189 (94%)	201/202	0,39 [0,20; 0,78], 0,007/ -0,08 [-0,14; -0,03], 0,005	

Tab. 57. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby (analiza okresowa).

Porównanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p
Przeżycie wolne od progresji choroby półroczne				
DUR+EP vs EP	122 (45) vs 123 (46)	268/269	0,99 [0,71; 1,39], ns/ -0,002 [-0,09; 0,08], ns	0,63 [0,36; 1,11], ns/ -0,09 [-0,21; 0,03], ns
ATE+EC vs PLA+EC	62 (31) vs 45 (22)	201/202	1,56 [0,996; 2,43], 0,052/ 0,09 [-0,0002; 0,17], 0,0504	
Przeżycie wolne od progresji choroby roczne				
DUR+EP vs EP	47 (18) vs 13 (5)	268/269	4,19 [2,21; 7,94], <0,0001/ 0,13 [0,07; 0,18], <0,00001	1,70 [0,64; 4,5], ns/ 0,06 [-0,02; 0,14], ns

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p
ATE+EC vs PLA+EC	25 (13) vs 11 (5)	201/ 202	2,47 [1,18; 5,16], 0,02/ 0,07 [0,01; 0,13], 0,01	

5.2.2.2 Analiza końcowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP vs ATE+EC w zakresie przeżycia wolnego od progresji (HR=1,04 [95%CI: 0,79; 1,37], p=ns) obserwowanego w ramach analiz końcowych (mediana obserwacji w badaniu CASPIAN 25,1 mies. oraz 22,9 mies. w badaniu IMpower133).

Zgodnie z wynikami analizy końcowej odsetek progresji lub zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=2,13 [95%CI: 0,92; 4,91], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns).

Tab. 58. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Przeżycie wolne od progresji (analiza końcowa).

Porównanie	Liczba badań, n	Liczba chorych, N	HR [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, HR [95%CI], p
DUR+EP vs EP	1	268/269	0,80 [0,66; 0,96], 0,0157	1,04 [0,79; 1,37], ns
ATE+EC vs PLA+EC	1	201/202	0,77 [0,63; 0,95], <0,05	

* nominalnie.

Tab. 59. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Progresja lub zgony (analiza końcowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	234 (87)/ 236 (88)	268/ 269	0,96 [0,58; 1,61], ns/ -0,004 [-0,06; 0,05], ns	2,59 [0,97; 6,97], ns / 0,06 [-0,02; 0,13], ns
ATE+EC vs PLA+EC	181 (90)/ 194 (96)	201/ 202	0,37 [0,16; 0,87], 0,02/ -0,06 [-0,11; -0,01], 0,02	

5.2.3 Odpowiedź na leczenie

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego DUR z ATE w odniesieniu do potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

5.2.3.1 Analiza okresowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie DUR+EP vs ATE+EC (OR=1,86 [95%CI: 1,09; 3,17], $p < 0,05$, RD=0,14 [0,02; 0,26], $p < 0,05$) obserwowanego w ramach analiz okresowych (mediana obserwacji w badaniu CASPIAN 10,6 mies. oraz 13,9 mies. w badaniu IMpower133).

Tab. 60. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Odpowiedź na leczenie (analiza końcowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	182 (68)/ 156 (58)	268/ 269	1,56 [1,09; 2,21], 0,01/ 0,10 [0,02; 0,18], 0,01	1,86 [1,09; 3,17], $< 0,05$ / 0,14 [0,02; 0,26], $< 0,05$
ATE+EC vs PLA+EC	121 (60)/ 130 (64)	201/ 202	0,84 [0,56; 1,25], ns/ -0,04 [-0,14; 0,05], ns	

5.2.3.2 Analiza końcowa

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie DUR+EP vs ATE+EC (OR=1,82 [95%CI: 1,07; 3,11], $p < 0,05$, RD=0,14 [0,02; 0,26], $p < 0,05$) obserwowanego w ramach analiz końcowych (mediana obserwacji w badaniu CASPIAN 25,1 mies. oraz 22,9 mies. w badaniu IMpower133).

Tab. 61. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Odpowiedź na leczenie (analiza końcowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/ RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	182 (68)/ 156 (58)	268/ 269	1,53 [1,08; 2,18], 0,02/ 0,10 [0,02; 0,18], 0,02	1,82 [1,07; 3,11], $< 0,05$ / 0,14 [0,02; 0,26], $< 0,05$
ATE+EC vs PLA+EC	121 (60)/ 130 (64)	201/ 202	0,84 [0,56; 1,25], ns/ -0,04 [-0,14; 0,05], ns	

6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego durwalumab + etopozyd + cisplatyna/karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna/karboplatyna (CASPIAN) oraz 1 randomizowanego badania klinicznego porównującego atezolizumab + etopozyd + karboplatyna vs placebo + etopozyd + karboplatyna (IMpower133) w celu wykonania porównania pośredniego z durwalumabem.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia¹⁴ (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia¹⁵ (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4),
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (niezależnie od stopnia i stopnia 3-4 oraz prowadzące do zgonu),
- poszczególne zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia oraz stopnia 3-4).¹⁶

W przypadku dodatkowego porównania pośredniego DUR z ATE w analizie bezpieczeństwa oceniono punkty końcowe dla wybranych najważniejszych punktów oceny bezpieczeństwa w oparciu o populację całkowitą badań.

Wydłużony DoR (pomimo zbliżonej mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramionach DUR+EP i EP w badaniu CASPIAN ponad 3-krotnie więcej pacjentów w grupie badanej niż kontrolnej pozostawało w stanie odpowiedzi na leczenie w 12 mies. oraz w 24 mies., wskazując na poprawę w czasie trwania odpowiedzi) jest związany z korzyściami klinicznymi, takimi jak poprawa OS i jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) oraz wydłużony okres bez leczenia, i może być potencjalnie znaczącym punktem końcowym badania klinicznego immunoterapii w przypadku chorób takich jak postać rozległa DRP.

¹⁴ przerwanie trwale przynajmniej jednego z leków wchodzących w skład badanych schematów

¹⁵ Jw.

¹⁶ Zgodnie z protokołem badania CASPIAN do drugorzędowych punktów oceny bezpieczeństwa należały również badania fizyczne, parametry życiowe, w tym ciśnienie krwi i tętno; wyniki EKG; wyniki laboratoryjne, w tym chemiczne, hematologia i analiza moczu. Stanowią one podstawową ocenę stanu chorego, niespecyficzną dla DRP, wykorzystaną w badaniu do oceny tolerancji leku - nie prezentowano tych wyników w badaniu CASPIAN bezpośrednio, ale pośrednio mają wpływ na modyfikacje leczenia (tj. np. na przerywanie leczenia/badania przedstawione w rozdz. 4.2.6).

6.1 Durwalumab + etopozyd + cisplatyna/karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna/karboplatyna

Ocenę bezpieczeństwa DUR+EP vs EP przeprowadzono na podstawie badania CASPIAN (porównanie bezpośrednie obu terapii). Z badania CASPIAN dostępne są wyniki z analizy okresowej (m.in. publikacja główna z badania) i końcowej. Mediany obserwacji dla tych analiz wyniosły odpowiednio:

- 10,58 mies. (data odcięcia 11.03.2019);
- 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020) (Imfinzi EMA Report, Paz-Ares 2019, Paz-Ares 2020).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w oparciu o badanie CASPIAN. W kolejnych rozdziałach przedstawiono dodatkowo wyniki porównania bezpośredniego DUR+EP vs EP.

Porównując wyniki z obu okresów należy zauważyć, że wyniki analizy końcowej były spójne z tymi zgłoszonymi w analizie okresowej (Goldman 2021).

Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie.

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019)

- ze **zbliżoną** częstością w grupie DUR+EP i grupie EP raportowano:

- zdarzenia niepożądane łącznie (98% vs 97%),
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie (62% vs 62%),
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (31% vs 36%),
- ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie (22% vs 26%),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (9% vs 9%),
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 powodujące przerwanie leczenia łącznie (3% vs 3%),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (5% vs 6%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (89% vs 90%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (46% vs 52%),
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (13% vs 19%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia łącznie (6% vs 5%),
- zdarzenia niepożądane stopnia związane z leczeniem 3-4 powodujące przerwanie leczenia łącznie (1% vs 2%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (2% vs 1%),
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu (<1% vs <1%);

- istotnie statystycznie **częściej** w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie:
 - zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (20% vs 3%) oraz w stopniu 3 i 4 łącznie (5% vs <1%),
 - kaszlu we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (12% vs 7%),
 - hiponatremii we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (10% vs 5%),
 - zwiększonej aktywności amylazy we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (4% vs 1%),
 - zwiększonej aktywności lipazy związanej z leczeniem stopnia 3/4 (3% vs <1%),
 - nadciśnienia 3-4 stopnia ciężkości (3% vs <1%);
- istotnie statystycznie **rzadziej** w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie:
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (9% vs 17%),
 - niedokrwistości we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (38% vs 47%) oraz 3-4 stopnia ciężkości (9% vs 18%) i niedokrwistości związanej z leczeniem stopnia 3/4 (8% vs 14%),
 - neutropenii 3-4 stopnia ciężkości (24% vs 33%) i neutropenii związanej z leczeniem stopnia 3/4 (23% vs 32%).

Nudności/wymioty raportowano **rzadziej** w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (0% vs 3%).

Pozostałe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia ciężkości oraz 3-4 stopnia ciężkości i związane z leczeniem stopnia 3/4) występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

Zgodnie z wynikami analizy końcowej (data odcięcia 27.01.2020)

- ze **zbliżoną** częstością w grupie DUR+EP i grupie EP raportowano:
 - zdarzenia niepożądane łącznie (98% vs 97%),
 - zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie (62% vs 63%),
 - ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (32% vs 36%),
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (10% vs 9%),
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (5% vs 6%).
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (89% vs 90%),
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (46% vs 52%),
 - ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (13% vs 19%),
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia łącznie (6% vs 5%),
 - zdarzenia niepożądane stopnia związane z leczeniem 3-4 powodujące przerwanie leczenia łącznie (1% vs 2%),
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (2% vs 1%),

- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu (<1% vs <1%);
- istotnie statystycznie **częściej** w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie:
- zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (20% vs 3%) oraz w stopniu 3 i 4 łącznie (5% vs <1%),
 - kaszlu we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (13% vs 7%),
 - hiponatremii we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (10% vs 5%),
 - zwiększonej aktywności amylazy we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (4% vs 1%),
 - zwiększonej aktywności lipazy związanej z leczeniem stopnia 3/4 (3% vs <1%),
 - nadciśnienia 3-4 stopnia ciężkości (3% vs <1%);
- istotnie statystycznie **rzadziej** w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie:
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (9% vs 17%),
 - niedokrwistości we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (38% vs 47%) oraz 3-4 stopnia ciężkości (9% vs 18%) i niedokrwistości związanej z leczeniem stopnia 3/4 (8% vs 14%),
 - neutropenii 3-4 stopnia ciężkości (24% vs 33%) i neutropenii związanej z leczeniem stopnia 3/4 (23% vs 32%).

Nudności/wymioty raportowano rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (0% vs 3%).

Pozostałe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia ciężkości oraz 3-4 stopnia ciężkości i związane z leczeniem stopnia 3/4) występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

Wyniki analizy końcowej były spójne z wynikami analizy okresowej.

Tab. 62. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019) / z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021): DUR+EP vs EP, zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	DUR+EP (N=265)	EP (N=266)
Zdarzenia niepożądane łącznie	260 (98%) / 260 (98%)	258 (97%) / 258 (97%)
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	163 (62%) / 165 (62%)	166 (62%) / 167 (63%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	82 (31%) / 85 (32%)	96 (36%) / 97 (36%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4	57 (22%)	70 (26%)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia*	25 (9%) / 27 (10%)	25 (9%) / 25 (9%)

Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	DUR+ EP (N=265)	EP (N=266)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia* stopnia 3-4	7 (3%)	7 (3%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	13 (5%) / 13 (5%)	15 (6%) / 15 (6%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	237 (89%) / 237 (89%)	240 (90%) / 239 (90%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	121 (46%) / 121 (46%)	138 (52%) / 138 (52%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	35 (13%) / 35 (13%)	50 (19%) / 50 (19%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	25 (9%) / 25 (9%)	45 (17%) / 45 (17%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia*	15 (6%) / 16 (6%)	13 (5%) / 13 (5%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia* stopnia 3-4	3 (1%) / 3 (1%)	4 (2%) / 4 (2%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu	5 (2%) / 6 (2%)	2 (1%) / 2 (1%)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym**	52 (20%) / 53 (20%)	7 (3%) / 7 (3%)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3-4	12 (5%) / 13 (5%)	1 (<1%) / 1 (<1%)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu	1 (<1%) / 2 (1%)	1 (<1%) / 1 (<1%)

* przerwanie trwałe przynajmniej jednego z leków wchodzących w skład badanych schematów; ** najczęstszymi imAE były epizody niedoczynności tarczycy (występujące u 24 [9%] pacjentów w grupie durwalumabu z platyną i etopozydem i dwóch [1%] pacjentów w grupie platyny i etopozydu) oraz epizody nadczynności tarczycy (występujące u 14 [5%] i 0), z których wszystkie miały stopień nasilenia 1 lub 2 (data odcięcia 11.03.2019; Paz-Ares 2019); zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym były liczbowo wyższe w grupie leczonej durwalumabem z platyną i etopozydem niż w grupie platyny z etopozydem, powodowane przez endokrynopatie tarczycy i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa durwalumabu; przeważnie były niskiego stopnia i możliwe do opanowania zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia (Paz-Ares 2019, Antonia 2019); należy pamiętać, że badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło wpłynąć na raportowanie przez pacjenta i lekarza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w analizowanych grupach.

Tab. 63. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019) / z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021): DUR+EP vs EP, poszczególne zdarzenia niepożądane.*

Poszczególne ZN	DUR+EP (N=265)		EP (N=266)	
	Niezależnie od stopnia, n (%)	Stopień 3-4, n (%)	Niezależnie od stopnia, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
Neutropenia	111 (42%)/ 111 (42%)	64 (24%)/ 64 (24%)	124 (47%)/ 124 (47%)	88 (33%)/ 88 (33%)
Niedokrwistość	102 (38%)/ 102 (38%)	24 (9%)/ 24 (9%)	125 (47%)/ 125 (47%)	48 (18%)/ 48 (18%)
Nudności	89 (34%)/ 89 (34%)	1 (<1%)/ 1 (1%)	89 (33%)/ 89 (33%)	5 (2%)/ 5 (2%)
Łysienie	83 (31%)/ 84 (32%)	3 (1%)/ 3 (1%)	91 (34%)/ 91 (34%)	2 (1%)/ 2 (1%)
Zaparcia	44 (17%)/ 45 (17%)	2 (1%)/ 2 (1%)	51 (19%)/ 51 (19%)	0/ 0
Zmniejszony apetyt	48 (18%)/ 48 (18%)	2 (1%)/ 2 (1%)	46 (17%)/ 46 (17%)	2 (1%)/ 2 (1%)
Trombocytopenia	41 (15%)/ 41 (15%)	15 (6%)/ 15 (6%)	53 (20%)/ 53 (20%)	25 (9%)/ 25 (9%)
Zmęczenie	48 (18%)/ 48 (18%)	4 (2%)/ 4 (2%)	45 (17%)/ 45 (17%)	3 (1%)/ 3 (1%)
Wymioty	39 (15%)/ 39 (15%)	0/ 0	44 (17%)/ 44 (17%)	3 (1%)/ 3 (1%)
Astenia	40 (15%)/ 42 (16%)	5 (2%)/ 5 (2%)	40 (15%)/ 40 (15%)	3 (1%)/ 3 (1%)
Leukopenia	40 (15%)/ 40 (15%)	17 (6%)/ 17 (6%)	32 (12%)/ 32 (12%)	14 (5%)/ 14 (5%)
Duszność	31 (12%)/ 32 (12%)	5 (2%)/ 5 (2%)	28 (11%)/ 29 (11%)	3 (1%)/ 4 (<2%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	26 (10%)/ 26 (10%)	17 (6%)/ 17 (6%)	31 (12%)/ 31 (12%)	17 (6%)/ 17 (6%)
Biegunka	26 (10%)/ 29 (11%)	3 (1%)/ 4 (2%)	30 (11%)/ 30 (11%)	3 (1%)/ 3 (1%)
Kaszel	33 (12%)/ 35 (13%)	2 (1%)/ 2 (1%)	18 (7%)/ 19 (7%)	0/ 0

Poszczególne ZN	DUR+EP (N=265)		EP (N=266)	
	Niezależnie od stopnia, n (%)	Stopień 3-4, n (%)	Niezależnie od stopnia, n (%)	Stopień 3-4, n (%)
Hiponatremia	26 (10%)/ 26 (10%)	10 (4%)/ 10 (4%)	12 (5%)/ 12 (5%)	7 (3%)/ 7 (3%)
Gorączka neutropeniczna	17 (6%)/ 17 (6%)	14 (5%)/ 14 (5%)	17 (6%)/ 17 (6%)	17 (6%)/ 17 (6%)
Zmniejszona liczba białych krwinek	14 (5%)/ 14 (5%)	4 (2%)/ 4 (2%)	17 (6%)/ 17 (6%)	6 (2%)/ 6 (2%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	16 (6%)/ 16 (6%)	4 (2%)/ 4 (2%)	14 (5%)/ 14 (5%)	6 (2%)/ 6 (2%)
Zapalenie płuc	11 (4%)/ 11 (4%)	5 (2%)/ 5 (2%)	18 (7%)/ 18 (7%)	9 (3%)/ 9 (3%)
Nadciśnienie	15 (6%)/ 16 (6%)	8 (3%)/ 8 (3%)	7 (3%)/ 7 (3%)	1 (<1%)/ 1 (<1%)
Zwiększona aktywność lipazy	12 (5%)/ 12 (5%)	9 (3%)/ 9 (3%)	7 (3%)/ 7 (3%)	4 (2%)/ 4 (2%)
Zwiększona aktywność amylazy	11 (4%)/ 11 (4%)	6 (2%)/ 6 (2%)	2 (1%)/ 2 (1%)	1 (<1%)/ 1 (<1%)

* wymieniono ZN, które pojawiły się podczas okresu leczenia oraz do 90 dni po ostatniej dawce DUR lub EP, lub do rozpoczęcia kolejnej terapii (w zależności, które z tych zdarzeń wystąpiło najpierw); występujące w jednej z grup z częstością co najmniej 10% w przypadku ZN we wszystkich stopniach ciężkości lub 2% w przypadku ZN stopnia 3/4.

Tab. 64. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019) / z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021): DUR+EP vs EP, poszczególne TRAE stopnia 3/4.*

Poszczególne ZN	DUR+EP (N=265)	EP (N=266)
Neutropenia	61 (23%)/ 61 (23%)	86 (32%)/ 86 (32%)
Niedokrwistość	21 (8%)/ 21 (8%)	38 (14%)/ 38 (14%)
Nudności/wymioty	0 (0%)/ 0 (0%)	7 (3%)/ 7 (3%)

Poszczególne ZN	DUR+EP (N=265)	EP (N=266)
Trombocytopenia	14 (5%)/ 14 (5%)	24 (9%)/ 24 (9%)
Leukopenia	15 (6%)/ 15 (6%)	14 (5%)/ 14 (5%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	16 (6%)/ 16 (6%)	17 (6%)/ 17 (6%)
Gorączka neutropeniczna	13 (5%)/ 13 (5%)	17 (6%)/ 17 (6%)
Zmniejszona liczba białych krwinek	4 (2%)/ 4 (2%)	6 (2%)/ 6 (2%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	4 (2%)/ 4 (2%)	6 (2%)/ 6 (2%)
Zwiększona aktywność lipazy	8 (3%)/ 8 (3%)	1 (<1%)/ 1 (<1%)

* wymieniono TRAE stopnia 3 występujące w jednej z analizowanych grup (DUR+EP lub EP) z częstością co najmniej 2% (brak LMAE występujących z takimi częstościami).

6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

6.1.1.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019) ze zbliżoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP raportowano:

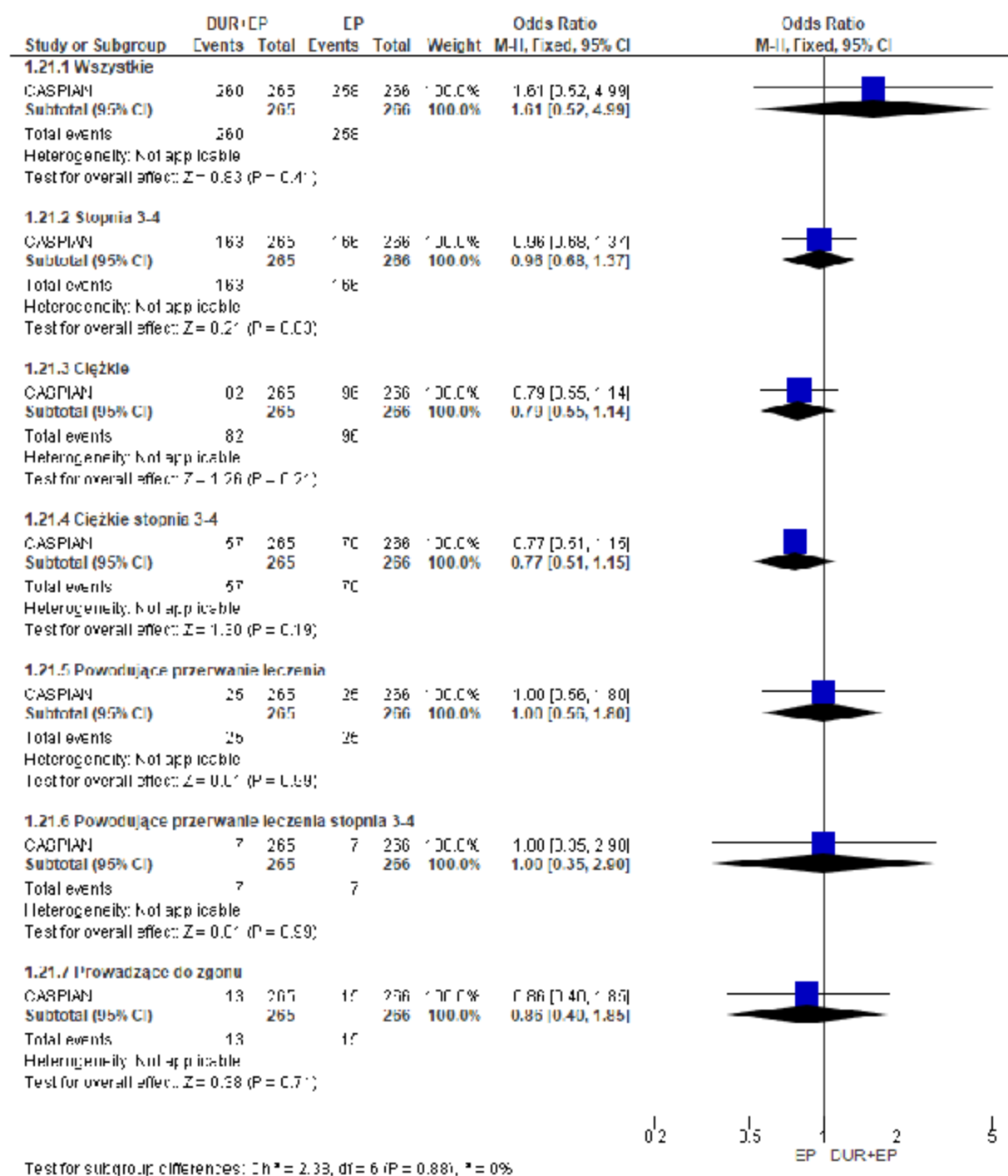
- zdarzenia niepożądane łącznie (98% vs 97%),
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie (62% vs 62%),
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (31% vs 36%),
- ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie (22% vs 26%),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (9% vs 9%),
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 powodujące przerwanie leczenia łącznie (3% vs 3%),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (5% vs 6%).

Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie.

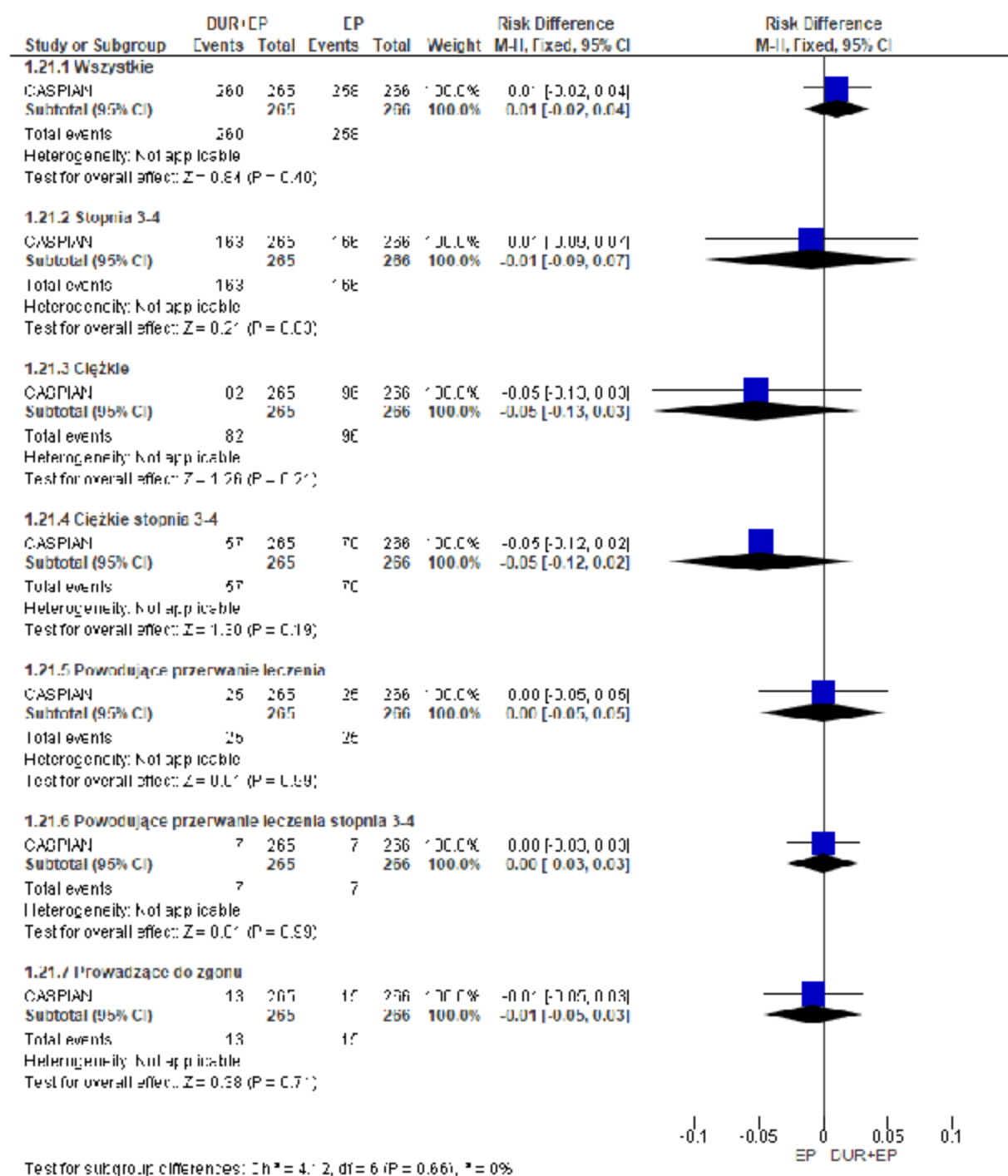
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	260 (98%)/ 258 (97%)	265/ 266	1,61 [0,52; 4,99]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
ZN stopnia 3-4 łącznie	163 (62%)/ 166 (62%)	265/ 266	0,96 [0,68; 1,37]	ns	-0,01 [-0,09; 0,07]	ns	na
Ciężkie ZN łącznie*	82 (31%)/ 96 (36%)	265/ 266	0,79 [0,55; 1,14]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
Ciężkie ZN stopnia 3-4 łącznie	57 (22%)/ 70 (26%)	265/ 266	0,77 [0,51; 1,15]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie	25 (9%)/ 25 (9%)	265/ 266	1,004 [0,56; 1,80]	ns	0,0004 [-0,05; 0,05]	ns	na
ZN stopnia 3-4 powodujące przerwanie leczenia łącznie	7 (3%)/ 7 (3%)	265/ 266	1,004 [0,35; 2,90]	ns	0,0001 [-0,03; 0,03]	ns	na
ZN prowadzące do zgonu łącznie	13 (5%)/ 15 (6%)	265/ 266	0,86 [0,40; 1,85]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na

* mniej ciężkich ZN w grupie DUR+EP vs EP (brak istotności statystycznej wyniku).

Ryc 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc 48. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepoŹądane łącznie (RD).



6.1.1.2 Analiza koŃcowa

Zgodnie z wynikami analizy koŃcowej (data odciecia 27.01.2020) ze zbliŹoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP raportowano:

- zdarzenia niepoŹądane łącznie (98% vs 97%),
- zdarzenia niepoŹądane stopnia 3-4 łącznie (62% vs 63%),
- ciężkie zdarzenia niepoŹądane łącznie (32% vs 36%),

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (10% vs 9%),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (5% vs 6%).

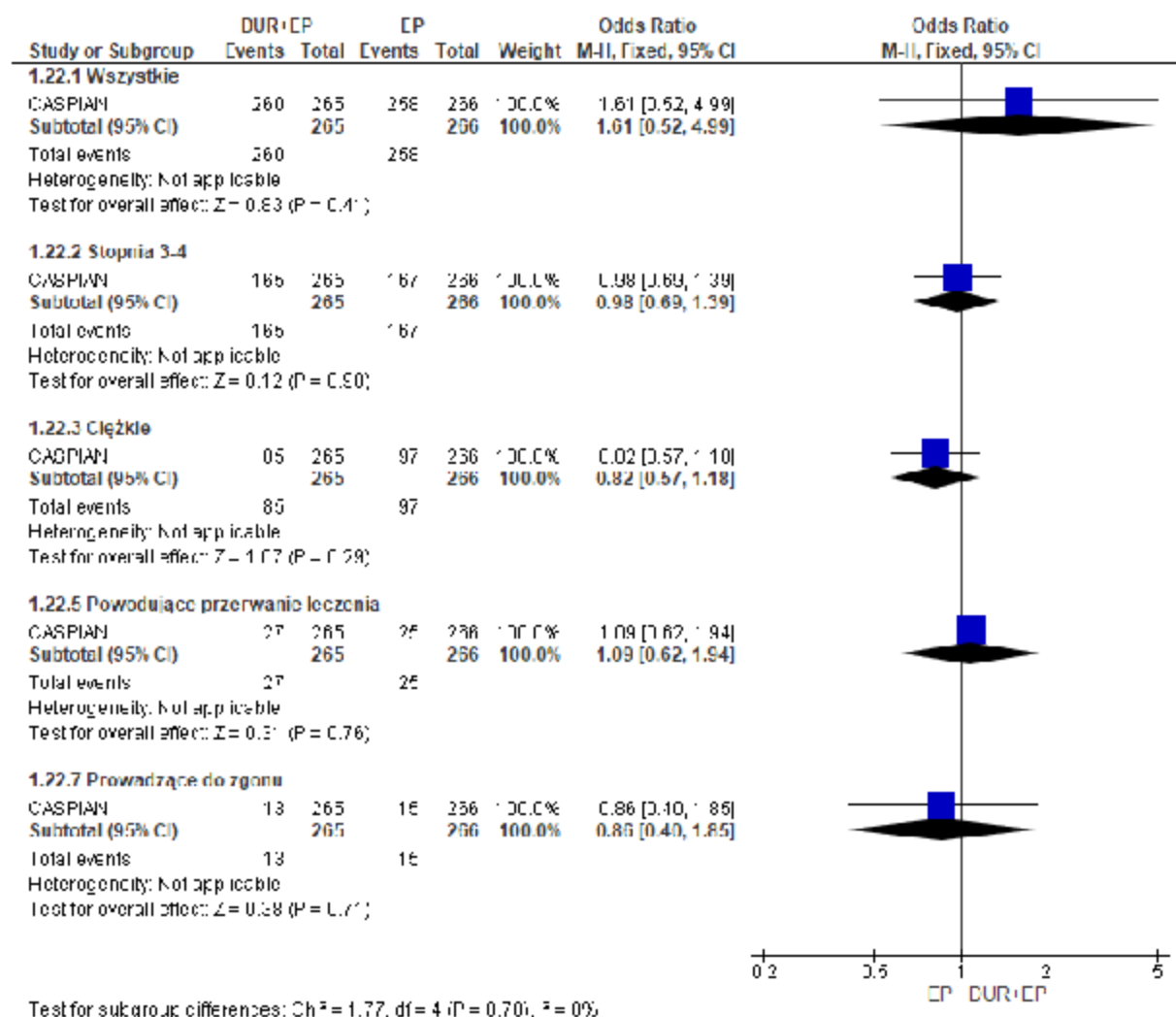
Wyniki analizy końcowej były spójne z wynikami analizy okresowej.

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie.

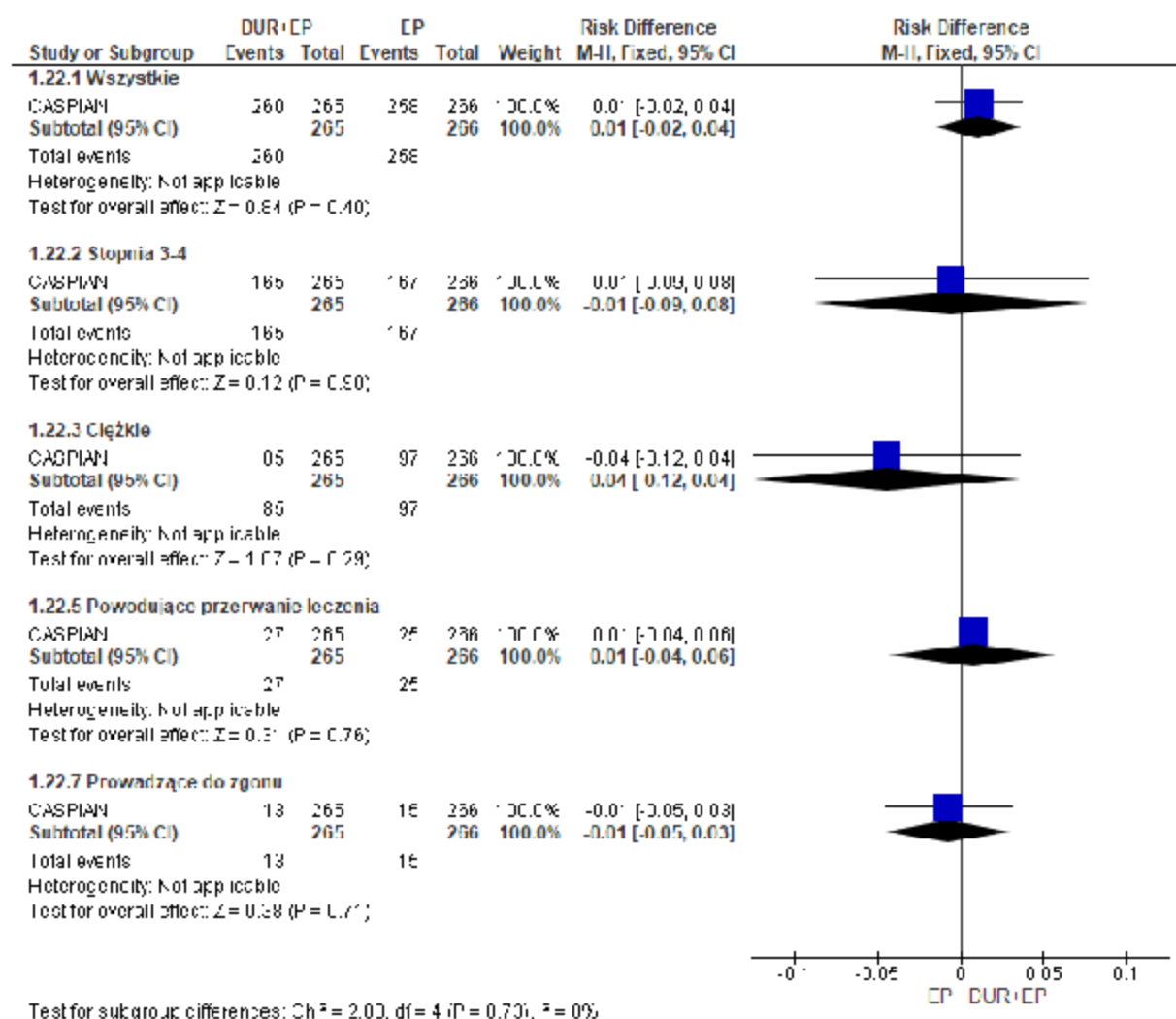
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	260 (98%)/ 258 (97%)	265/ 266	1;61 [0;52; 4;99]	ns	0;01 [-0;02; 0;04]	ns	na
ZN stopnia 3-4 łącznie	165 (62%)/ 167 (63%)	265/ 266	0,98 [0,69; 1,39]	ns	-0,01 [-0,09; 0,08]	ns	na
Ciężkie ZN łącznie*	85 (32%)/ 97 (36%)	265/ 266	0,82 [0,57; 1,18]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia łącznie	27 (10%)/ 25 (9%)	265/ 266	1,09 [0,62; 1,94]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
ZN prowadzące do zgonu łącznie	13 (5%)/ 15 (6%)	265/ 266	0;86 [0;40; 1;85]	ns	-0;01 [-0;05; 0;03]	ns	na

* mniej ciężkich ZN w grupie DUR+EP vs EP (brak istotności statystycznej wyniku).

Ryc 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza koŃcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepoŹądane łącznie (RD).



6.1.2 Zdarzenia niepoŹądane związane z leczeniem

6.1.2.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019) ze zbliŹoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP raportowano:

- zdarzenia niepoŹądane związane z leczeniem łącznie (89% vs 90%),
- zdarzenia niepoŹądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (46% vs 52%),
- ciężkie zdarzenia niepoŹądane związane z leczeniem łącznie (13% vs 19%),
- zdarzenia niepoŹądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia łącznie (6% vs 5%),
- zdarzenia niepoŹądane stopnia związane z leczeniem 3-4 powodujące przerwanie leczenia łącznie (1% vs 2%),

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (2% vs 1%),

podczas gdy ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DUR+EP vs EP (9% vs 17%, OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,86], p=0,01, RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,01, NNH_{10,6 mies.}=na).

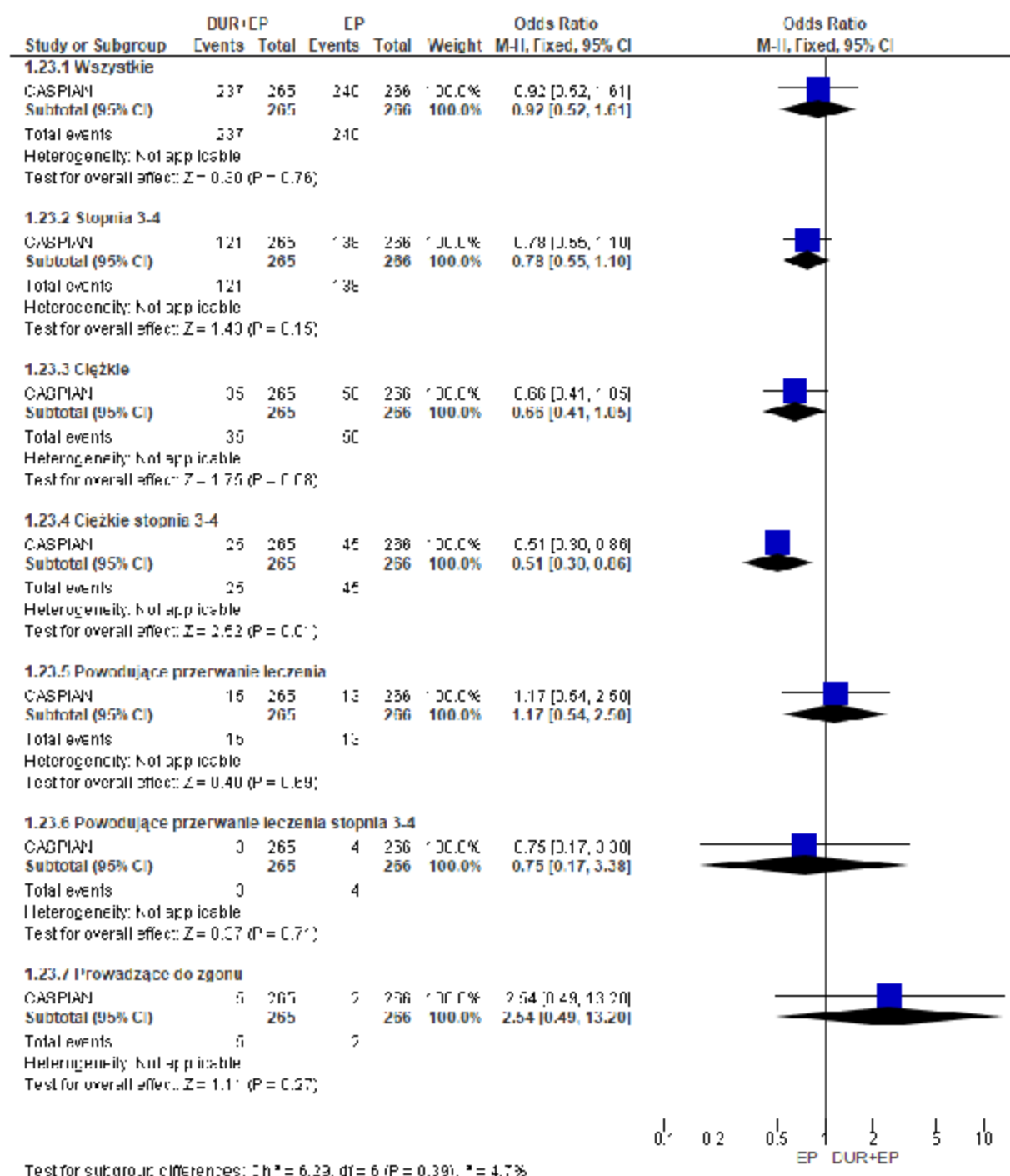
Chociaż zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu wynosiły 2% w grupie DUR+EP w porównaniu z 1% w ramieniu EP, wszystkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie wyniosły 5% w grupie DUR+EP w porównaniu z 6% w ramieniu EP, co sugeruje, że różnica między ramionami nie ma znaczenia klinicznego. Ponadto należy zauważyć, że zgony związane z leczeniem zostały ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z którymkolwiek z badanych leków, tj. DUR, platyną lub etopozydem. W grupie DUR+EP zgłoszonymi przyczynami zgonów związanych z leczeniem były: zatrzymanie akcji serca, odwodnienie, hepatotoksyczność, pancytopenia i posocznica (po 1 pacjencie). W grupie EP zgłoszonymi przyczynami zgonów związanych z leczeniem były: pancytopenia i trombocytopenia / krwotok (po 1 pacjencie).

Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

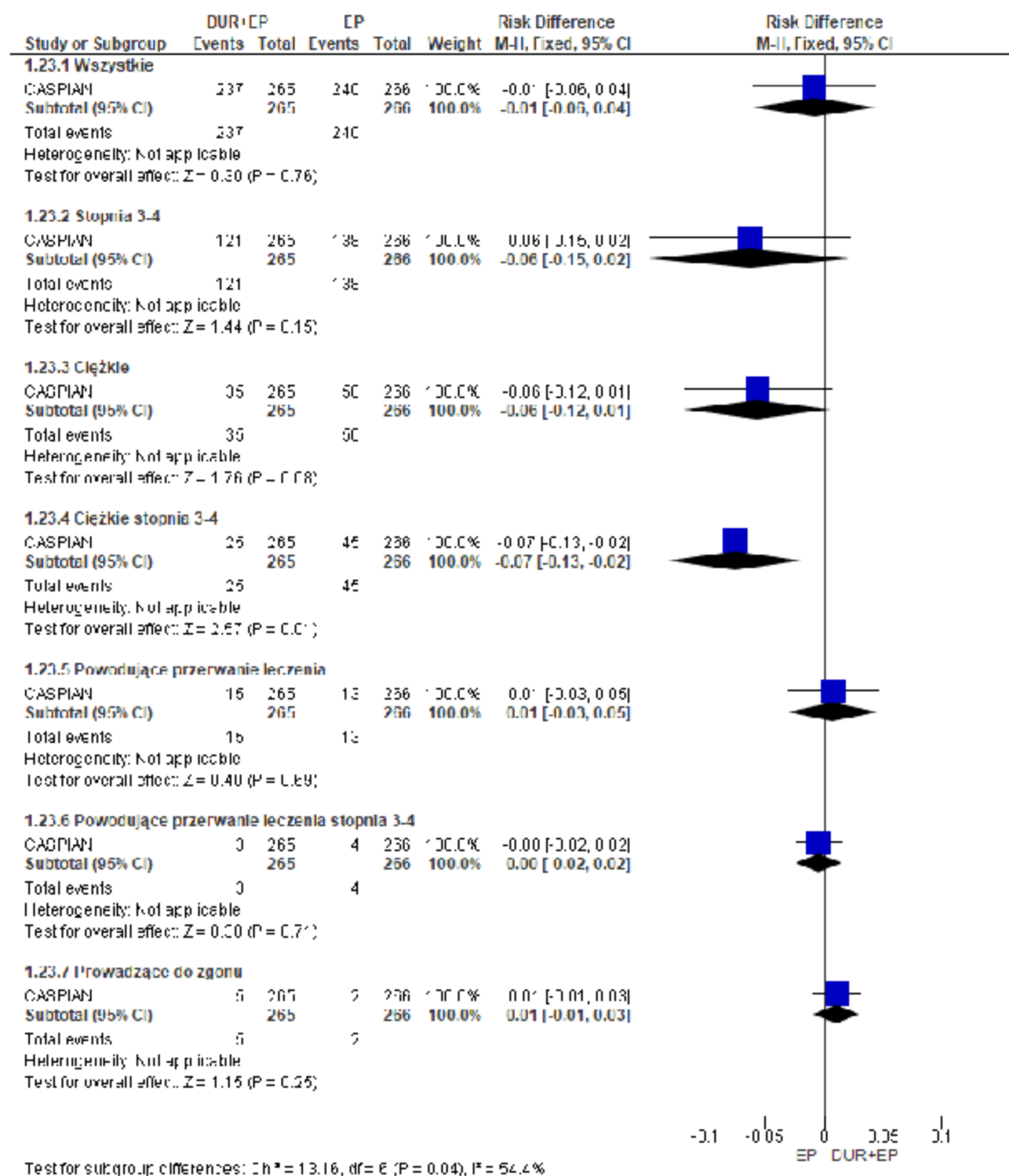
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
TRAE łącznie	237 (89%)/ 240 (90%)	265/ 266	0,92 [0,52; 1,61]	Ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
TRAE stopnia 3- 4 łącznie	121 (46%)/ 138 (52%)	265/ 266	0,78 [0,55; 1,10]	Ns	-0,06 [-0,15; 0,02]	ns	na
Ciężkie TRAE łącznie	35 (13%)/ 50 (19%)	265/ 266	0,66 [0,41; 1,05]	0,08	-0,06 [-0,12; 0,01]	0,08	na
Ciężkie TRAE stopnia 3-4 łącznie	25 (9%)/ 45 (17%)	265/ 266	0,51 [0,30; 0,86]	0,01	-0,07 [-0,13; -0,02]	0,01	na
TRAE powodujące przerwanie leczenia łącznie	15 (6%)/ 13 (5%)	265/ 266	1,17 [0,54; 2,50]	Ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
TRAE stopnia 3- 4powodujące przerwanie leczenia łącznie	3 (1%)/ 4 (2%)	265/ 266	0,75 [0,17; 3,38]	Ns	-0,004 [-0,02; 0,02]	ns	na
TRAE prowadzące do zgonu łącznie	5 (2%)/ 2 (1%)	265/ 266	2,54 [0,49; 13,20]	Ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

Ryc 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).



Ryc 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).



6.1.2.2 Analiza końcowa

Zgodnie z wynikami analizy końcowej (data odcięcia 27.01.2020) ze zbliżoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP raportowano:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (89% vs 90%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (46% vs 52%),
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (13% vs 19%),

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia łącznie (6% vs 5%),
- zdarzenia niepożądane stopnia związane z leczeniem 3-4 powodujące przerwanie leczenia łącznie (1% vs 2%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (2% vs 1%),

podczas gdy ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DUR+EP vs EP (9% vs 17%, OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,86], p=0,01, RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,01, NNH_{25,1 mies.}=na).

Wyniki analizy końcowej były spójne z wynikami analizy okresowej.

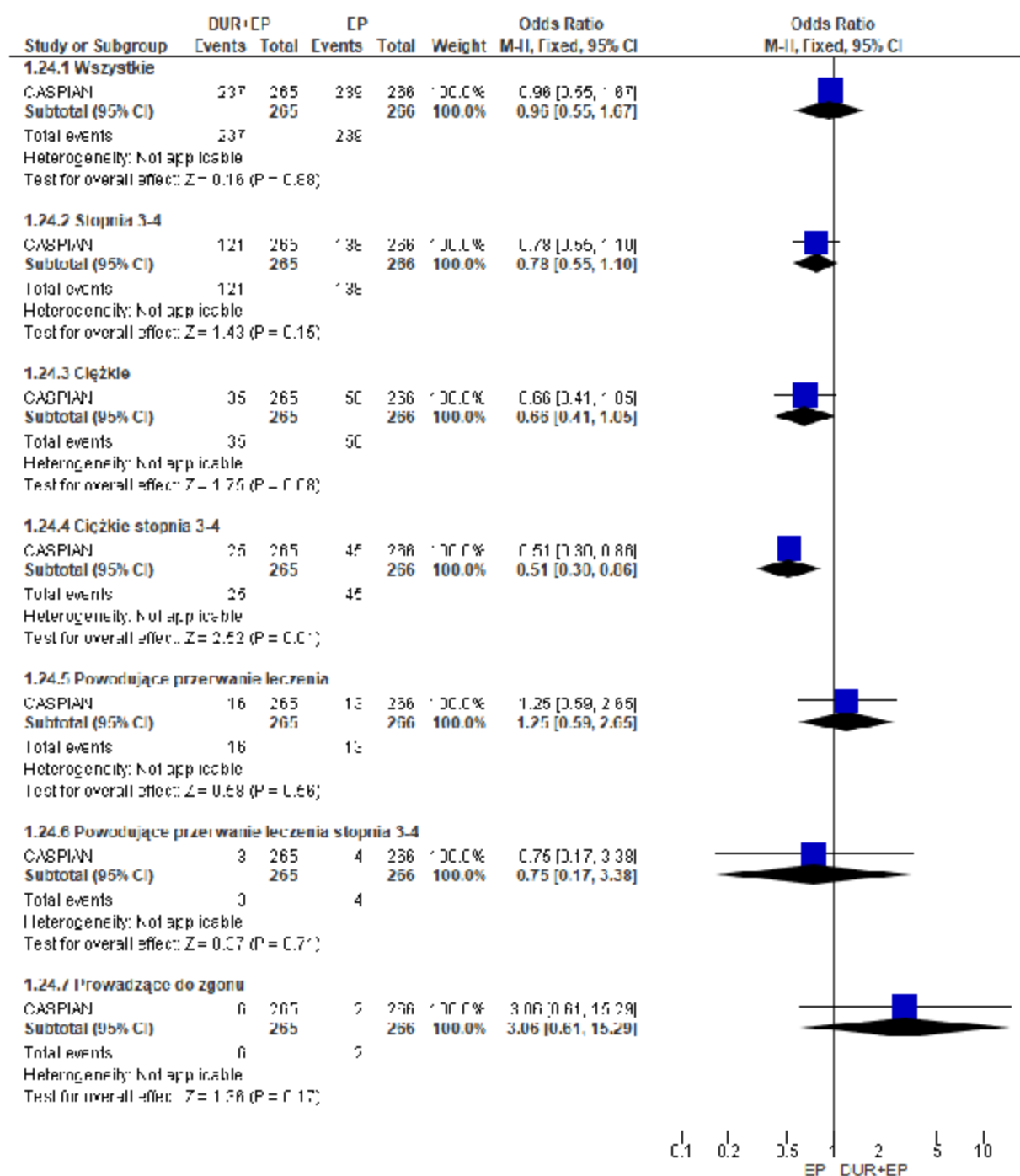
Chociaż zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu wynosiły 2% w grupie DUR+EP w porównaniu z 1% w ramieniu EP, wszystkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie wyniosły 5% w grupie DUR+EP w porównaniu z 6% w ramieniu EP, co sugeruje, że różnica między ramionami nie ma znaczenia klinicznego. Ponadto należy zauważyć, że zgony związane z leczeniem zostały ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z którymkolwiek z badanych leków, tj. DUR, platyną lub etopozydem. W grupie DUR+EP zgłoszonymi przyczynami zgonów związanych z leczeniem były: zatrzymanie akcji serca, odwodnienie, hepatotoksyczność, śródmiąższowa choroba płuc, pancytopenia i posocznica (po 1 pacjencie). W grupie EP zgłoszonymi przyczynami zgonów związanych z leczeniem były: pancytopenia i trombocytopenia / krwotok (po 1 pacjencie).

Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

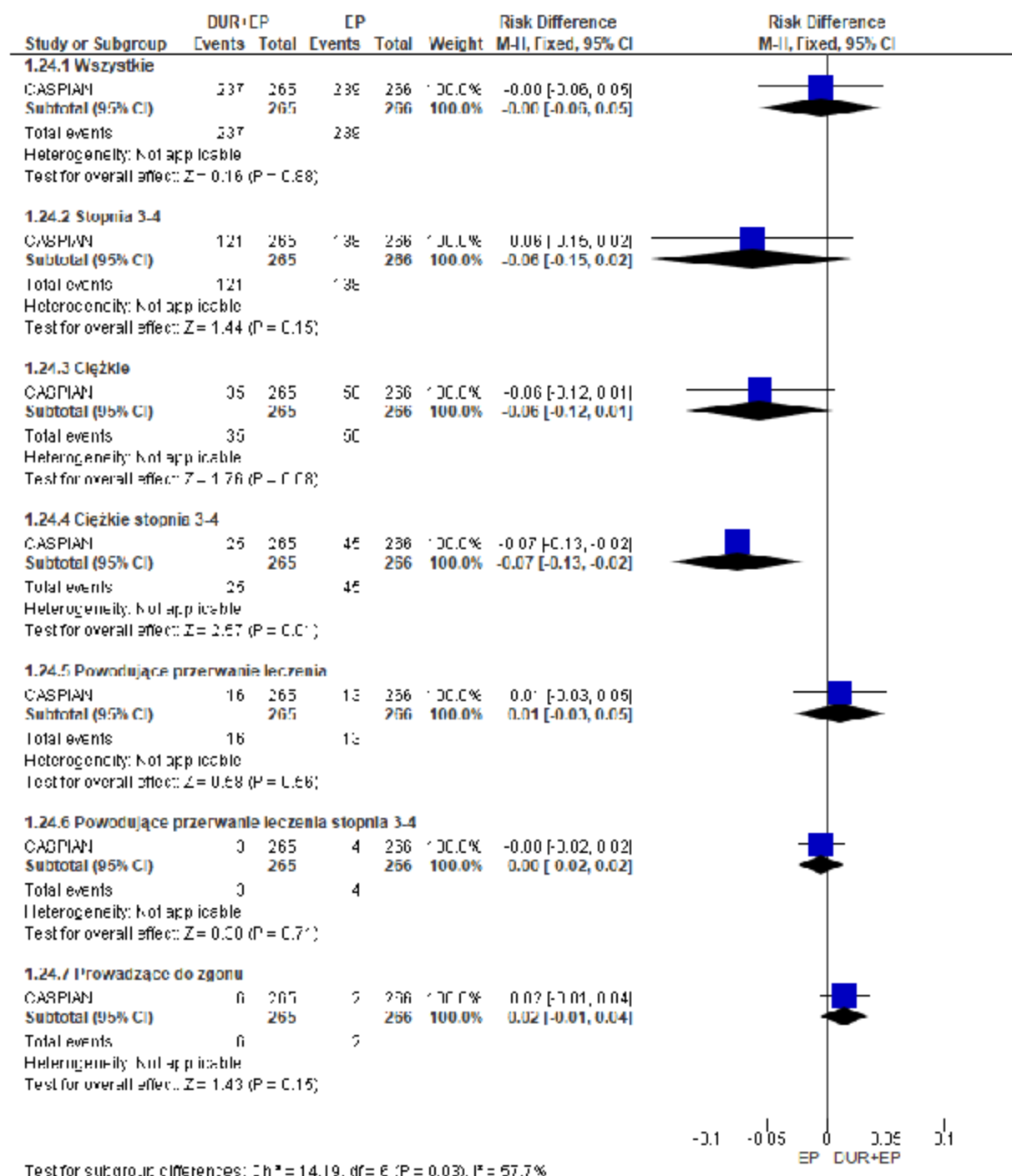
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
TRAE łącznie	237 (89%)/ 239 (90%)	265/ 266	0,96 [0,55; 1,67]	Ns	-0,004 [-0,06; 0,05]	ns	na
TRAE stopnia 3- 4 łącznie	121 (46%)/ 138 (52%)	265/ 266	0,78 [0,55; 1,10]	Ns	-0,06 [-0,15; 0,02]	ns	na
Ciężkie TRAE łącznie	35 (13%)/ 50 (19%)	265/ 266	0,66 [0,41; 1,05]	0,08	-0,06 [-0,12; 0,01]	0,08	na
Ciężkie TRAE stopnia 3-4 łącznie	25 (9%)/ 45 (17%)	265/ 266	0,51 [0,30; 0,86]	0,01	-0,07 [-0,13; -0,02]	0,01	na
TRAE powodujące przerwanie leczenia łącznie	16 (6%)/ 13 (5%)	265/ 266	1,25 [0,59; 2,65]	Ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
TRAE stopnia 3- 4 powodujące przerwanie leczenia łącznie	3 (1%)/ 4 (2%)	265/ 266	0,75 [0,17; 3,38]	Ns	-0,004 [-0,02; 0,02]	ns	na
TRAE prowadzące do zgonu łącznie	6 (2%)/ 2 (1%)	265/ 266	3,06 [0,61; 15,29]	Ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na

TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

Ryc 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).



Ryc 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).



6.1.3 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

6.1.3.1 Analiza okresowa

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym były liczbowo wyższe w grupie leczonej durwalumabem z platyną i etopozydem niż w grupie platyny z etopozydem, powodowane

przez endokrynopatie tarczycy i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa durwalumabu. Przeważnie były niskiego stopnia i możliwe do opanowania zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia (Paz-Ares 2019, Antonia 2019). Należy pamiętać, że badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło wpłynąć na raportowanie przez pacjenta i lekarza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w analizowanych grupach.

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019) istotnie statystycznie częściej w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym:

- we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (20% vs 3%, OR=9,03 [95%CI: 4,02; 20,30], $p < 0,00001$, RD=0,17 [95%CI: 0,12; 0,22], $p < 0,00001$, NNH_{10,6 mies.} =5 [95%CI: 4; 8])
- oraz w stopniu 3 i 4 łącznie (5% vs <1%, OR=12,57 [95%CI: 1,62; 97,37], $p = 0,02$, RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], $p = 0,002$, NNH_{10,6 mies.} =24 [95%CI: 14; 64]),

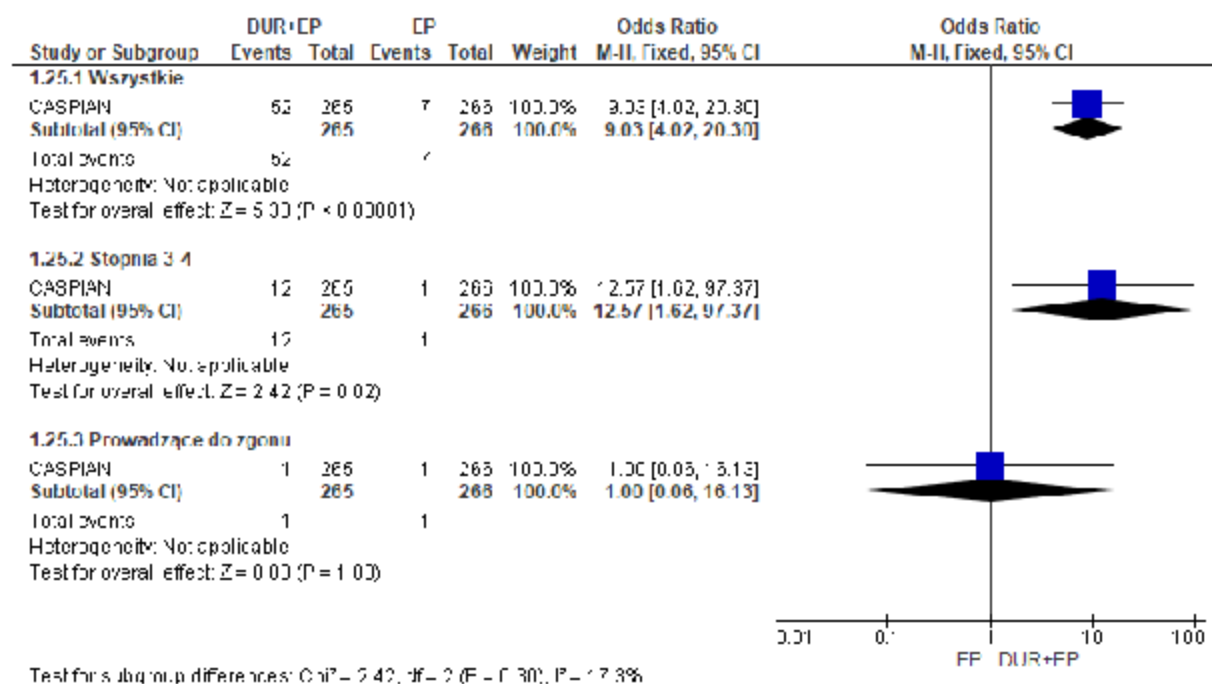
a zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP (<1% vs <1%).

Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie.

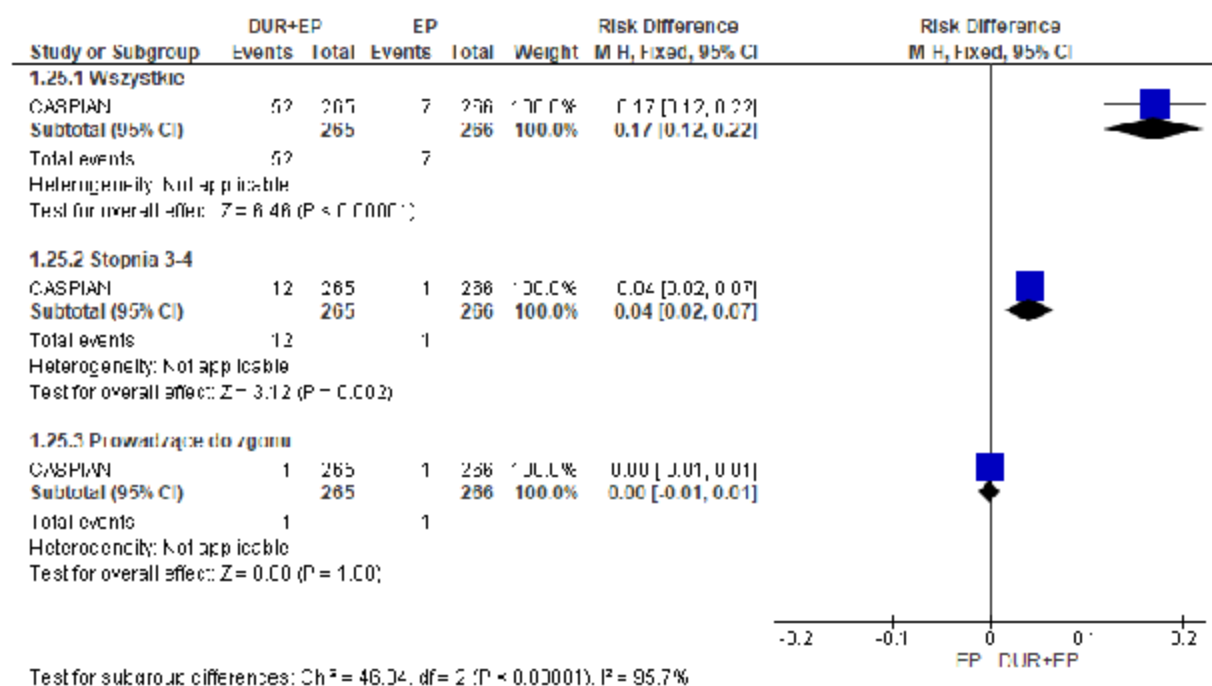
Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
IMAE łącznie	52 (20%) / 7 (3%) /	265 / 266	9,03 [4,02; 20,30]	<0,00 001	0,17 [0,12; 0,22]	<0,00 001	5 [4; 8]
IMAE stopnia 3-4 łącznie	12 (5%) / 1 (<1%)	265 / 266	12,57 [1,62; 97,37]	0,02	0,04 [0,02; 0,07]	0,002	24 [14; 64]
IMAE prowadzące do zgonu łącznie	1 (<1%) / 1 (<1%)	265 / 266	1,004 [0,06; 16,13]	Ns	0,00001 [-0,01; 0,01]	ns	na

IMAE - zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*).

Ryc 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (OR).



Ryc 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (RD).



6.1.3.2 Analiza końcowa

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym były liczbowo wyższe w grupie leczonej durwalumabem z platyną i etopozydem niż w grupie platyny z etopozydem, powodowane przez endokrynopatie tarczycy i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa durwalumabu. Przeważnie były niskiego stopnia i możliwe do opanowania zgodnie ze standardowymi

wytycznymi dotyczącymi leczenia (Paz-Ares 2019, Antonia 2019). Należy pamiętać, że badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło wpłynąć na raportowanie przez pacjenta i lekarza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w analizowanych grupach.

Zgodnie z wynikami analizy końcowej (data odcięcia 27.01.2020) istotnie statystycznie częściej w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym:

- we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (20% vs 3%, OR=9,25 [95%CI: 4,12; 20,77], $p < 0,00001$, RD=0,17 [95%CI: 0,12; 0,23], $p < 0,00001$, NNH_{25,1mies.}=5 [95%CI: 4; 8])
- oraz w stopniu 3 i 4 łącznie (5% vs <1%, OR=13,67 [95%CI: 1,78; 105,27], $p = 0,01$, RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], $p = 0,001$, NNH_{25,1mies.}=22 [95%CI: 13; 54]),

a zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP (<1% vs <1%).

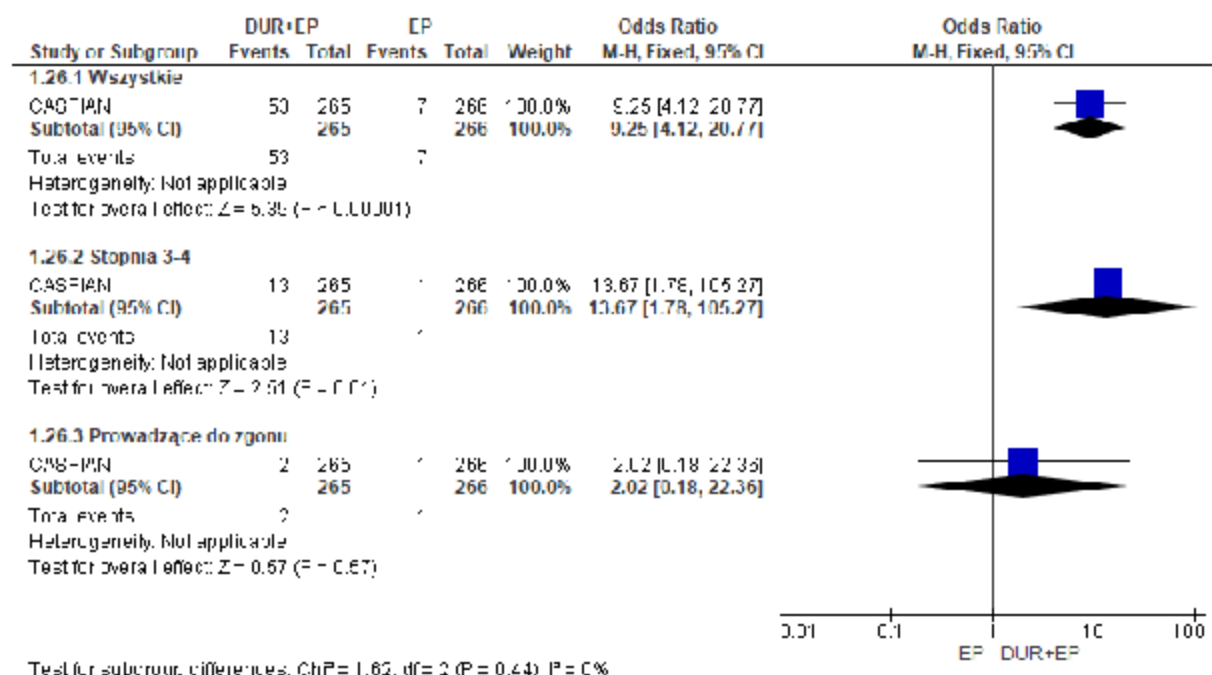
Wyniki analizy końcowej były spójne z wynikami analizy okresowej.

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie.

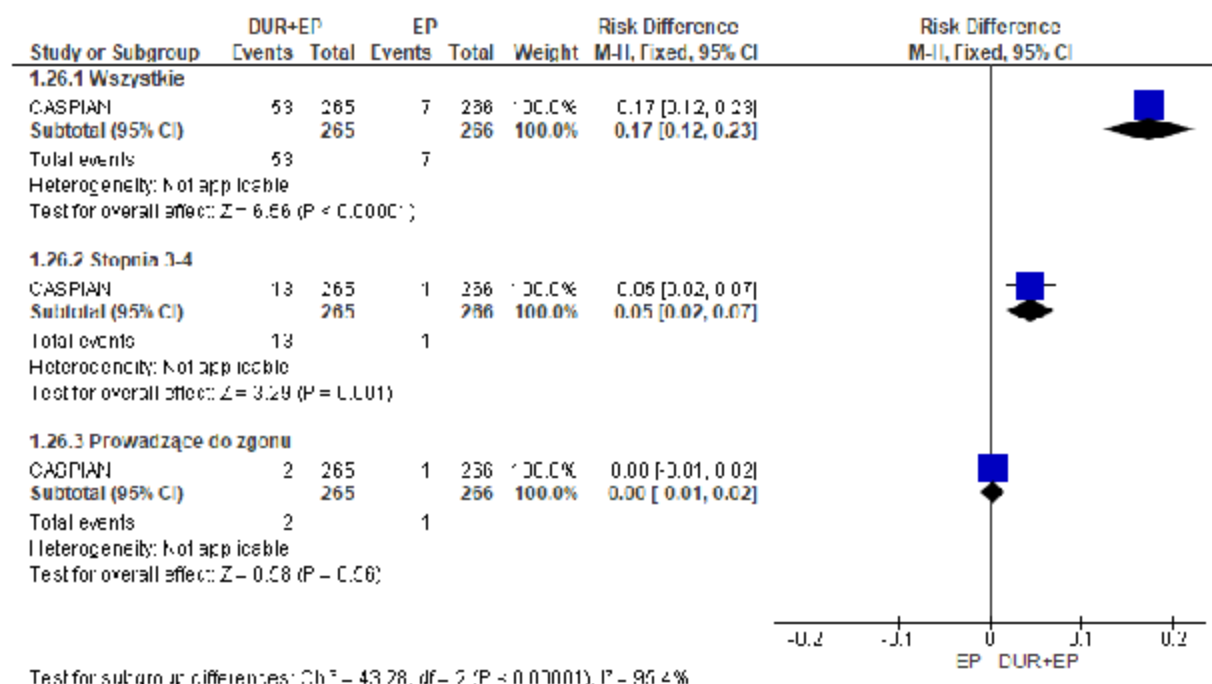
Punkt końcowy	ni/ (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
IMAE łącznie	53 (20%) / 7 (3%) /	265 / 266	9,25 [4,12; 20,77]	<0,00 001	0,17 [0,12; 0,23]	<0,00 001	5 [4; 8]
IMAE stopnia 3-4 łącznie	13 (5%) / 1 (<1%)	265 / 266	13,67 [1,78; 105,27]	0,01	0,05 [0,02; 0,07]	0,001	22 [13; 54]
IMAE prowadzące do zgonu łącznie	2 (1%) / 1 (<1%)	265 / 266	2,02 [0,18; 22,36]	Ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na

IMAE - zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*).

Ryc 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (OR).



Ryc 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (RD).



6.1.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane

6.1.4.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019) w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie:

- niedokrwistości (38% vs 47%, OR=0,71 [95%CI: 0,50; 0,997], p=0,048, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,00], p=0,047, NNH_{10,6 mies.}=na),

a istotnie statystycznie częściej:

- kaszlu (12% vs 7%, OR=1,96 [95%CI: 1,07; 3,58], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,03, NNH_{10,6 mies.}=17 [95%CI: 9; 144]),
- hiponatremii (10% vs 5%, OR=2,30 [95%CI: 1,14; 4,67], p=0,02, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=18 [95%CI: 10; 106]),
- i zwiększonej aktywności amylazy (4% vs 1%, OR=5,72 [95%CI: 1,25; 26,04], p=0,02, RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,01, NNH_{10,6 mies.}=29 [95%CI: 16; 127]).

Ponadto w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ciężkości w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie:

- neutropenii (24% vs 33%, OR=0,64 [95%CI: 0,44; 0,94], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,01], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=na),
- niedokrwistości (9% vs 18%, OR=0,45 [95%CI: 0,27; 0,76], p=0,003, RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p=0,002, NNH_{10,6 mies.}=na),

a istotnie statystycznie częściej:

- nadciśnienia (3% vs <1%, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=37 [95%CI: 20; 219]).

Pozostałe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia ciężkości oraz 3-4 stopnia ciężkości) występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

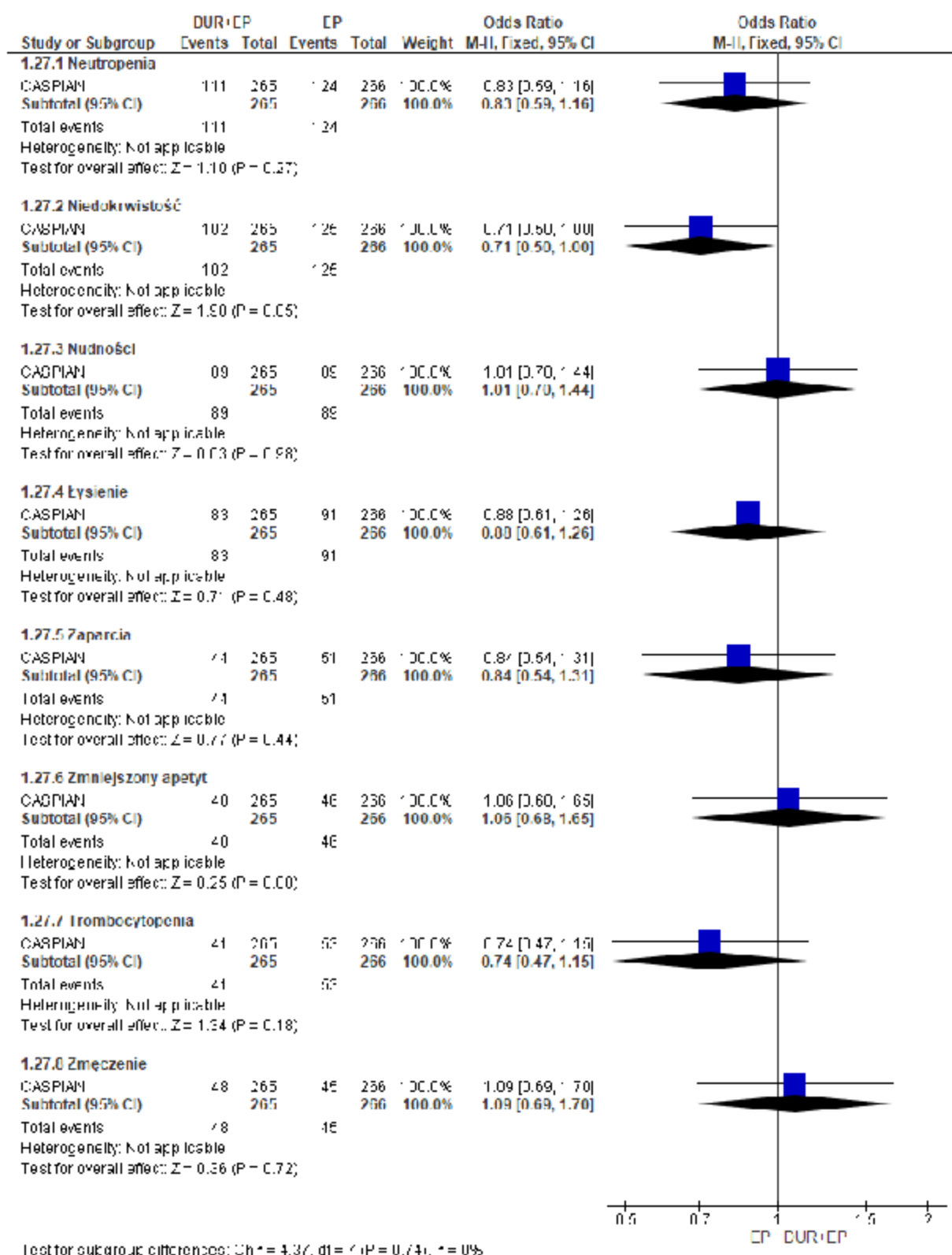
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niezależnie od stopnia							
Neutropenia	111 (42%)/ 124 (47%)/	265/ 266	0,83 [0,59; 1,16]	ns	-0,05 [-0,13; 0,04]	ns	na
Niedokrwistość	102 (38%)/ 125 (47%)/	265/ 266	0,71 [0,50; 0,997]	0,048	-0,09 [-0,17; -0,00]	0,047	na
Nudności	89 (34%)/ 89 (33%)/	265/ 266	1,01 [0,70; 1,44]	ns	0,001 [-0,08; 0,08]	ns	na
Łysienie	83 (31%)/ 91 (34%)/	265/ 266	0,88 [0,61; 1,26]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na
Zaparcia	44 (17%)/ 51 (19%)/	265/ 266	0,84 [0,54; 1,31]	ns	-0,03 [-0,09; 0,04]	ns	na
Zmniejszony apetyt	48 (18%)/ 46 (17%)/	265/ 266	1,06 [0,68; 1,65]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
Trombocytopenia	41 (15%)/ 53 (20%)/	265/ 266	0,74 [0,47; 1,15]	ns	-0,04 [-0,11; 0,02]	ns	na
Zmęczenie	48 (18%)/ 45 (17%)/	265/ 266	1,09 [0,69; 1,70]	ns	0,01 [-0,05; 0,08]	ns	na
Wymioty	39 (15%)/ 44 (17%)/	265/ 266	0,87 [0,54; 1,39]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
Astenia	40 (15%)/ 40 (15%)/	265/ 266	1,004 [0,62; 1,62]	ns	0,0006 [-0,06; 0,06]	ns	na
Leukopenia	40 (15%)/ 32 (12%)/	265/ 266	1,30 [0,79; 2,14]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
Duszność	31 (12%)/ 28 (11%)/	265/ 266	1,13 [0,65; 1,94]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofilii	26 (10%)/ 31 (12%)/	265/ 266	0,82 [0,48; 1,43]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Biegunka	26 (10%)/ 30 (11%)/	265/ 266	0,86 [0,49; 1,49]	ns	-0,01 [-0,07; 0,04]	ns	na
Kaszel	33 (12%)/ 18 (7%)/	265/ 266	1,96 [1,07; 3,58]	0,03	0,06 [0,01; 0,11]	0,03	17 [9; 144]
Hiponatremia	26 (10%)/ 12 (5%)/	265/ 266	2,30 [1,14; 4,67]	0,02	0,05 [0,01; 0,10]	0,02	18 [10; 106]
Gorączka neutropeni czna	17 (6%)/ 17 (6%)/	265/ 266	1,004 [0,50; 2,01]	ns	0,0002 [-0,04; 0,04]	ns	na
Zmniejszona liczba białych krwinek	14 (5%)/ 17 (6%)/	265/ 266	0,82 [0,39; 1,69]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Zmniejszona liczba płytek krwi	16 (6%)/ 14 (5%)/	265/ 266	1,16 [0,55; 2,42]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na

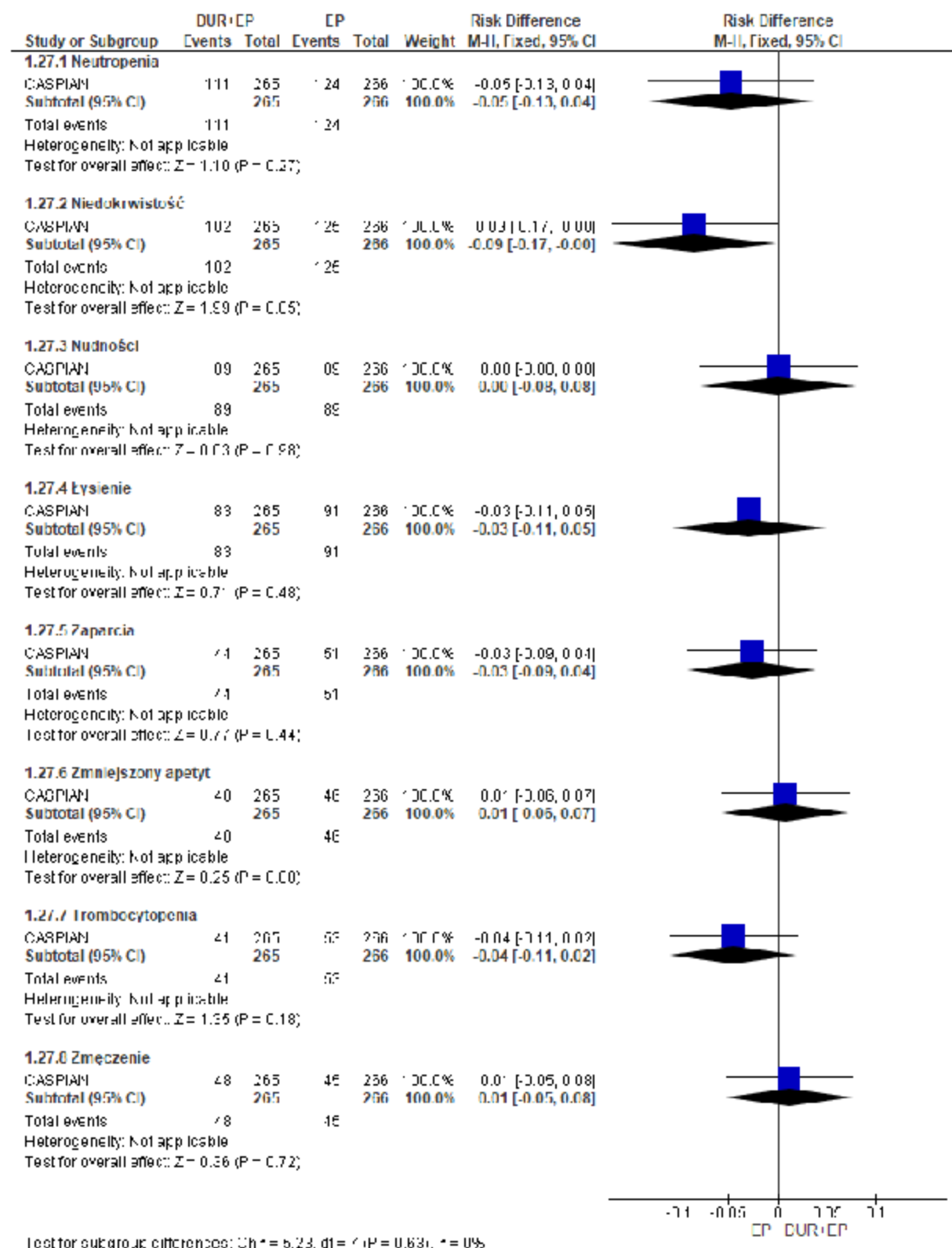
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie płuc	11 (4%)/ 18 (7%)	265/ 266	0,60 [0,28; 1,29]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Nadciśnienie	15 (6%)/ 7 (3%)	265/ 266	2,22 [0,89; 5,54]	0,09	0,03 [-0,004; 0,06]	0,08	na
Zwiększona aktywność lipazy	12 (5%)/ 7 (3%)	265/ 266	1,75 [0,68; 4,53]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zwiększona aktywność amylazy	11 (4%)/ 2 (1%)	265/ 266	5,72 [1,25; 26,04]	0,02	0,03 [0,01; 0,06]	0,01	29 [16; 127]
Stopnia 3-4							
Neutropenia	64 (24%)/ 88 (33%)/	265/ 266	0,64 [0,44; 0,94]	0,02	-0,09 [-0,17; -0,01]	0,02	na
Niedokrwistość	24 (9%)/ 48 (18%)	265/ 266	0,45 [0,27; 0,76]	0,003	-0,09 [-0,15; -0,03]	0,002	na
Nudności	1 (<1%)/ 5 (2%)	265/ 266	0,20 [0,02; 1,70]	ns	-0,02 [-0,03; 0,003]	ns	na
Łysienie	3 (1%)/ 2 (1%)	265/ 266	1,51 [0,25; 9,12]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zaparcia	2 (1%)/ 0 (0%)	265/ 266	5,06 [0,24; 105,84]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zmniejszony apetyt	2 (1%)/ 2 (1%)	265/ 266	1,004 [0,14; 7,18]	ns	0,00003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Trombocytopenia	15 (6%)/ 25 (9%)	265/ 266	0,58 [0,30; 1,12]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na
Zmęczenie	4 (2%)/ 3 (1%)	265/ 266	1,34 [0,30; 6,06]	ns	0,004 [-0,02; 0,02]	ns	na
Wymioty	0 (0%)/ 3 (1%)	265/ 266	0,14 [0,01; 2,76]	ns	-0,01 [-0,03; 0,003]	ns	na
Astenia	5 (2%)/ 3 (1%)	265/ 266	1,69 [0,40; 7,13]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Leukopenia	17 (6%)/ 14 (5%)	265/ 266	1,23 [0,60; 2,56]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Duszność	5 (2%)/ 3 (1%)	265/ 266	1,69 [0,40; 7,13]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofilii	17 (6%)/ 17 (6%)	265/ 266	1,00 [0,50; 2,01]	ns	0,0002 [-0,04; 0,04]	ns	na
Biegunka	3 (1%)/ 3 (1%)	265/ 266	1,004 [0,20; 5,02]	ns	0,00004 [-0,02; 0,02]	ns	na
Kaszel	2 (1%)/ 0 (0%)	265/ 266	5,06 [0,24; 105,84]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Hiponatremia	10 (4%)/ 7 (3%)	265/ 266	1,45 [0,54; 3,87]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Gorączka neutropeni czna	14 (5%)/ 17 (6%)	265/ 266	0,82 [0,39; 1,69]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Zmniejszona liczba białych krwinek	4 (2%)/ 6 (2%)	265/ 266	0,66 [0,19; 2,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zmniejszona liczba płytek krwi	4 (2%)/ 6 (2%)	265/ 266	0,66 [0,19; 2,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zapalenie płuc	5 (2%)/ 9 (3%)	265/ 266	0,55 [0,18; 1,66]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na
Nadciśnienie	8 (3%)/ 1 (<1%)	265/ 266	8,25 [1,02; 66,42]	0,047	0,03 [0,005; 0,05]	0,02	37 [20; 219]
Zwiększona aktywność lipazy	9 (3%)/ 4 (2%)	265/ 266	2,30 [0,70; 7,57]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zwiększona aktywność amylazy	6 (2%)/ 1 (<1%)	265/ 266	6,14 [0,73; 51,35]	0,09	0,02 [-0,0005; 0,04]	0,06	na

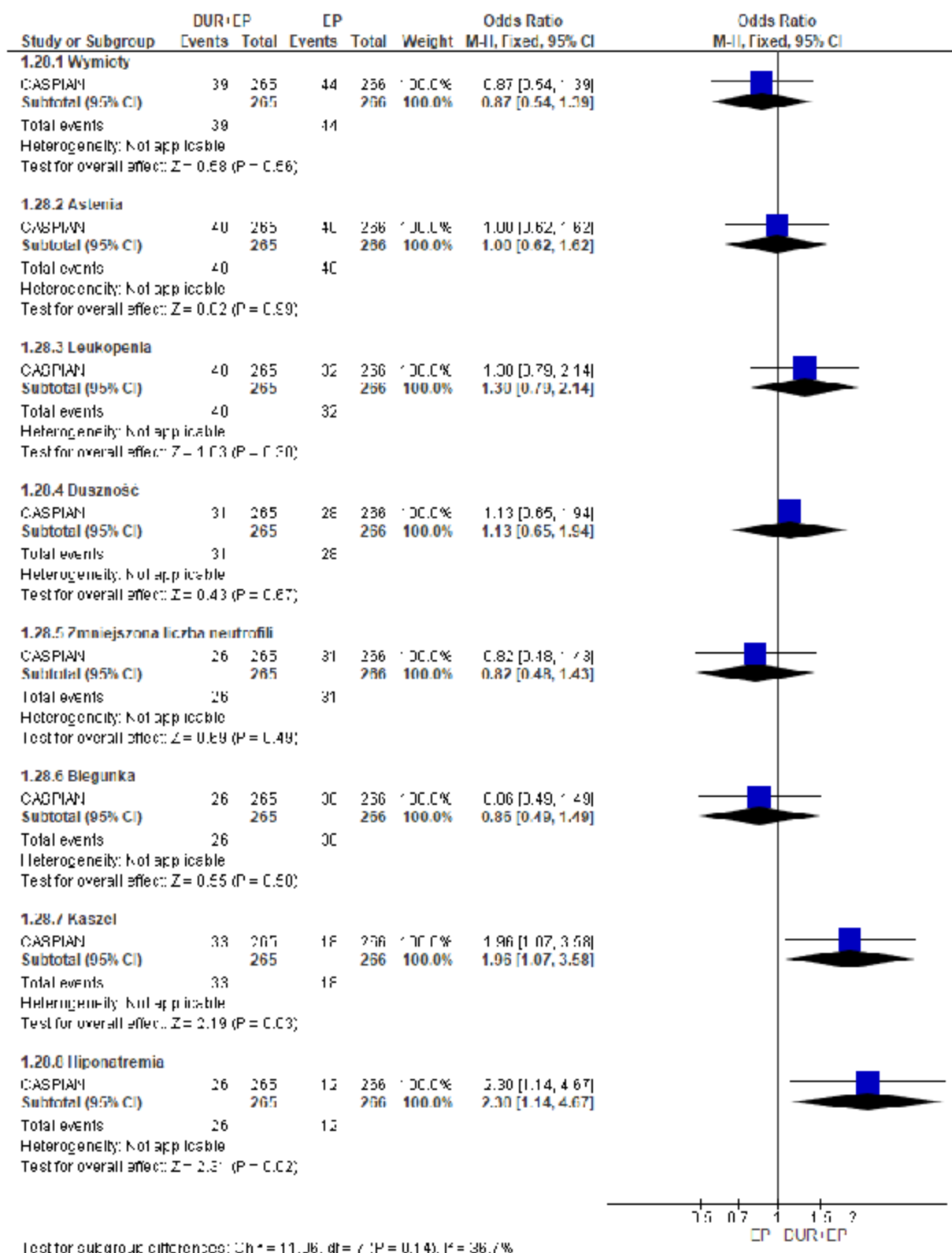
Ryc 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 1.



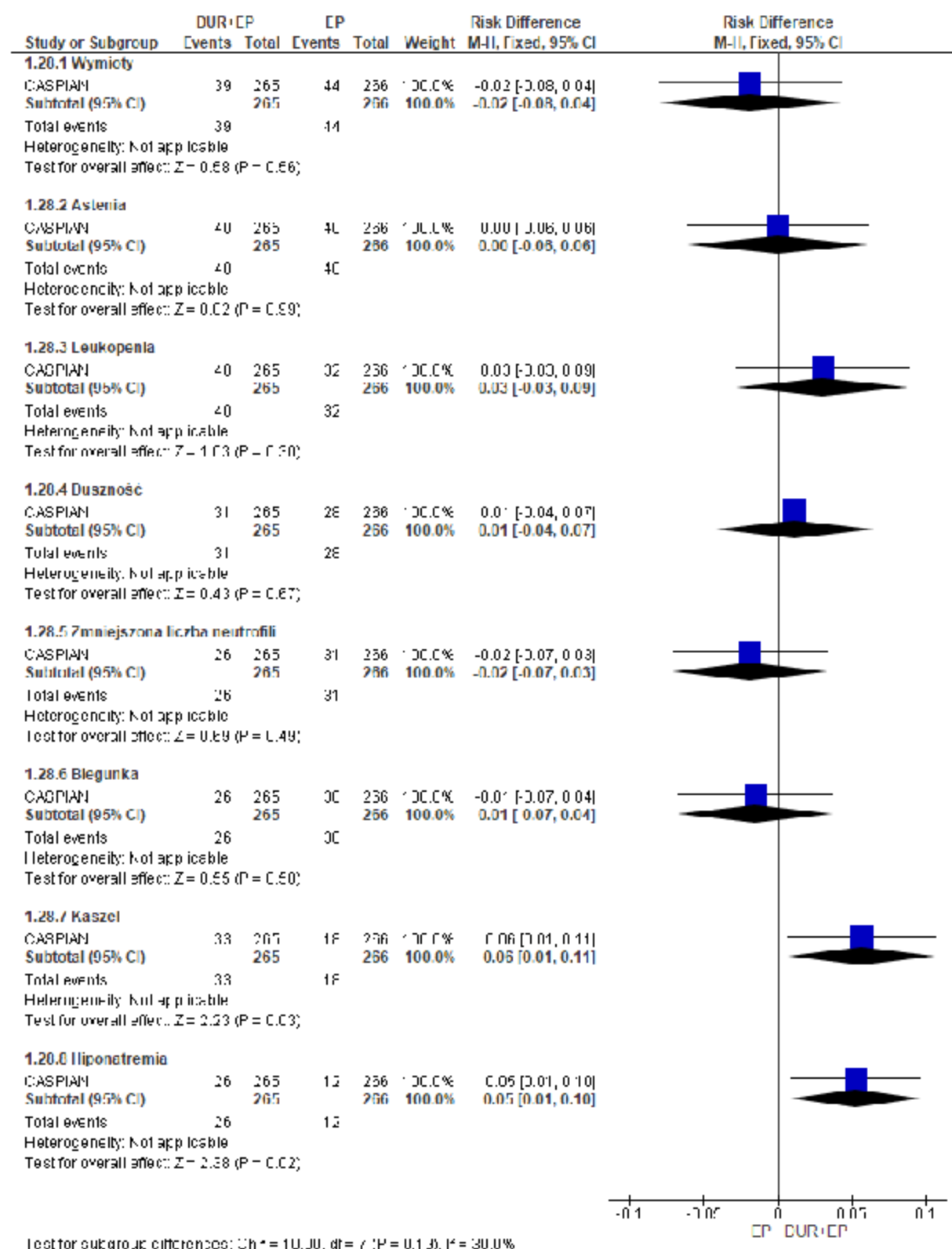
Ryc. 60. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepoŹądane niezaleŹnie od stopnia (RD) - cz. 1.



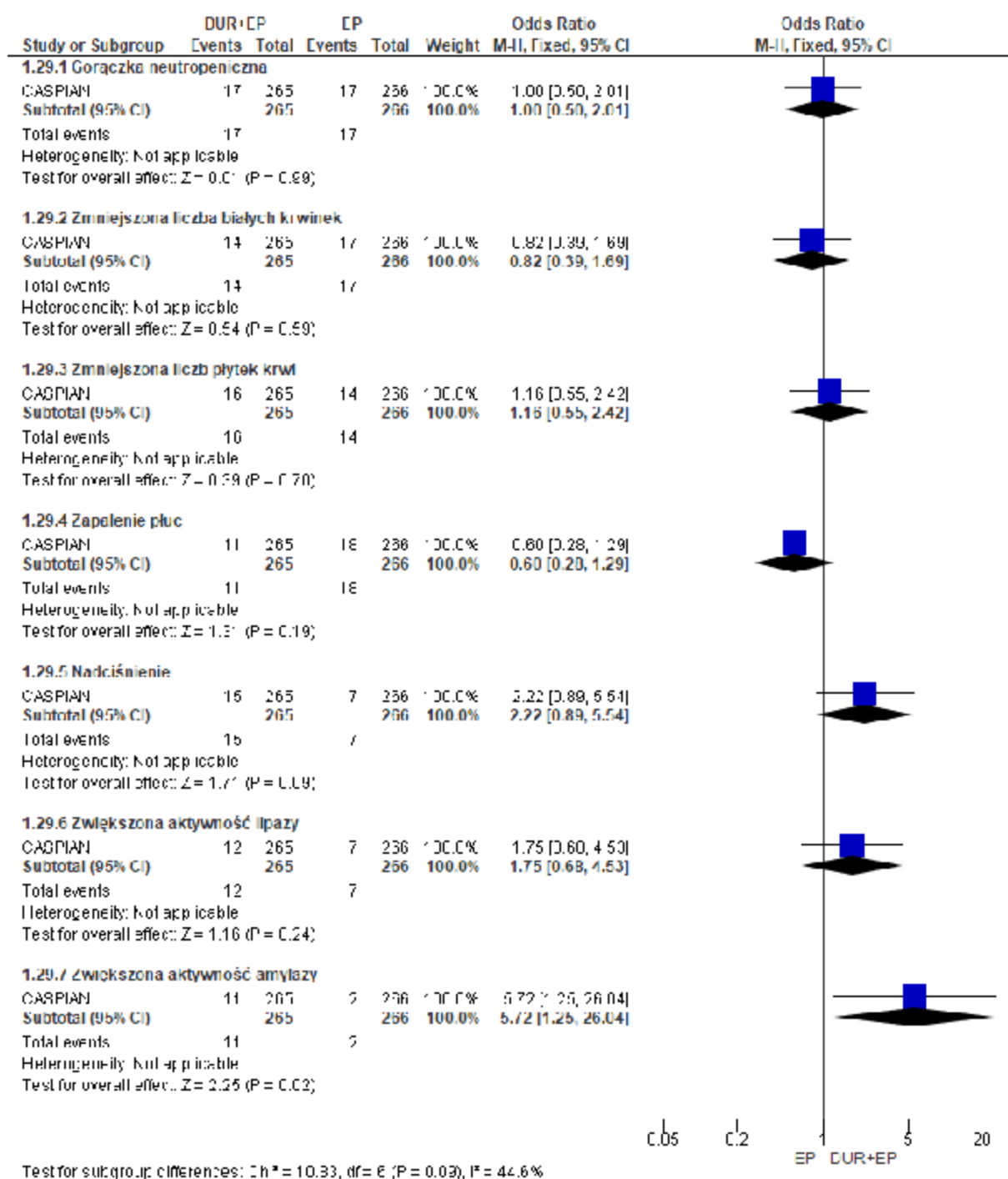
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 2.



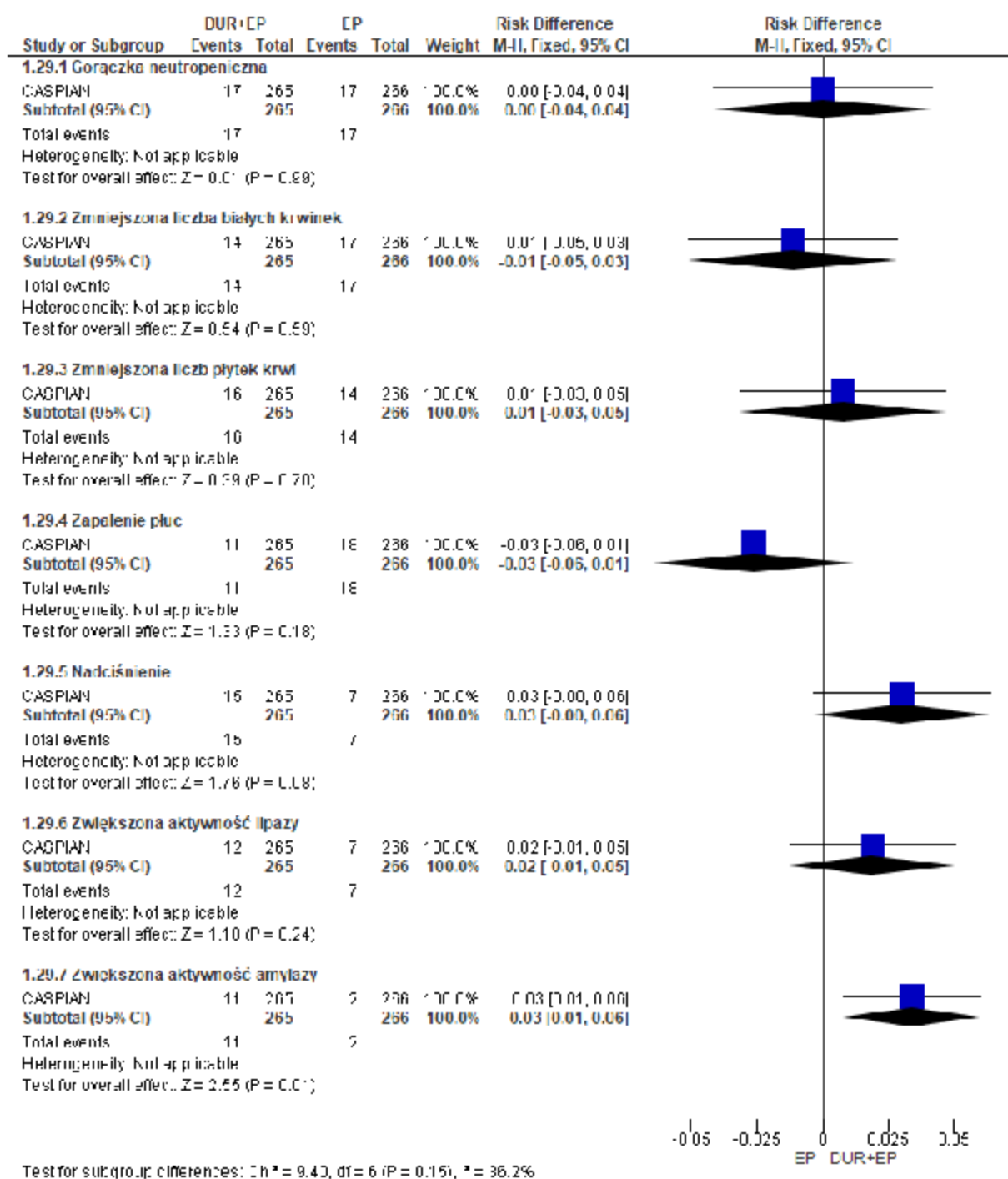
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 2.



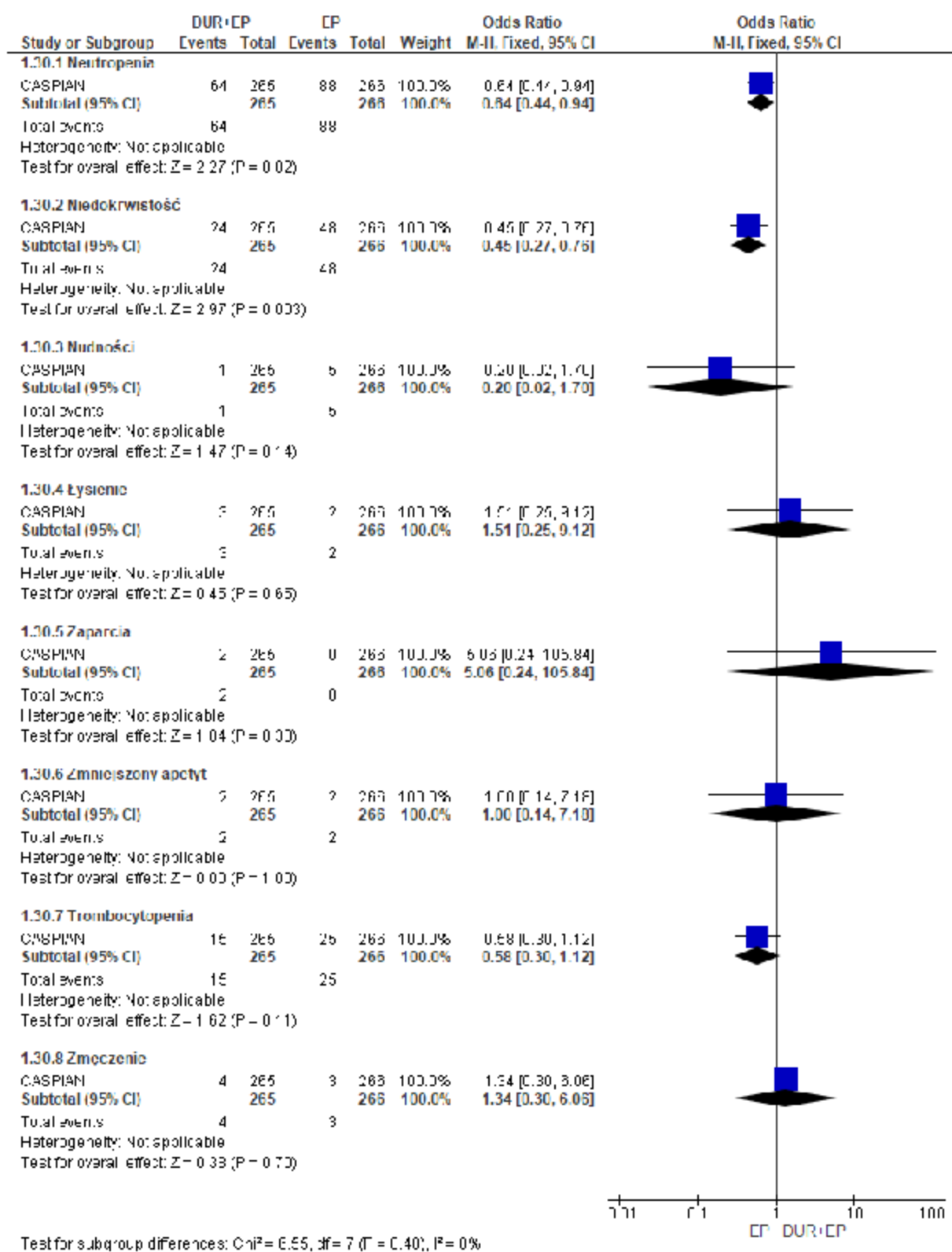
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 3.



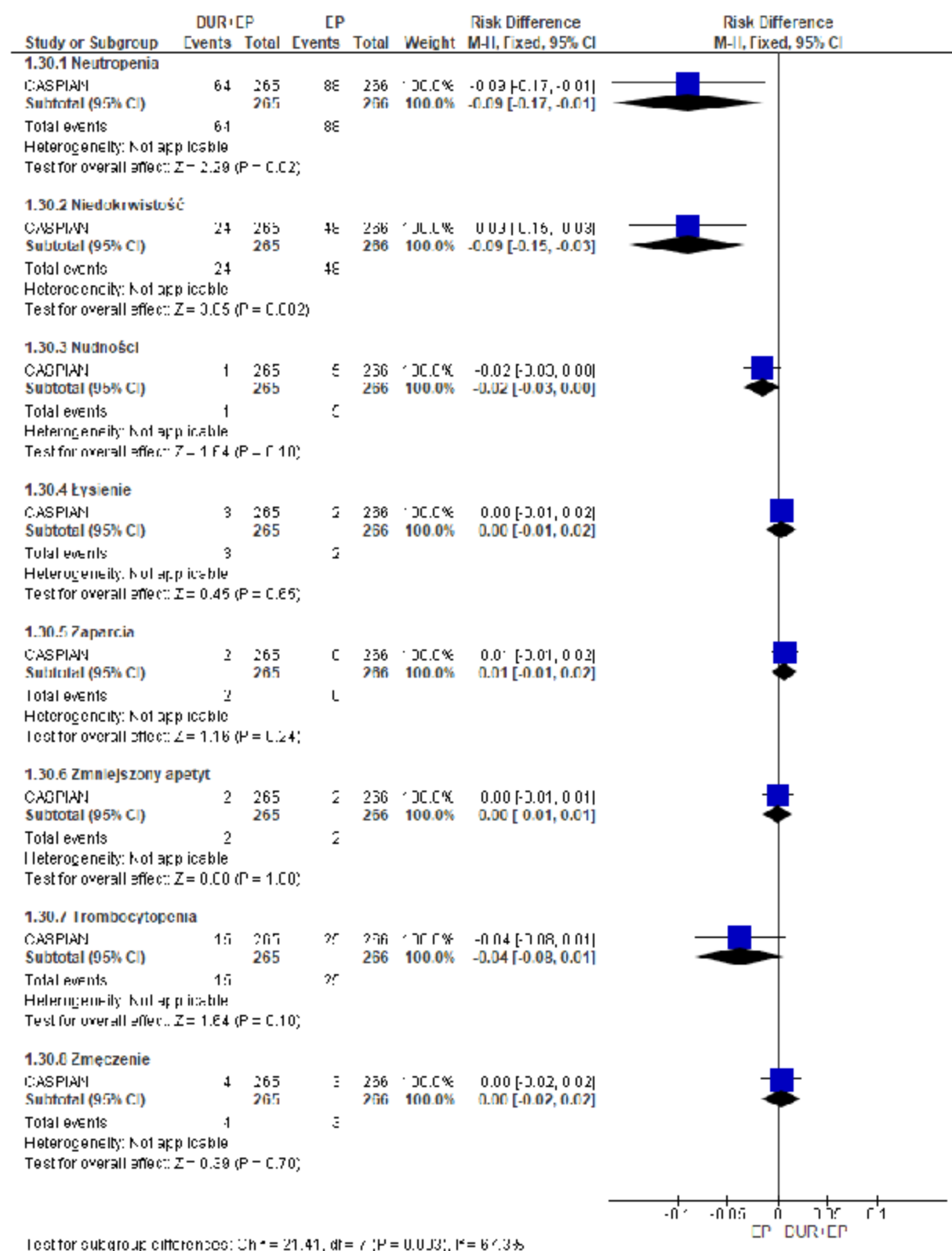
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 3.



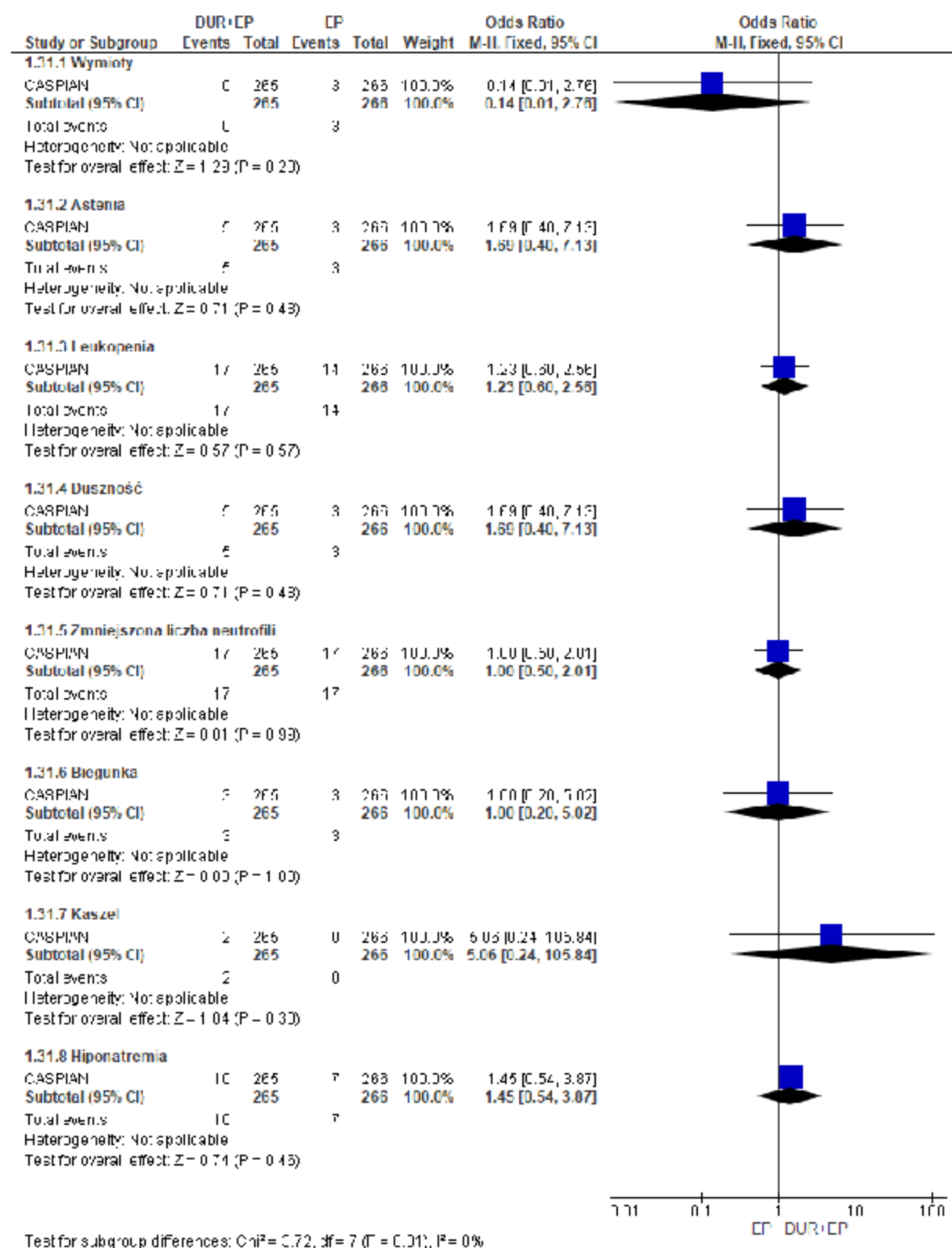
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 1.



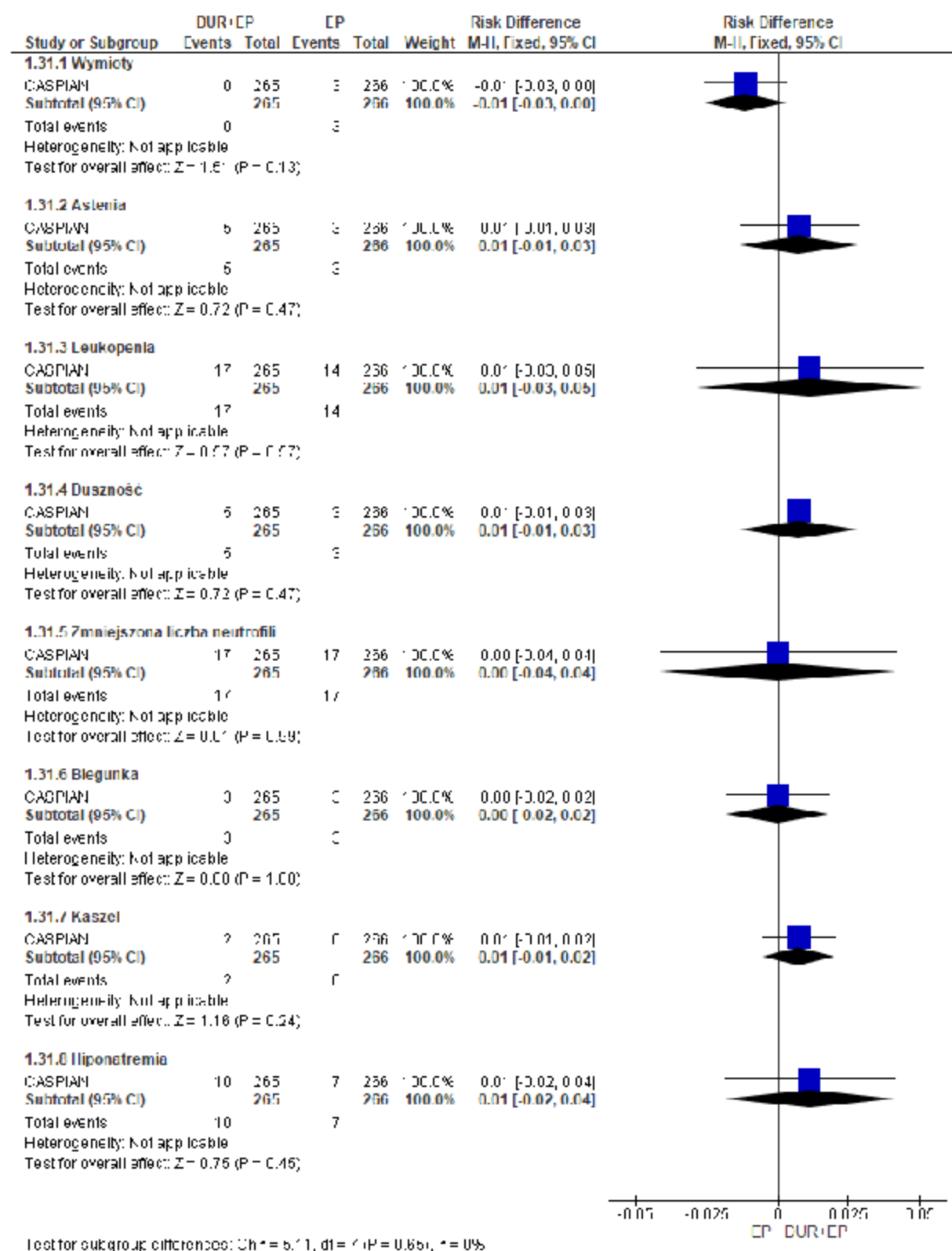
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 1.



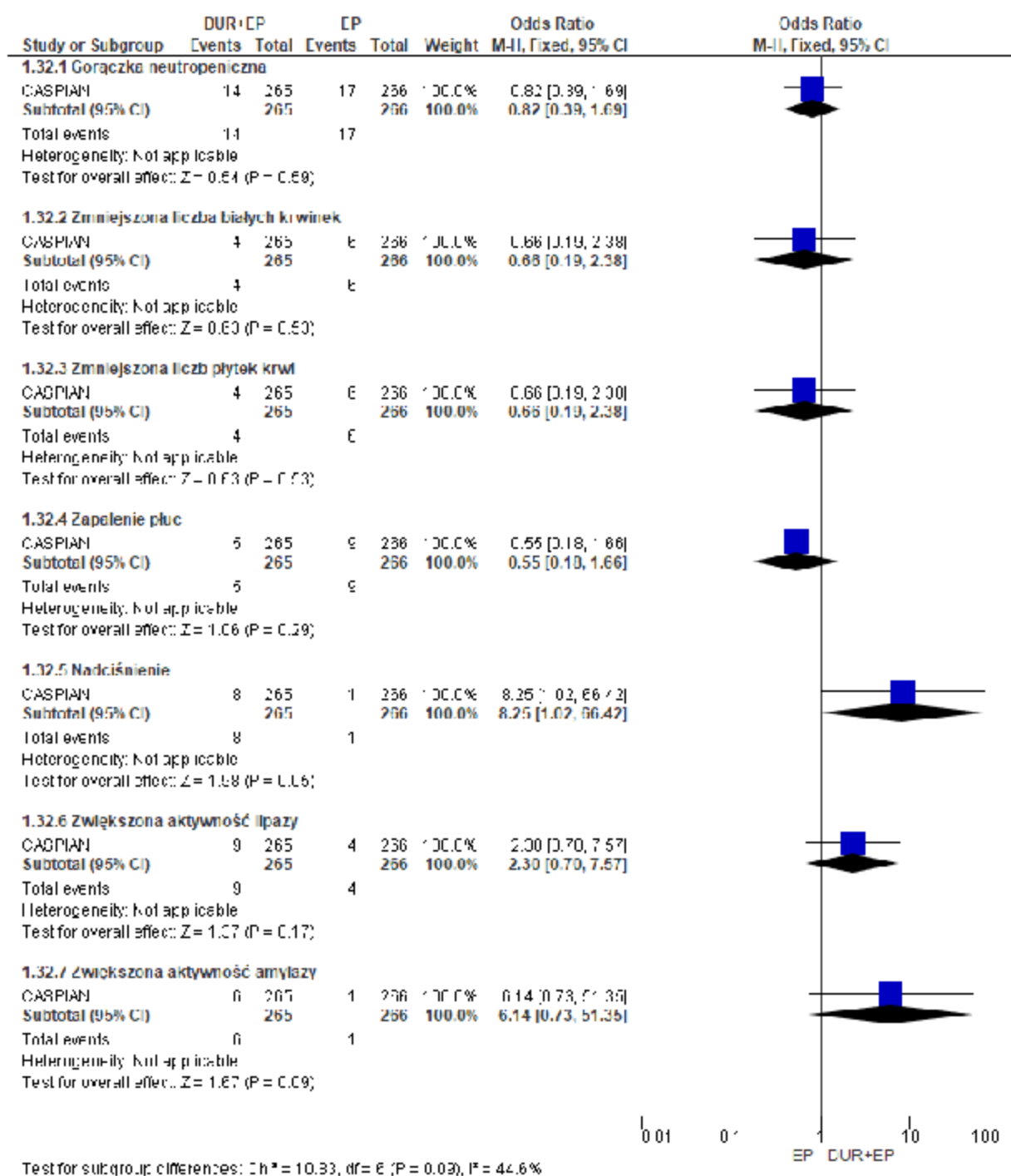
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 2.



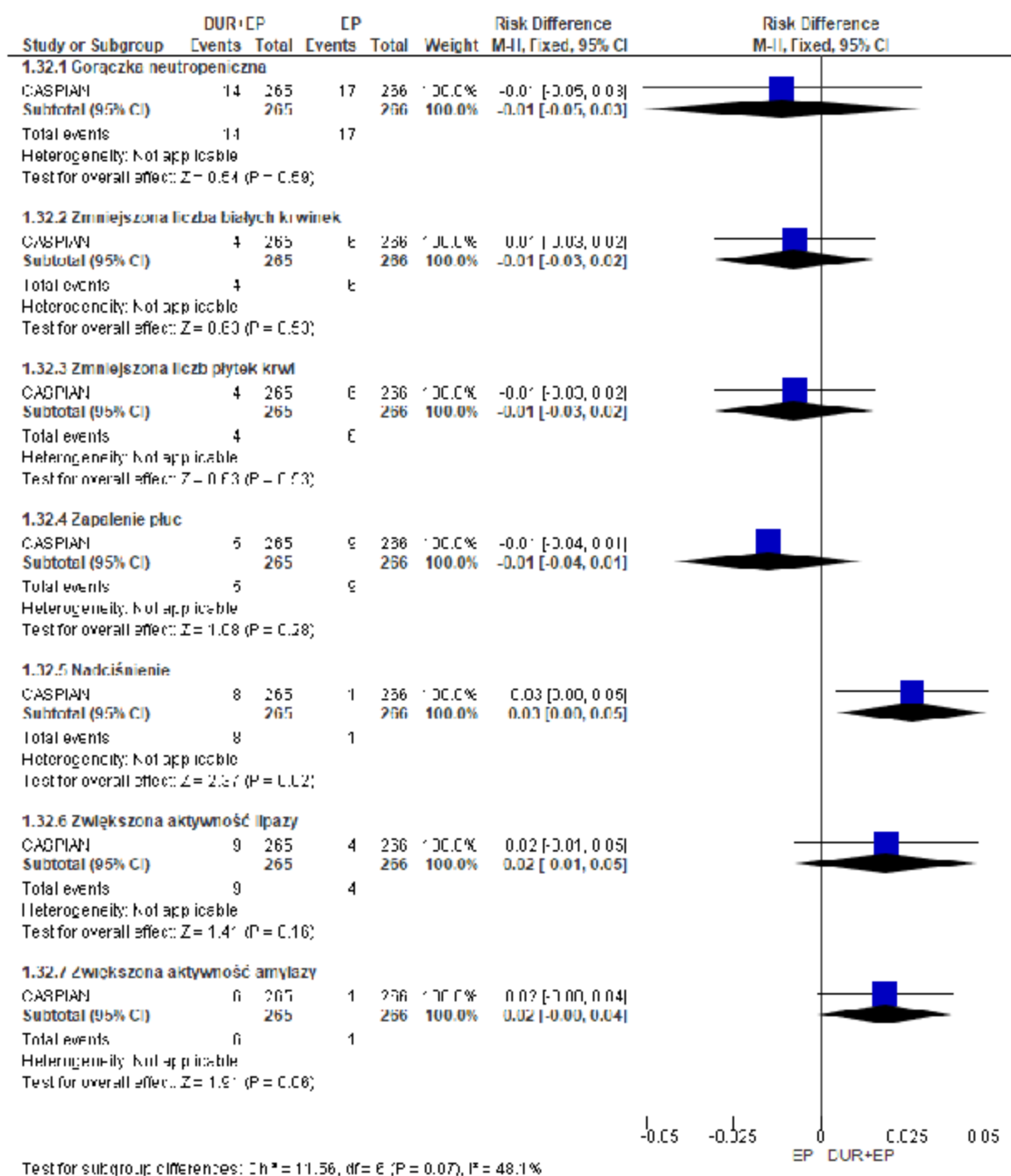
Ryc 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 2.



Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 3.



Ryc 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 3.



6.1.4.2 Analiza końcowa

Zgodnie z wynikami analizy końcowej (data odcięcia 27.01.2020) w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie:

- niedokrwistości (38% vs 47%, OR=0,71 [95%CI: 0,50; 0,997], p=0,048, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,00], p=0,047, NNH_{25,1 mies.}=na),

a istotnie statystycznie częściej:

- kaszlu (13% vs 7%, OR=1,98 [95%CI: 1,10; 3,56], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=16 [95%CI: 8; 105]),
- hiponatremii (10% vs 5%, OR=2,30 [95%CI: 1,14; 4,67], p=0,02, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=18 [95%CI: 10; 106])
- i zwiększonej aktywności amylazy (4% vs 1%, OR=5,72 [95%CI: 1,25; 26,04], p=0,02, RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,01, NNH_{25,1mies.}=29 [95%CI: 16; 127]).

Ponadto w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ciężkości w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie:

- neutropenii (24% vs 33%, OR=0,64 [95%CI: 0,44; 0,94], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,01], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=na)
- i niedokrwistości (9% vs 18%, OR=0,45 [95%CI: 0,27; 0,76], p=0,003, RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p=0,002, NNH_{25,1mies.}=na),

a istotnie statystycznie częściej:

- nadciśnienia (3% vs <1%, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=37 [95%CI: 20; 219]).

Pozostałe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia ciężkości oraz 3-4 stopnia ciężkości) występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

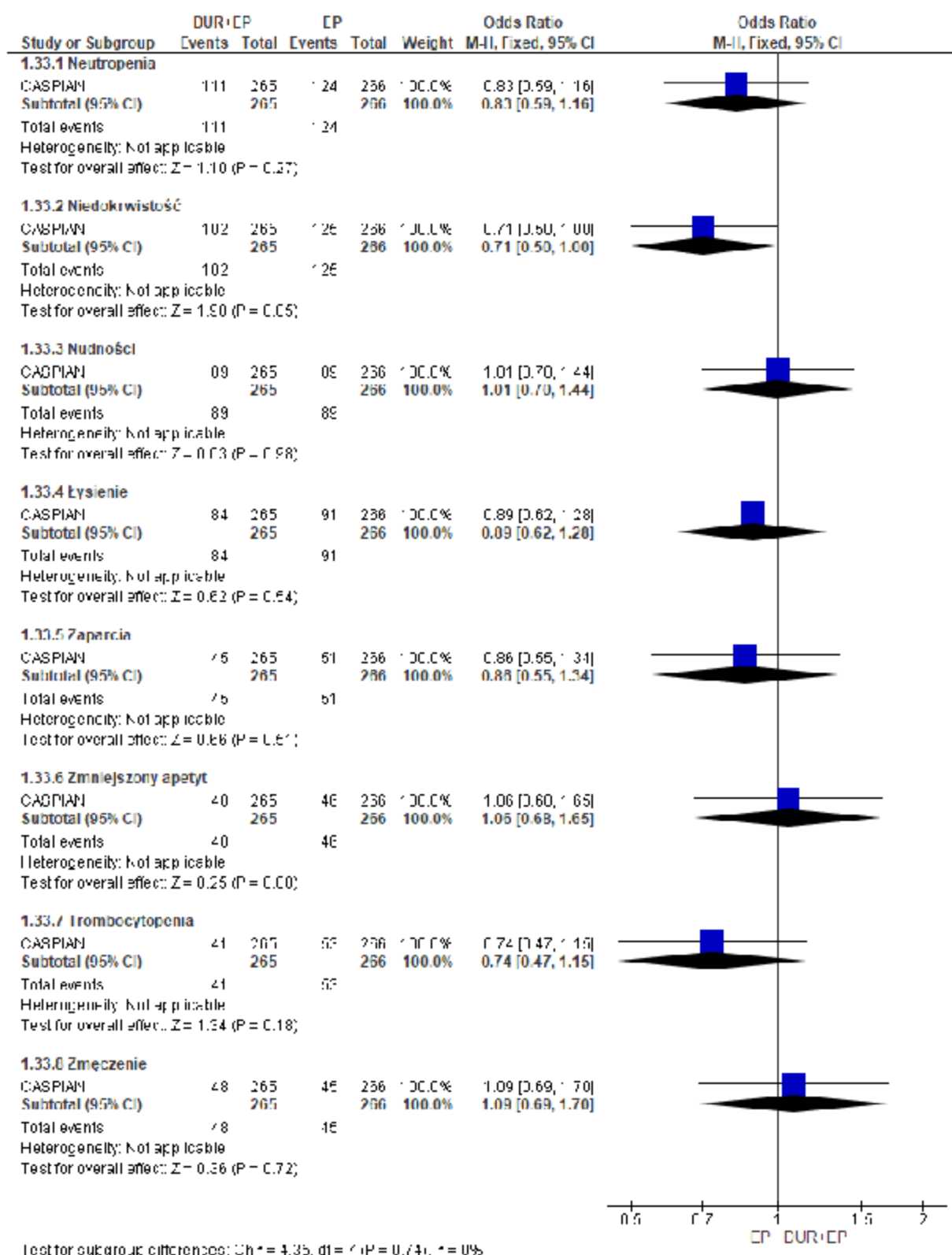
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niezależnie od stopnia							
Neutropenia	111 (42%)/ 124 (47%)/	265/ 266	0,83 [0,59; 1,16]	ns	-0,05 [-0,13; 0,04]	ns	na
Niedokrwistość	102 (38%)/ 125 (47%)	265/ 266	0,71 [0,50; 0,997]	0,048	-0,09 [-0,17; -0,00]	0,047	na
Nudności	89 (34%)/ 89 (33%)	265/ 266	1,01 [0,70; 1,44]	ns	0,001 [-0,08; 0,08]	ns	na
Łysienie	84 (32%)/ 91 (34%)	265/ 266	0,89 [0,62; 1,28]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na
Zaparcia	45 (17%)/ 51 (19%)	265/ 266	0,86 [0,55; 1,34]	ns	-0,02 [-0,09; 0,04]	ns	na
Zmniejszony apetyt	48 (18%)/ 46 (17%)	265/ 266	1,06 [0,68; 1,65]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
Trombocytopenia	41 (15%)/ 53 (20%)	265/ 266	0,74 [0,47; 1,15]	ns	-0,04 [-0,11; 0,02]	ns	na
Zmęczenie	48 (18%)/ 45 (17%)	265/ 266	1,09 [0,69; 1,70]	ns	0,01 [-0,05; 0,08]	ns	na
Wymioty	39 (15%)/ 44 (17%)	265/ 266	0,87 [0,54; 1,39]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na

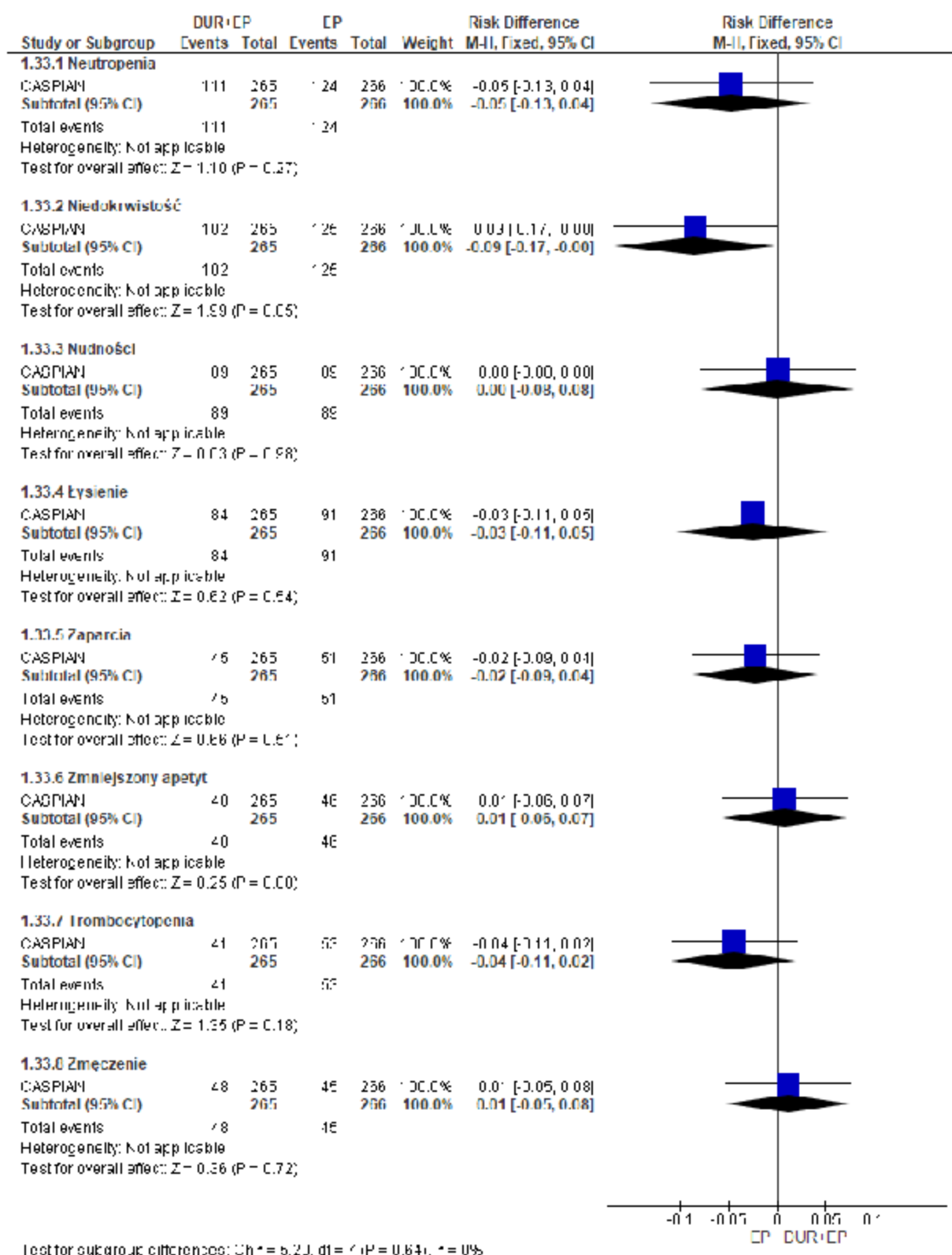
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Astenia	42 (16%)/ 40 (15%)	265/ 266	1,06 [0,66; 1,70]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na
Leukopenia	40 (15%)/ 32 (12%)	265/ 266	1,30 [0,79; 2,14]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
Duszność	32 (12%)/ 29 (11%)	265/ 266	1,12 [0,66; 1,91]	ns	0,01 [-0,04; 0,07]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofilii	26 (10%)/ 31 (12%)	265/ 266	0,82 [0,48; 1,43]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Biegunka	29 (11%)/ 30 (11%)	265/ 266	0,97 [0,56; 1,66]	ns	-0,003 [-0,06; 0,05]	ns	na
Kaszel	35 (13%)/ 19 (7%)	265/ 266	1,98 [1,10; 3,56]	0,03	0,06 [0,01; 0,11]	0,02	16 [8; 105]
Hiponatremia	26 (10%)/ 12 (5%)	265/ 266	2,30 [1,14; 4,67]	0,02	0,05 [0,01; 0,10]	0,02	18 [10; 106]
Gorączka neutropeni czna	17 (6%)/ 17 (6%)	265/ 266	1,004 [0,50; 2,01]	ns	0,0002 [-0,04; 0,04]	ns	na
Zmniejszona liczba białych krwinek	14 (5%)/ 17 (6%)	265/ 266	0,82 [0,39; 1,69]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Zmniejszona liczba płytek krwi	16 (6%)/ 14 (5%)	265/ 266	1,16 [0,55; 2,42]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Zapalenie płuc	11 (4%)/ 18 (7%)	265/ 266	0,60 [0,28; 1,29]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Nadciśnienie	16 (6%)/ 7 (3%)	265/ 266	2,38 [0,96; 5,88]	0,06	0,03 [-0,005; 0,07]	0,053	na
Zwiększona aktywność lipazy	12 (5%)/ 7 (3%)	265/ 266	1,75 [0,68; 4,53]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zwiększona aktywność amylazy	11 (4%)/ 2 (1%)	265/ 266	5,72 [1,25; 26,04]	0,02	0,03 [0,01; 0,06]	0,01	29 [16; 127]
Stopnia 3-4							
Neutropenia	64 (24%)/ 88 (33%)/	265/ 266	0,64 [0,44; 0,94]	0,02	-0,09 [-0,17; -0,01]	0,02	na
Niedokrwistość	24 (9%)/ 48 (18%)	265/ 266	0,45 [0,27; 0,76]	0,003	-0,09 [-0,15; -0,03]	0,002	na
Nudności	1 (<1%)/ 5 (2%)	265/ 266	0,20 [0,02; 1,70]	ns	-0,02 [-0,03; 0,003]	ns	na
Łysienie	3 (1%)/ 2 (1%)	265/ 266	1,51 [0,25; 9,12]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zaparcia	2 (1%)/ 0 (0%)	265/ 266	5,06 [0,24; 105,84]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmniejszony apetyt	2 (1%)/2 (1%)	265/266	1,004 [0,14; 7,18]	ns	0,00003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Trombocytopenia	15 (6%)/25 (9%)	265/266	0,58 [0,30; 1,12]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na
Zmęczenie	4 (2%)/3 (1%)	265/266	1,34 [0,30; 6,06]	ns	0,004 [-0,02; 0,02]	ns	na
Wymioty	0 (0%)/3 (1%)	265/266	0,14 [0,01; 2,76]	ns	-0,01 [-0,03; 0,003]	ns	na
Astenia	5 (2%)/3 (1%)	265/266	1,69 [0,40; 7,13]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Leukopenia	17 (6%)/14 (5%)	265/266	1,23 [0,60; 2,56]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Duszność	5 (2%)/4 (2%)	265/266	1,26 [0,33; 4,74]	ns	0,004 [-0,02; 0,03]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofilii	17 (6%)/17 (6%)	265/266	1,004 [0,50; 2,01]	ns	0,0002 [-0,04; 0,04]	ns	na
Biegunka	4 (2%)/3 (1%)	265/266	1,34 [0,30; 6,06]	ns	0,004 [-0,02; 0,02]	ns	na
Kaszel	2 (1%)/0 (0%)	265/266	5,06 [0,24; 105,84]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Hiponatremia	10 (4%)/7 (3%)	265/266	1,45 [0,54; 3,87]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Gorączka neutropeniczna	14 (5%)/17 (6%)	265/266	0,82 [0,39; 1,69]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Zmniejszona liczba białych krwinek	4 (2%)/6 (2%)	265/266	0,66 [0,19; 2,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zmniejszona liczba płytek krwi	4 (2%)/6 (2%)	265/266	0,66 [0,19; 2,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zapalenie płuc	5 (2%)/9 (3%)	265/266	0,55 [0,18; 1,66]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na
Nadciśnienie	8 (3%)/1 (<1%)	265/266	8,25 [1,02; 66,42]	0,047	0,03 [0,005; 0,05]	0,02	37 [20; 219]
Zwiększona aktywność lipazy	9 (3%)/4 (2%)	265/266	2,30 [0,70; 7,57]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zwiększona aktywność amylazy	6 (2%)/1 (<1%)	265/266	6,14 [0,73; 51,35]	0,09	0,02 [-0,0005; 0,04]	0,06	na

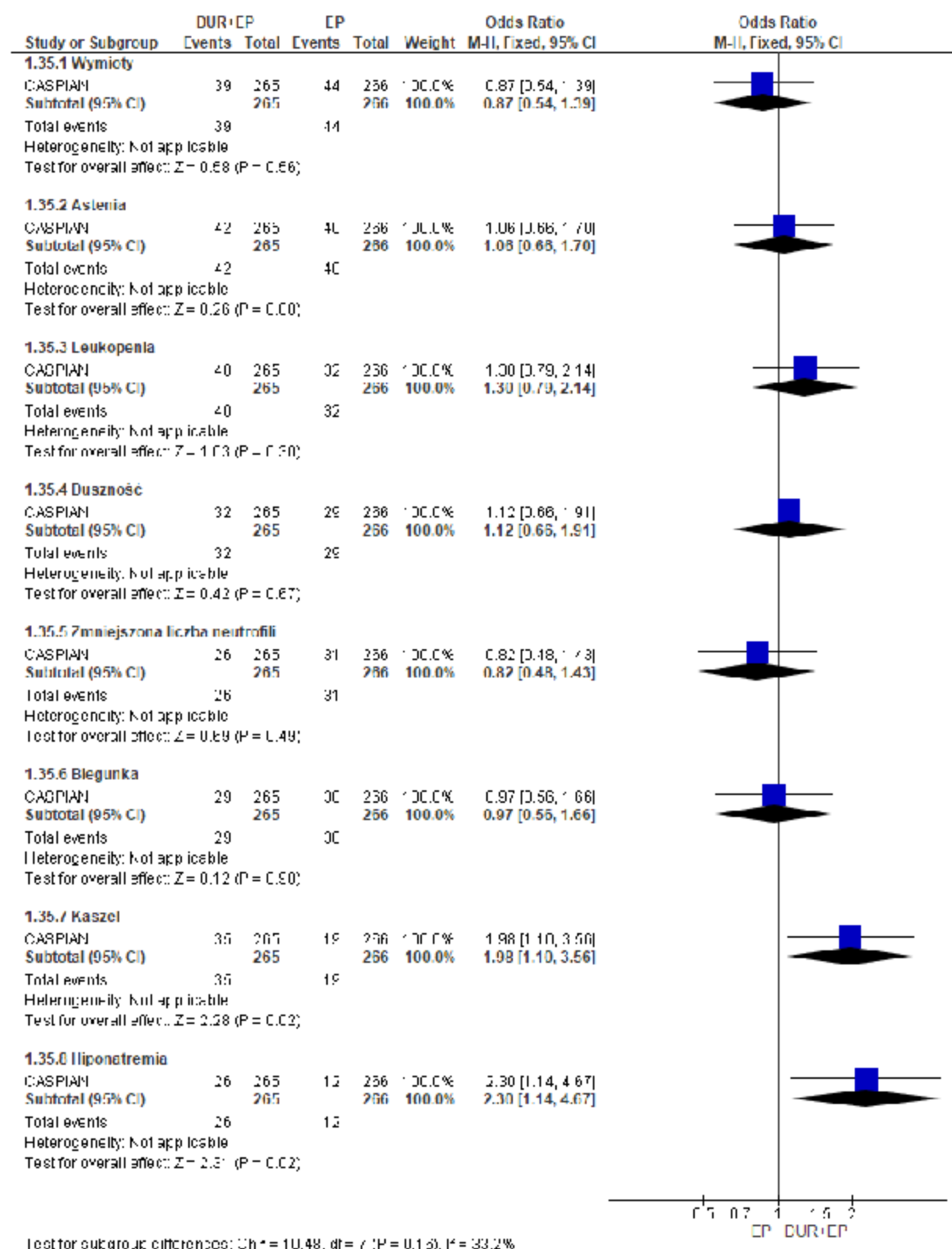
Ryc 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 1.



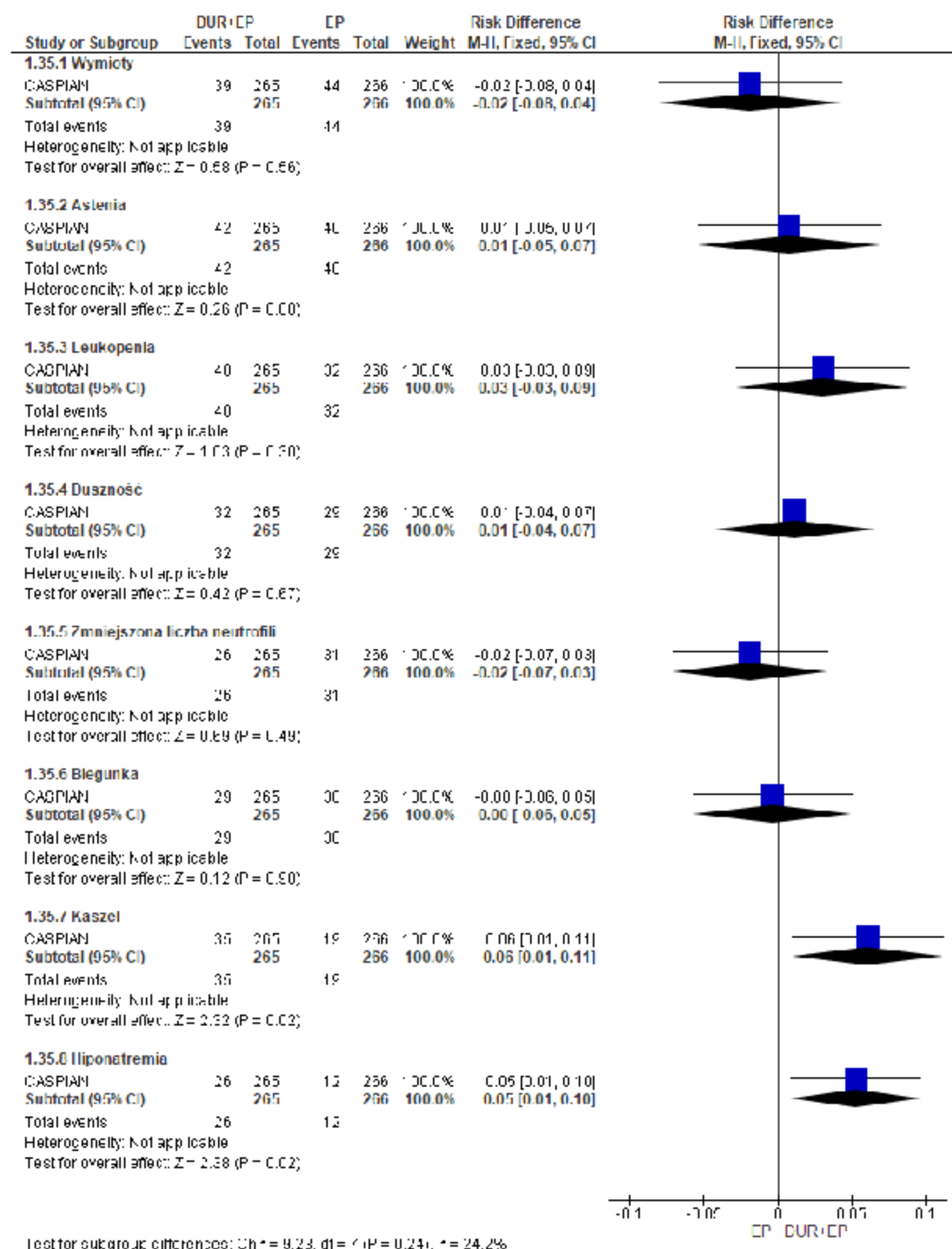
Ryc 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 1.



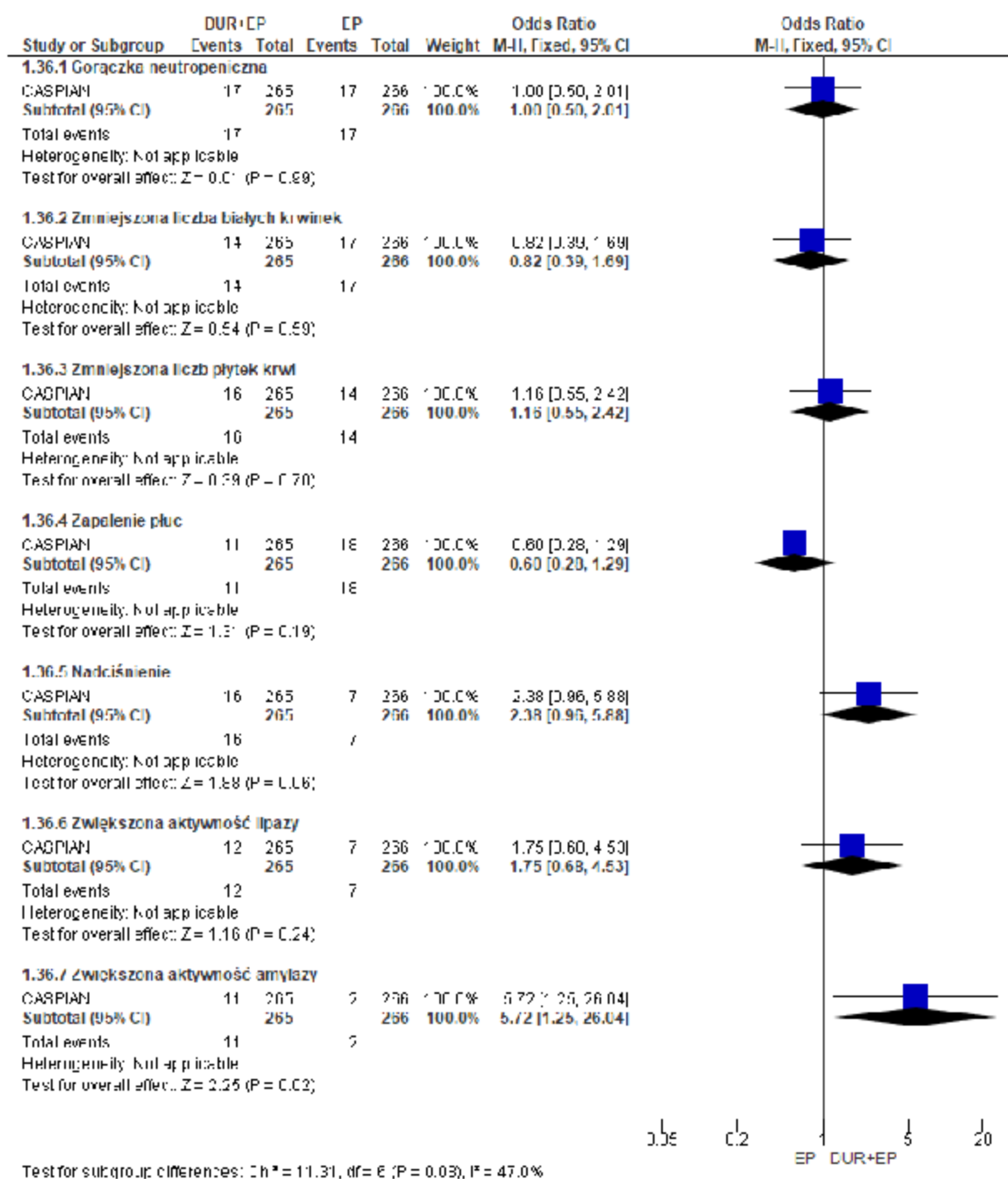
Ryc 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 2.



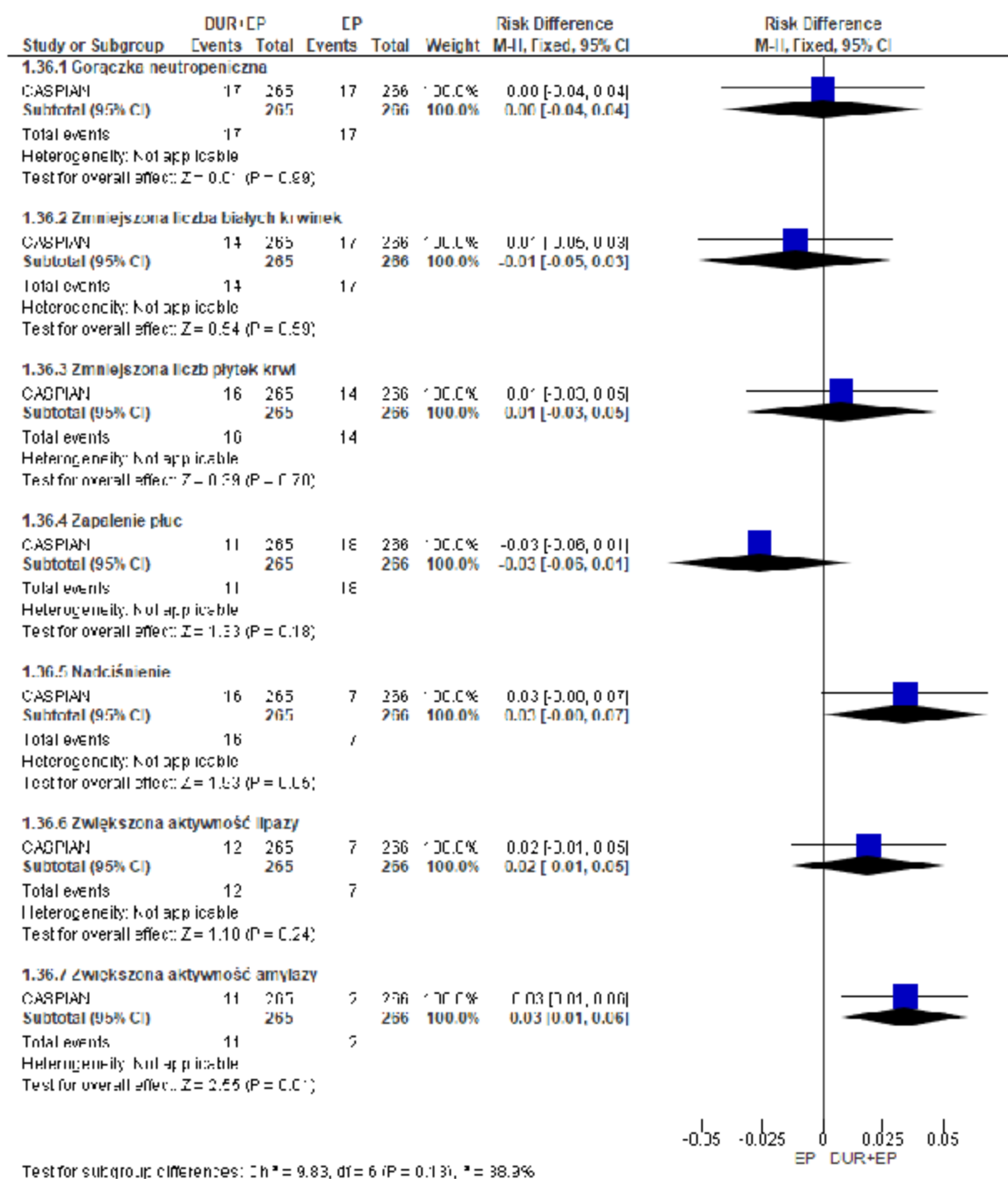
Ryc 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 2.



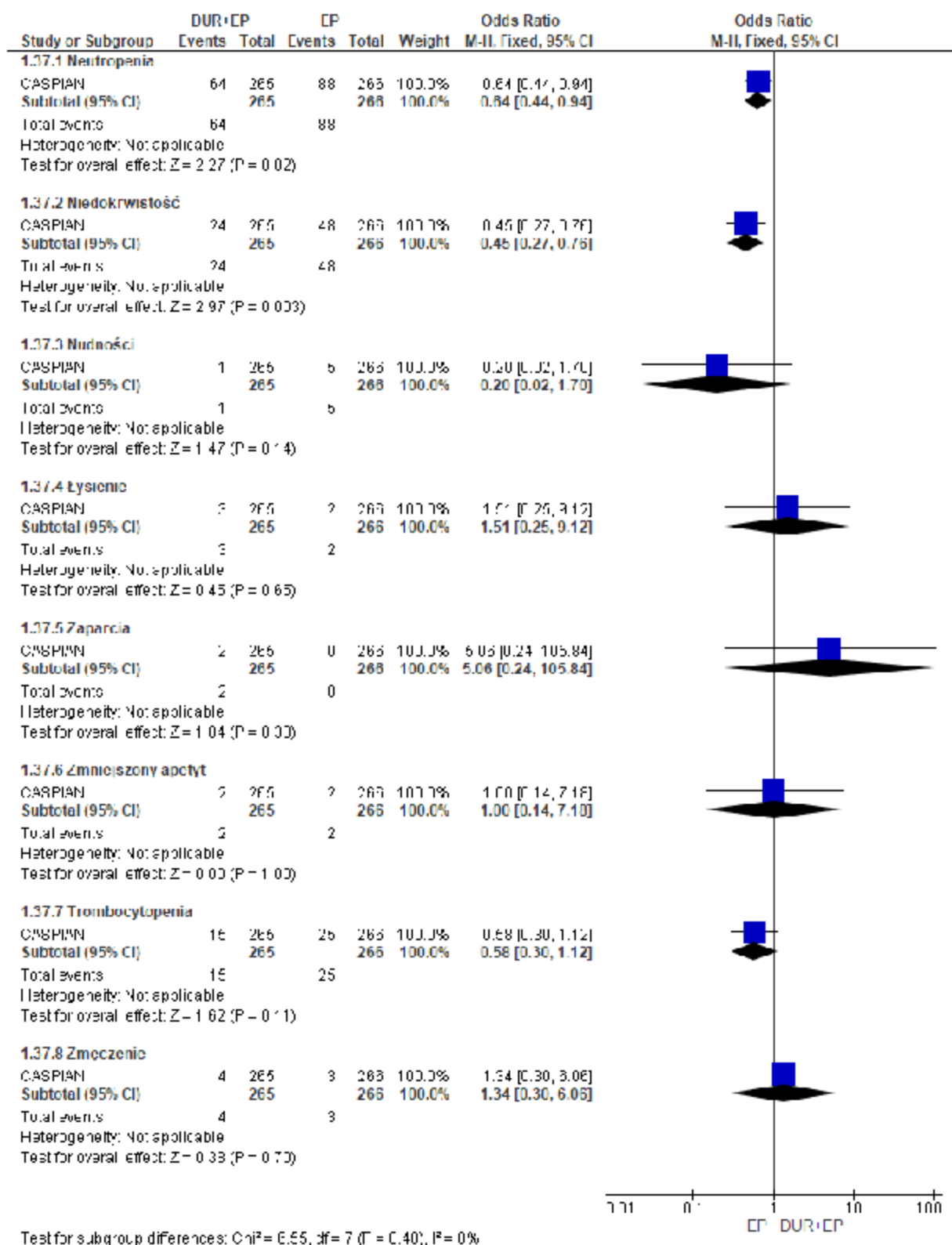
Ryc 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 3.



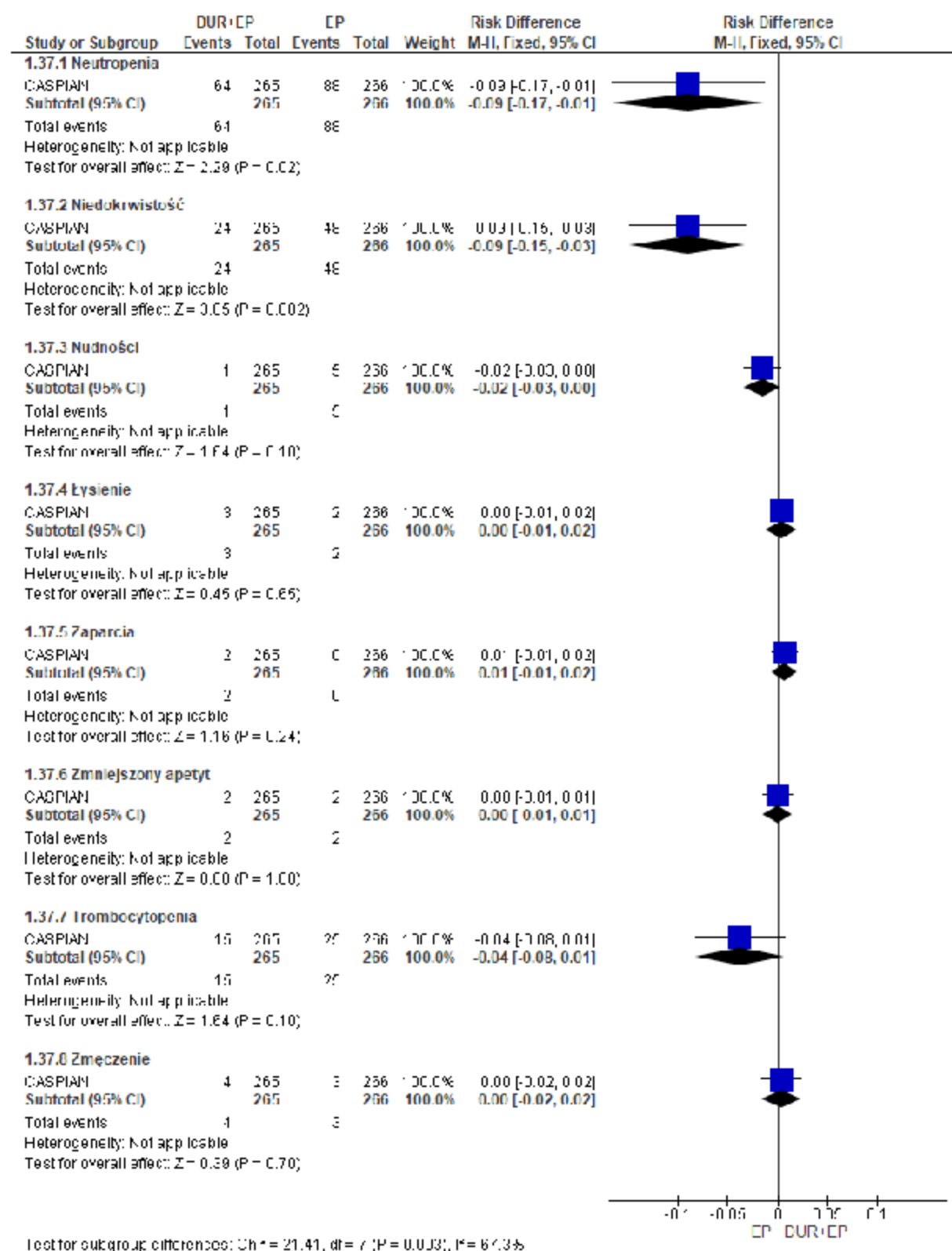
Ryc 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 3.



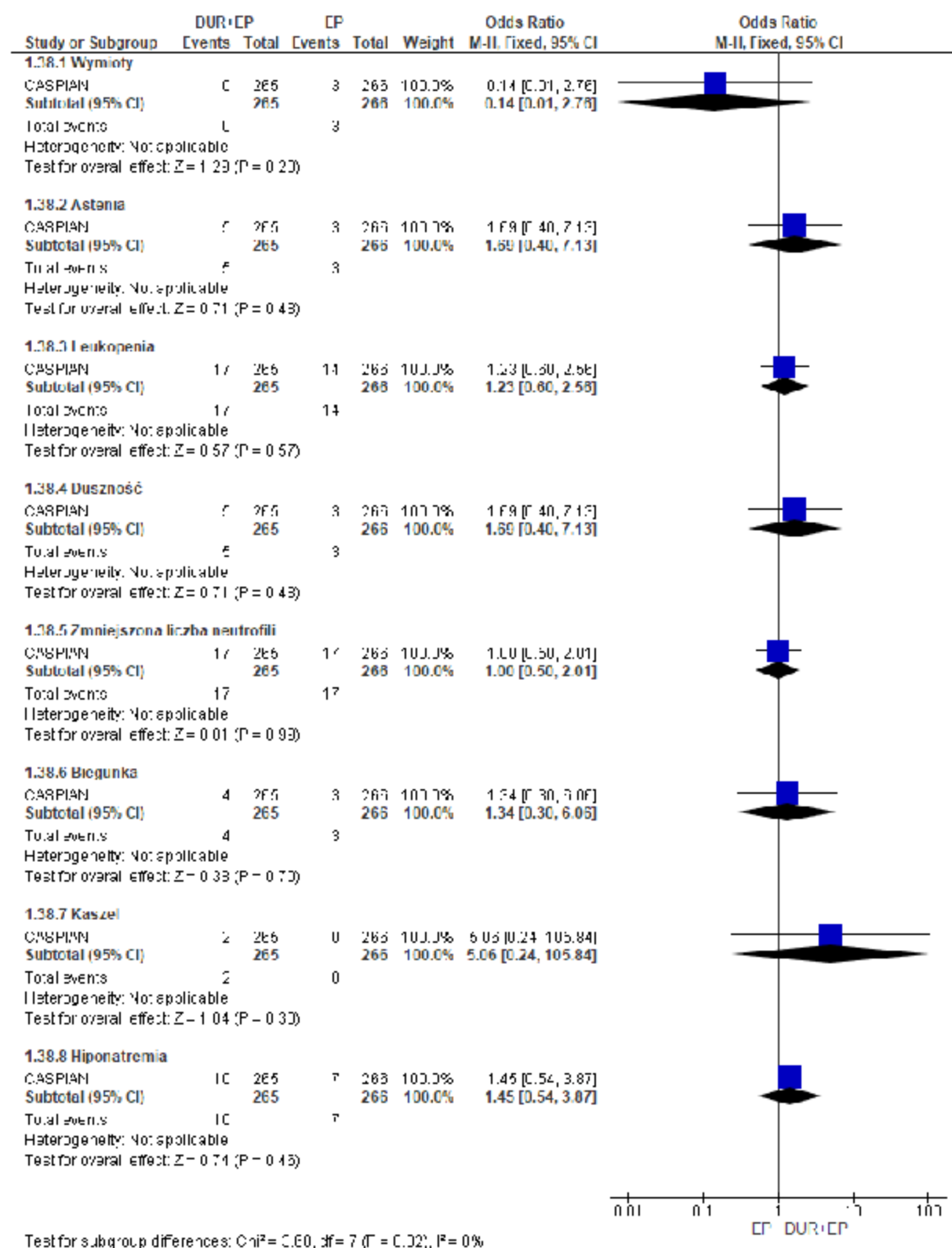
Ryc 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 1.



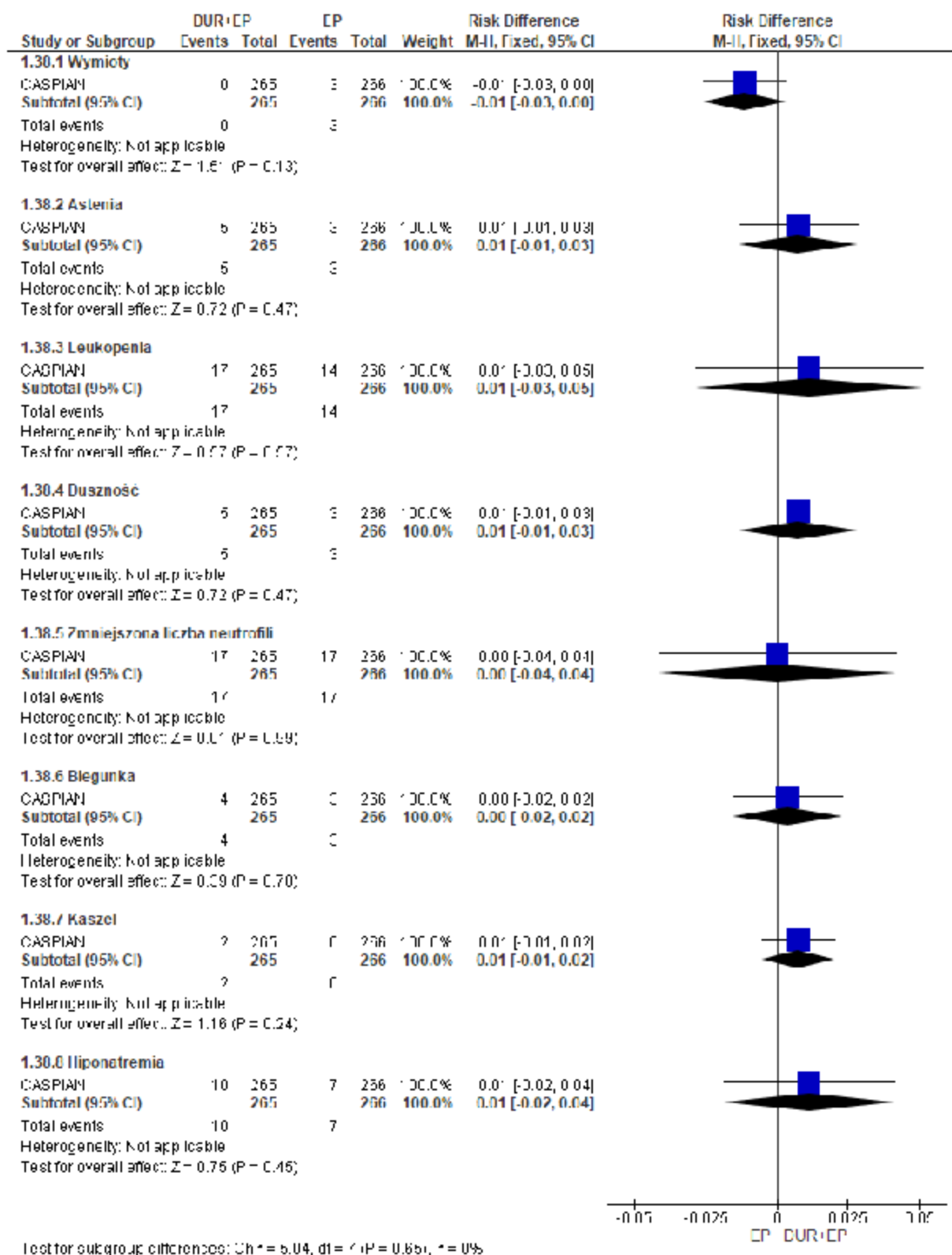
Ryc 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 1.



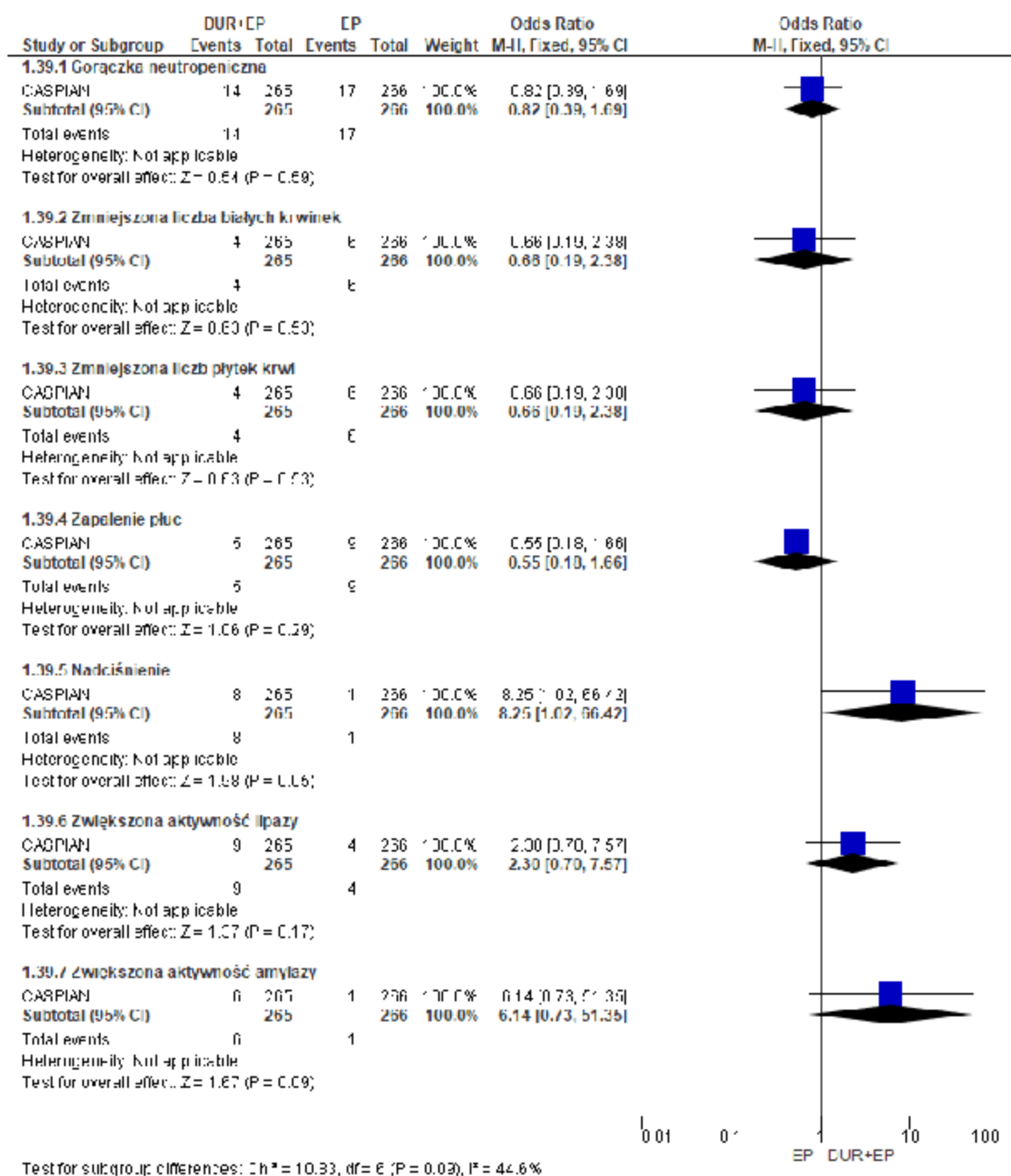
Ryc 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 2.



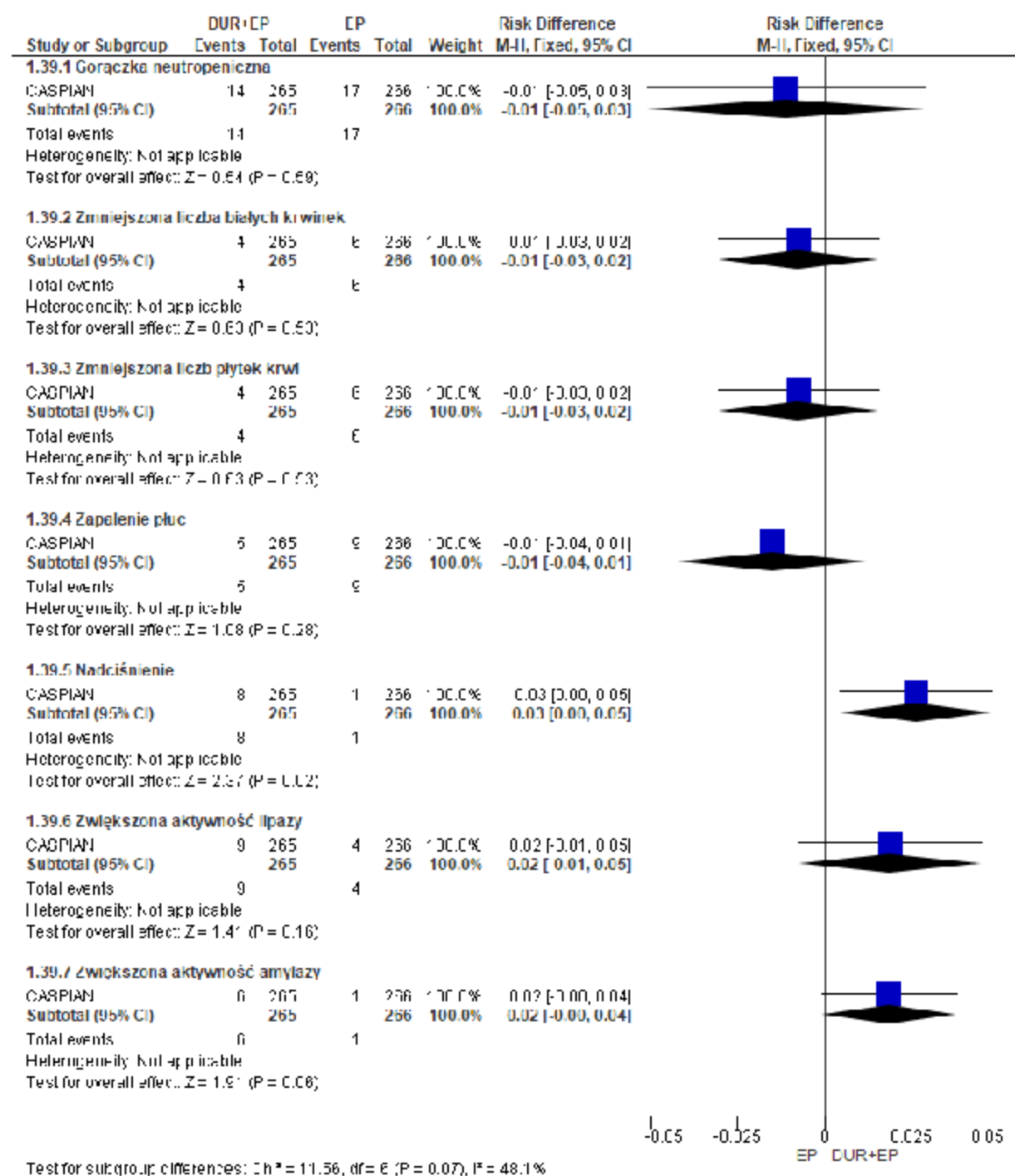
Ryc 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 2.



Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 3.



Ryc 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 3.



6.1.5 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4

Niniejsza analiza dotyczy TRAE stopnia 3/4 występujących w jednej z analizowanych grup (DUR+EP lub EP) z częstością co najmniej 2% (brak IMAE występujących z takimi częstościami).

6.1.5.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3/4 w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie:

- neutropenii (23% vs 32%, OR=0,63 [95%CI: 0,43; 0,92], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,02], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=na),
- niedokrwistości (8% vs 14%, OR=0,52 [95%CI: 0,29; 0,91], p=0,02, RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,01], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=na),

a istotnie statystycznie częściej:

- zwiększonej aktywności lipazy (3% vs <1%, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=37 [95%CI: 20; 219]),

Nudności/wymioty raportowano rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (0% vs 3%, OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,15], p=0,06, RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,01, NNH_{10,6 mies.}=na).

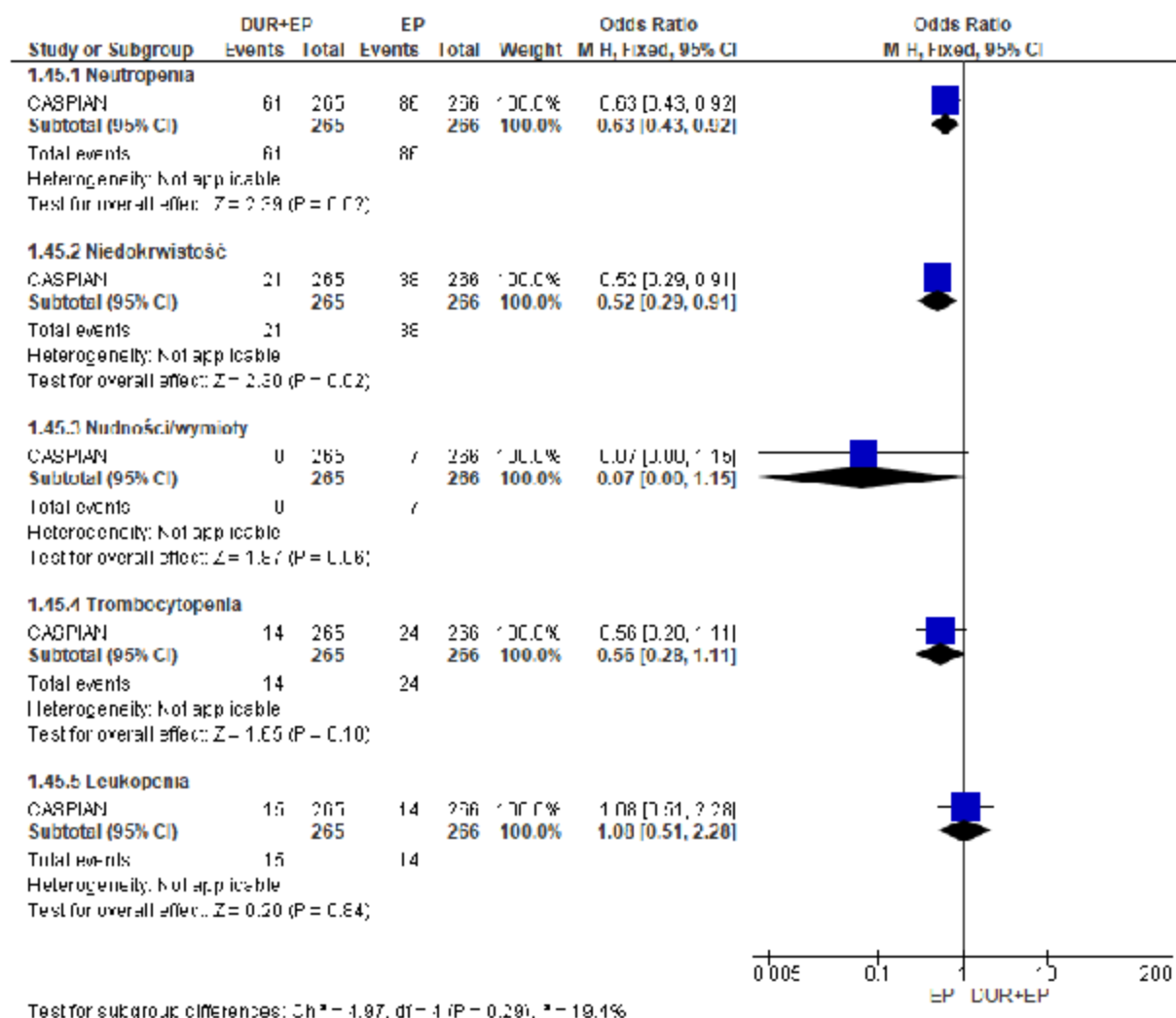
Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4.

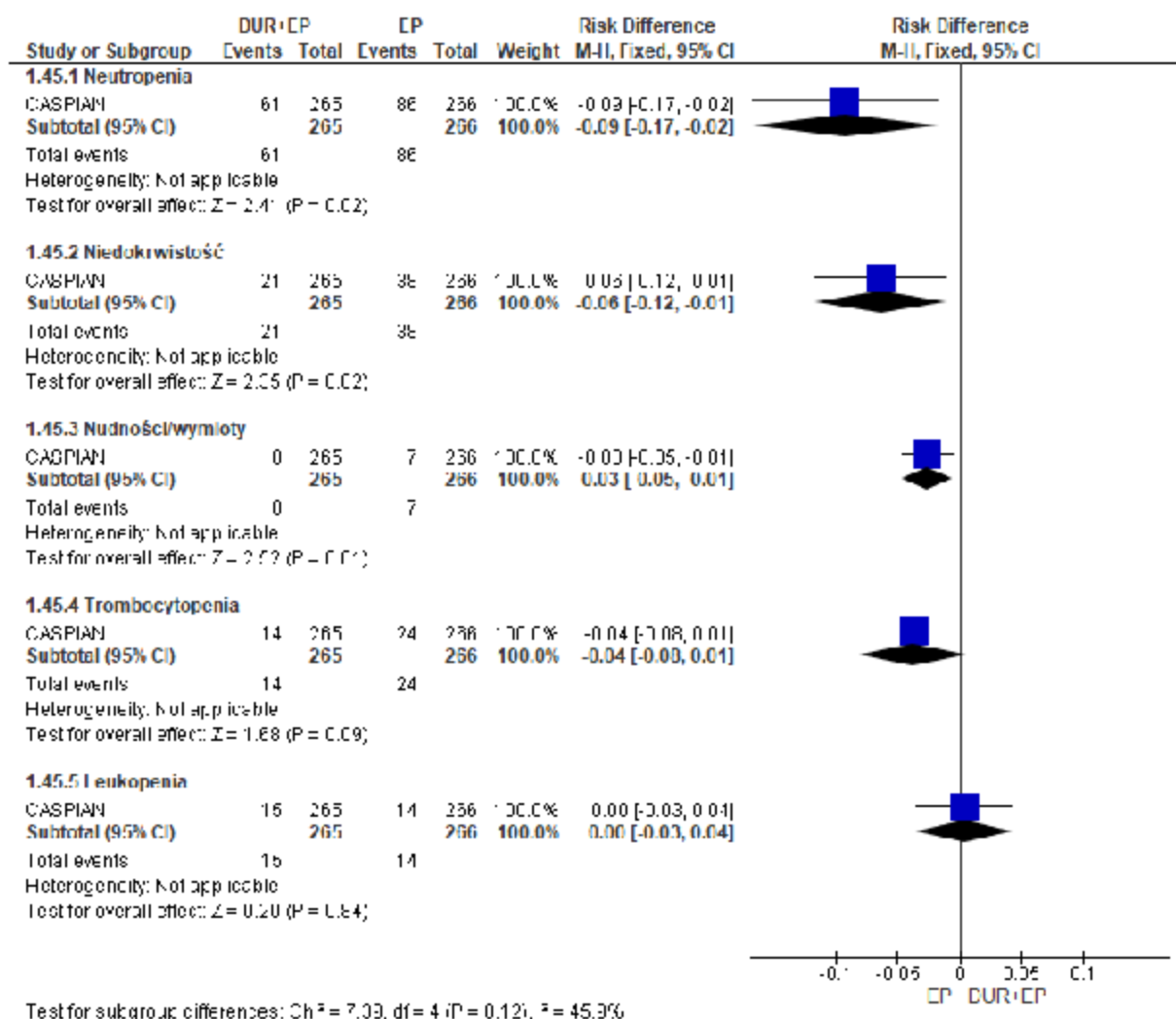
Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Neutropenia	61 (23%)/86 (32%)	265/266	0,63 [0,43; 0,92]	0,02	-0,09 [-0,17; -0,02]	0,02	na
Niedokrwistość	21 (8%)/38 (14%)	265/266	0,52 [0,29; 0,91]	0,02	-0,06 [-0,12; -0,01]	0,02	na
Nudności/wymioty	0 (0%)/7 (3%)	265/266	0,07 [0,004; 1,15]	0,06	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,01	na
Trombocytopenia	14 (5%)/24 (9%)	265/266	0,56 [0,28; 1,11]	0,10	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,09	na
Leukopenia	15 (6%)/14 (5%)	265/266	1,08 [0,51; 2,28]	ns	0,004 [-0,03; 0,04]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofilii	16 (6%)/17 (6%)	265/266	0,94 [0,47; 1,90]	ns	-0,004 [-0,04; 0,04]	ns	na
Gorączka neutropeniczna	13 (5%)/17 (6%)	265/266	0,76 [0,36; 1,59]	ns	-0,01 [-0,05; 0,02]	ns	na
Zmniejszona liczba białych krwinek	4 (2%)/6 (2%)	265/266	0,66 [0,19; 2,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zmniejszona liczba płytek krwi	4 (2%)/6 (2%)	265/266	0,66 [0,19; 2,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zwiększona aktywność lipazy	8 (3%)/ 1 (<1%)	265/ 266	8,25 [1,02; 66,42]	0,047	0,03 [0,005; 0,05]	0,02	37 [20; 219]

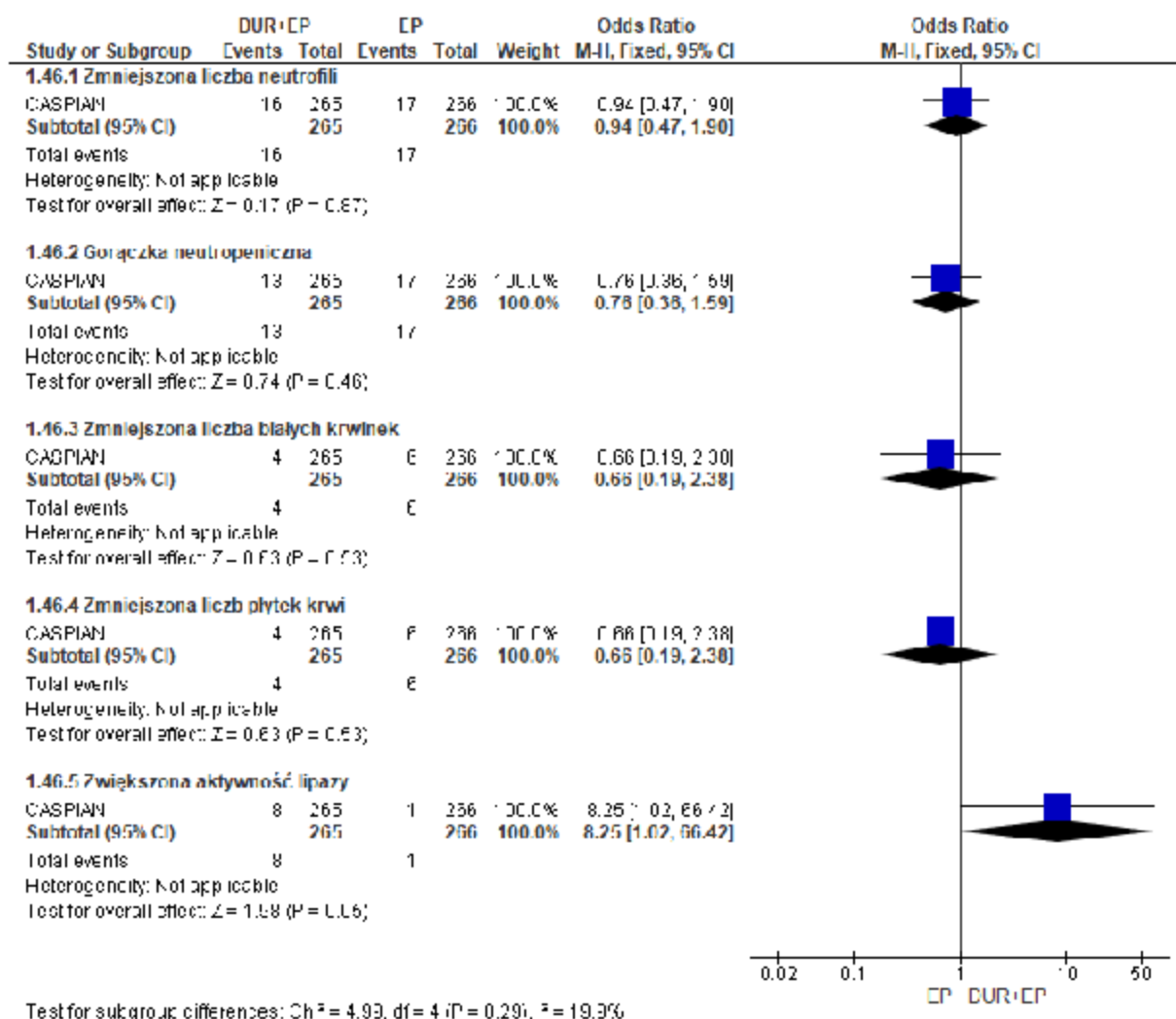
Ryc 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (OR) - cz. 1.



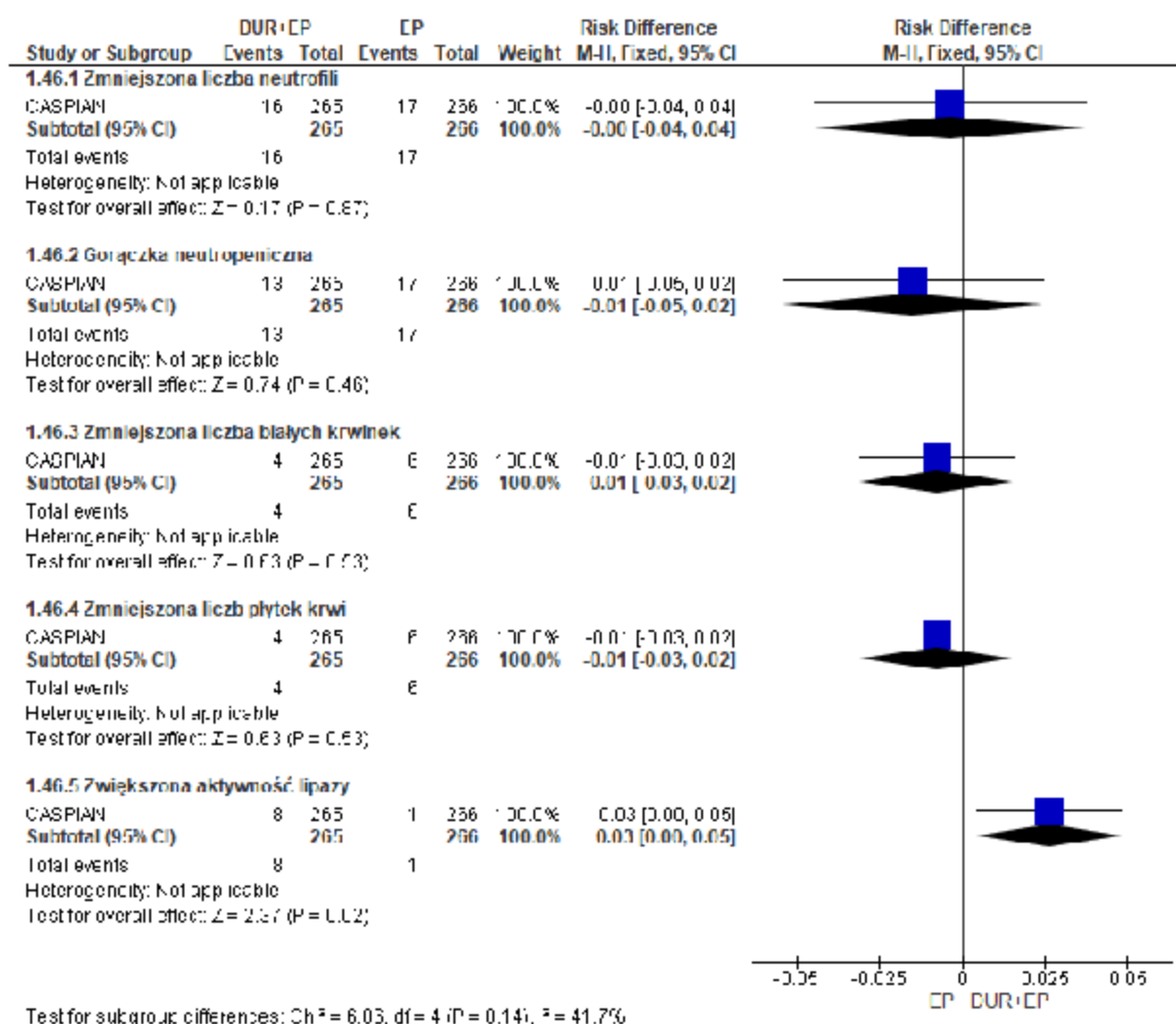
Ryc 84. Analiza bezpieczeŃstwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepoŹądane zwiŹzane z leczeniem stopnia 3/4 (RD) - cz. 1.



Ryc 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (OR) - cz. 2.



Ryc 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (RD) - cz. 2.



6.1.5.2 Analiza końcowa

Zgodnie z wynikami analizy końcowej (data odcięcia 27.01.2020) w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3/4 w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie:

- neutropenii (23% vs 32%, OR=0,63 [95%CI: 0,43; 0,92], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,02], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=na),
- niedokrwistości (8% vs 14%, OR=0,52 [95%CI: 0,29; 0,91], p=0,02, RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,01], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=na),

a istotnie statystycznie częściej:

- zwiększonej aktywności lipazy (3% vs <1%, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=37 [95%CI: 20; 219]),

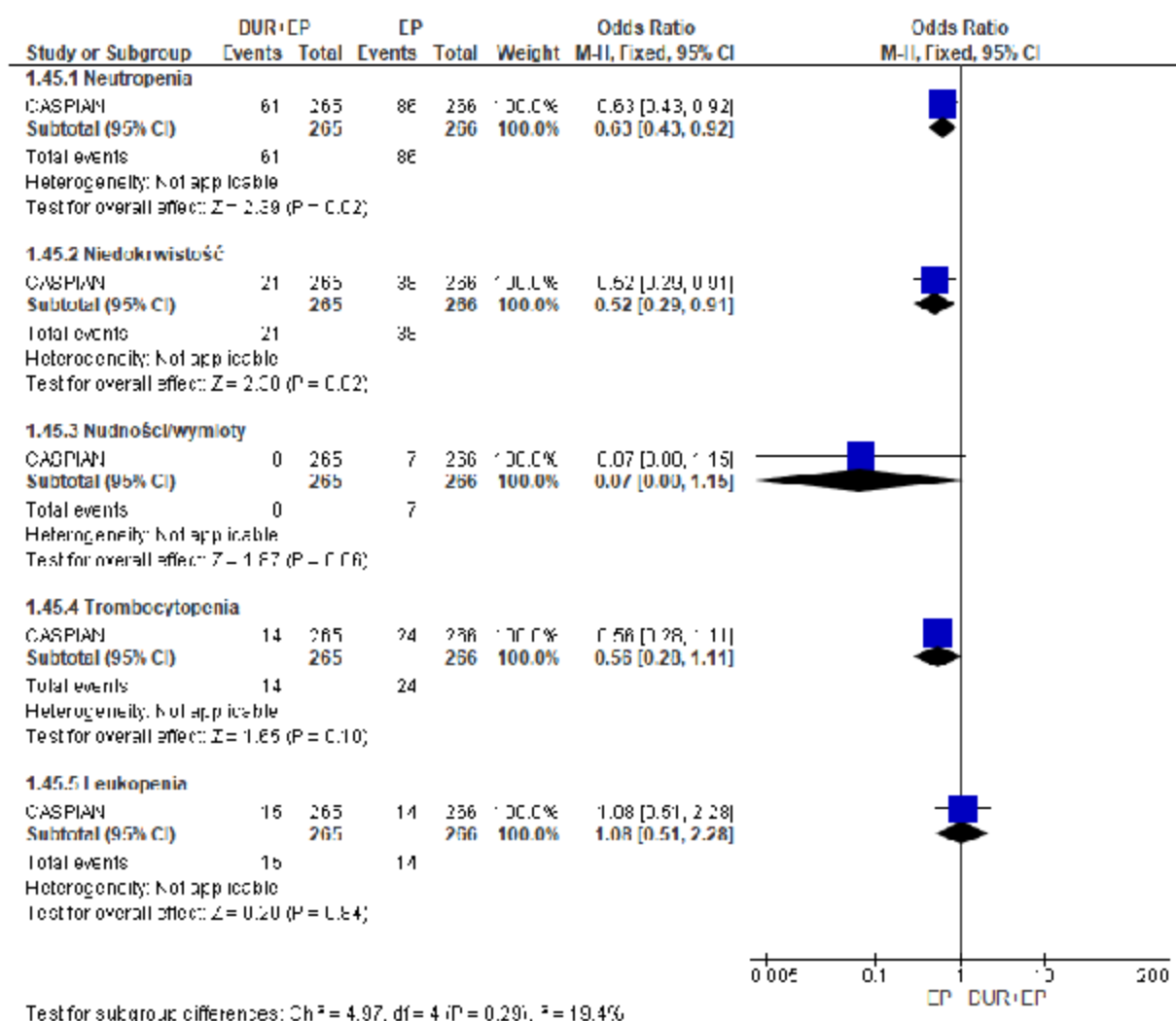
Nudności/wymioty raportowano rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (0% vs 3%, OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,15], p=0,06, RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,01, NNH_{25,1mies.}=na).

Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

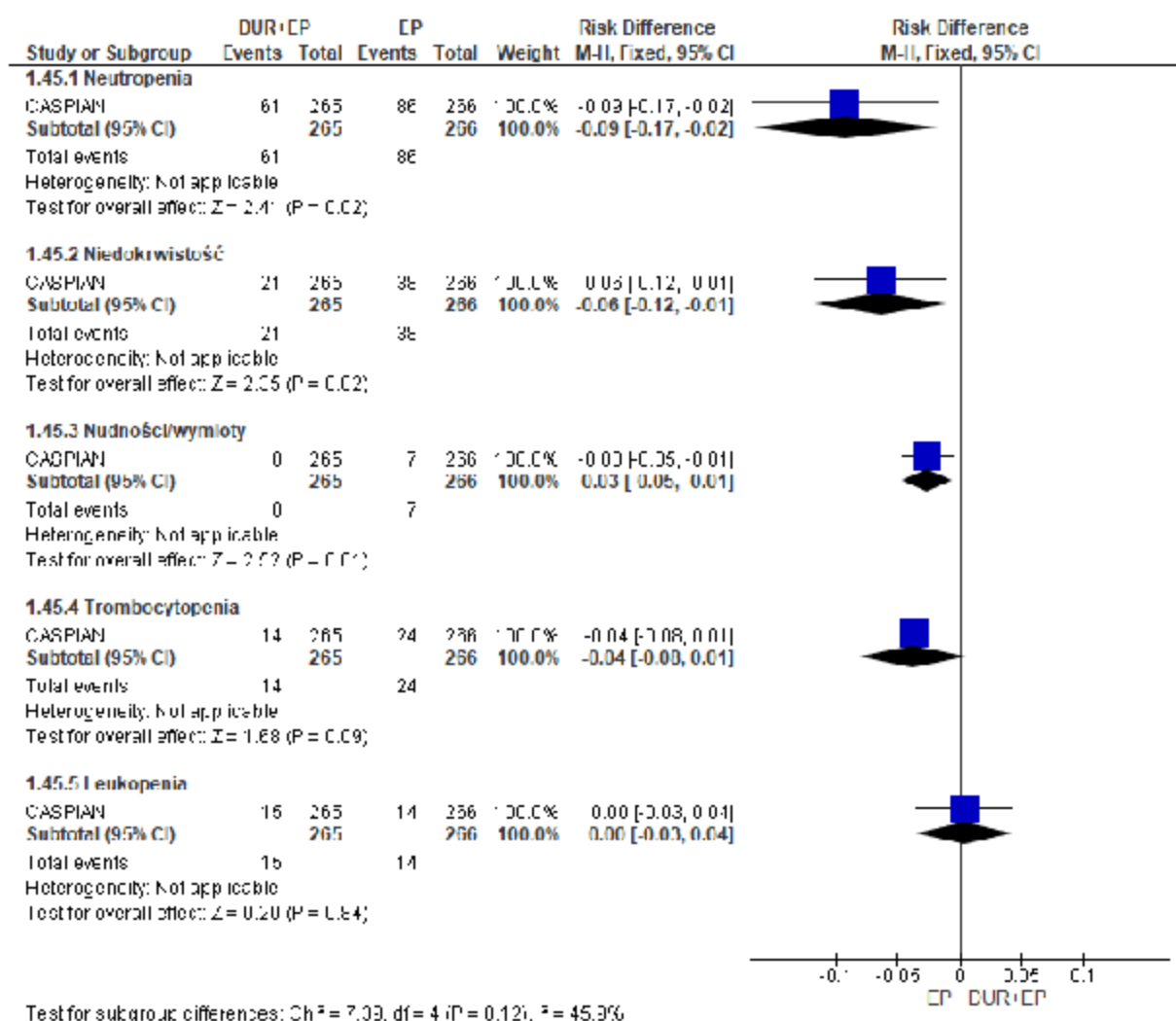
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4.

Punkt końcowy	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Neutropenia	61 (23%)/86 (32%)	265/266	0,63 [0,43; 0,92]	0,02	-0,09 [-0,17; -0,02]	0,02	na
Niedokrwistość	21 (8%)/38 (14%)	265/266	0,52 [0,29; 0,91]	0,02	-0,06 [-0,12; -0,01]	0,02	na
Nudności/wymioty	0 (0%)/7 (3%)	265/266	0,07 [0,004; 1,15]	0,06	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,01	na
Trombocytopenia	14 (5%)/24 (9%)	265/266	0,56 [0,28; 1,11]	0,10	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,09	na
Leukopenia	15 (6%)/14 (5%)	265/266	1,08 [0,51; 2,28]	ns	0,004 [-0,03; 0,04]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofilii	16 (6%)/17 (6%)	265/266	0,94 [0,47; 1,90]	ns	-0,004 [-0,04; 0,04]	ns	na
Gorączka neutropeni czna	13 (5%)/17 (6%)	265/266	0,76 [0,36; 1,59]	ns	-0,01 [-0,05; 0,02]	ns	na
Zmniejszona liczba białych krwinek	4 (2%)/6 (2%)	265/266	0,66 [0,19; 2,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zmniejszona liczba płytek krwi	4 (2%)/6 (2%)	265/266	0,66 [0,19; 2,38]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Zwiększona aktywność lipazy	8 (3%)/1 (<1%)	265/266	8,25 [1,02; 66,42]	0,047	0,03 [0,005; 0,05]	0,02	37 [20; 219]

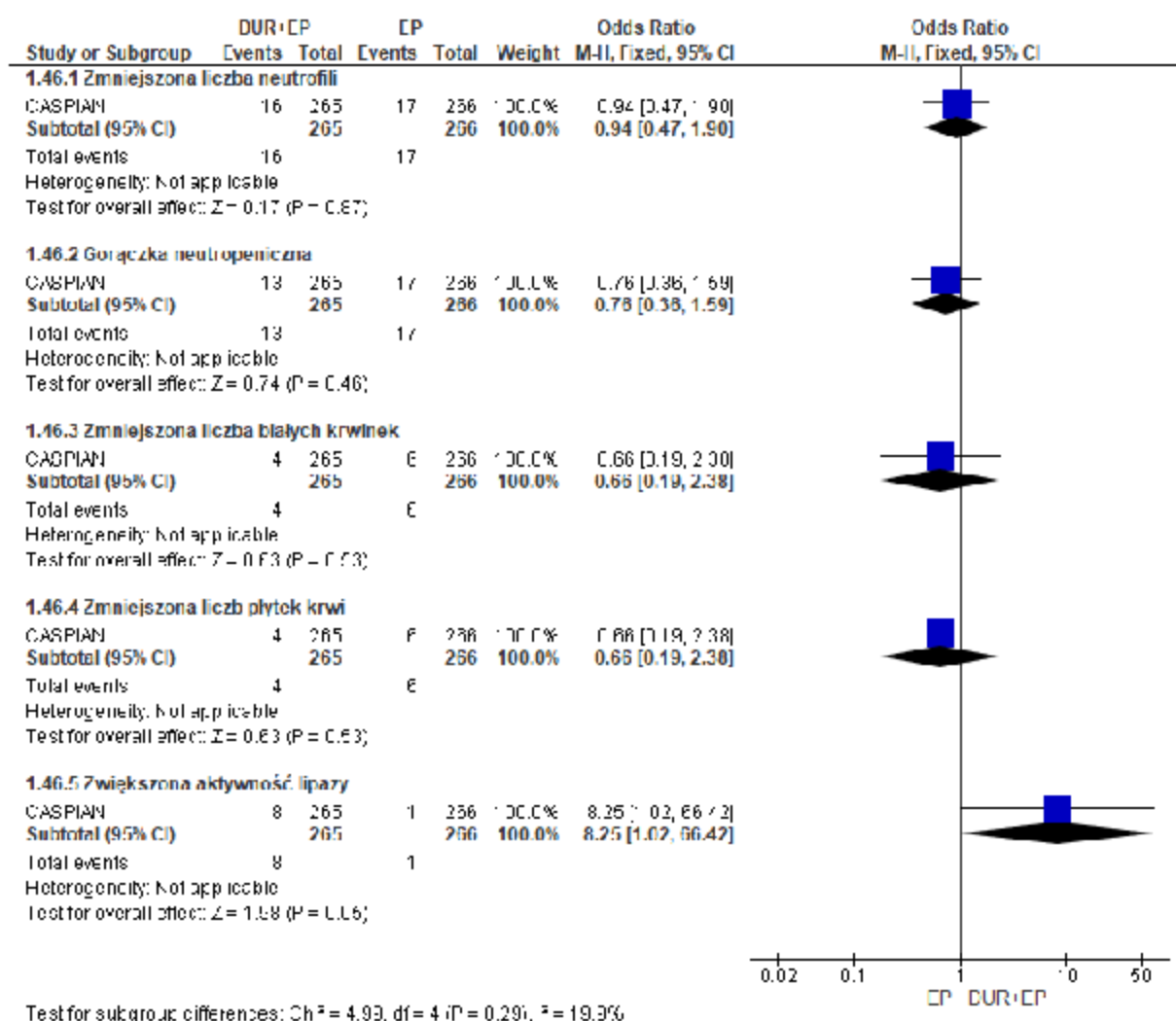
Ryc. 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (OR) - cz. 1.



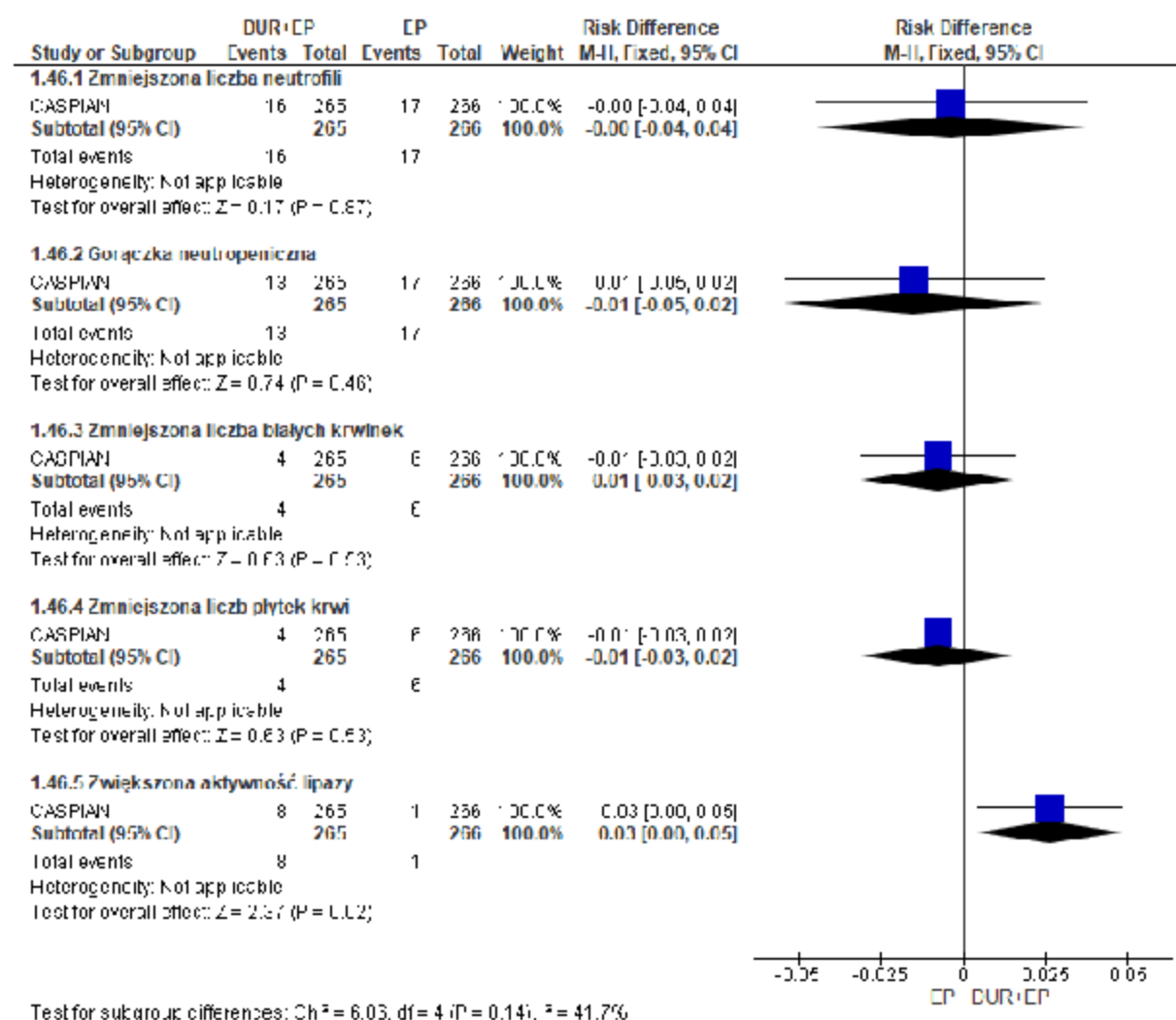
Ryc 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (RD) - cz. 1.



Ryc 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (OR) - cz. 2.



Ryc 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (RD) - cz. 2.



6.2 Durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatyna

Ocenę bezpieczeństwa DUR vs ATE przeprowadzono na podstawie badań CASPIAN (cała populacja badania) i IMpower133 (cała populacja badania). Porównanie przeprowadzono dla wybranych najważniejszych punktów oceny bezpieczeństwa. Wyniki z badań CASPIAN i IMpower133 zebrano w poniższej tabeli. W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania pośredniego DUR+EP vs ATE+EC metodą Buchera (patrz rozdz. 13.7).

Mediany obserwacji dla analizy okresowej wyniosły:

- 10,58 mies. (data odcięcia 11.03.2019) w badaniu CASPIAN;
- 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) w badaniu IMpower133,

a dla analizy końcowej:

- 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020) w badaniu CASPIAN;
- 22,9 mies. (data odcięcia analizy 24.01.2019) w badaniu IMpower133.

Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie.

Tab. 75. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN i IMpower133 z pierwszej analizy okresowej (CASPIAN data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019, IMpower133 data odcięcia 24.04.2018, Horn 2018, Tecentriq EMA Report) oraz z końcowej analizy (CASPIAN data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021, IMpower133 data odcięcia 24.01.2019, Liu 2021): DUR+EP vs EP i ATE+EC vs PLA+EC, zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	CASPIAN		IMpower133	
	DUR+EP (N=265)	EP (N=266)	ATE+EC (N=198)	PLA+EC (N=196)
Analiza okresowa				
Zdarzenia niepożądane łącznie	260 (98)	258 (97)	198 (100)	189 (96)
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	163 (62)	166 (62)	133 (67)	125 (64)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	82 (31)	96 (36)	74 (37)**	68 (35)**
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia*	25 (9)	25 (9)	22 (11)	6 (3)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	13 (5)	15 (6)	4 (2)**	11 (6)**
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	237 (89)	240 (90)	188 (95)	181 (92)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	52 (20)	7 (3)	79 (34)	48 (24)
Analiza końcowa				
Zdarzenia niepożądane łącznie	260 (98)	258 (97)	198 (100)	189 (96)
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4	165 (62)	167 (63)	134 (68)	124 (63)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	85 (32)	97 (36)	77 (39)	69 (35)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia*	27 (10)	25 (9)	24 (12)	6 (3)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	13 (5)	15 (6)	4 (2)**	11 (6)**
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	237 (89)	239 (90)	188 (95)	181 (92)

* przerwanie trwałe przynajmniej jednego z leków wchodzących w skład badanych schematów; ** Tecentriq EMA Report.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

6.2.1.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej odsetek zdarzeń niepożądanych łącznie, zarówno niezależnie od stopnia ciężkości jak i w stopniu 3-4, był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC

(odpowiednio OR=0,10 [95%CI: 0,005; 2,24], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns oraz OR=0,83 [95%CI: 0,48; 1,42], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,14; 0,10], p=ns).

Również odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,71 [95%CI: 0,41; 1,23], p=ns, RD=-0,08 [95%CI: -0,2; 0,04], p=ns).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z ATE+EC (OR=0,25 [0,08; 0,76], p<0,05, RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01], p<0,05), podczas gdy zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (OR=2,46 [95%CI: 0,61; 9,83], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,08], p=ns).

Tab. 76. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane łącznie (analiza okresowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
Zdarzenia niepożądane łącznie				
DUR+EP vs EP	260 (98%)/ 258 (97%)	265/ 266	1,61 [0,52; 4,99], ns/ 0,01 [-0,02; 0,04], ns	0,10 [0,005; 2,24], ns/ -0,03 [-0,07; 0,01], ns
ATE+EC vs PLA+EC	198 (100%)/ 189 (96%)	198/ 196	15,71 [0,89; 277,02], 0,06/ 0,04 [0,01; 0,06], 0,01	
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4				
DUR+EP vs EP	163 (62%)/ 166 (62%)	265/ 266	0,96 [0,68; 1,37], ns/ -0,01 [-0,09; 0,07], ns	0,83 [0,48; 1,42], ns/ -0,02 [-0,14; 0,10], ns
ATE+EC vs PLA+EC	133 (67%)/ 125 (64%)	198/ 196	1,16 [0,77; 1,76], ns/ 0,03 [-0,06; 0,13], ns	
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
DUR+EP vs EP	82 (31%)/ 96 (36%)*	265/ 266	0,79 [0,55; 1,14], ns/ -0,05 [-0,13; 0,03], ns	0,71 [0,41; 1,23], ns/ -0,08 [-0,2; 0,04], ns
ATE+EC vs PLA+EC	74 (37%)/ 68 (35%)	198/ 196	1,12 [0,74; 1,70], ns/ 0,03 [-0,07; 0,12], ns	
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia				
DUR+EP vs EP	25 (9%)/ 25 (9%)	265/ 266	1,004 [0,56; 1,80], ns/ 0,0004 [-0,05; 0,05], ns	0,25 [0,08; 0,76], <0,05/ -0,08 [-0,15; -0,01], <0,05
ATE+EC vs PLA+EC	22 (11%)/ 6 (3%)	198/ 196	3,96 [1,57; 9,99], 0,004/ 0,08 [0,03; 0,13], 0,002	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu				
DUR+EP vs EP	13 (5%)/ 15 (6%)	265/ 266	0,86 [0,40; 1,85], ns/ -0,01 [-0,05; 0,03], ns	2,46 [0,61; 9,83], ns/ 0,03 [-0,02; 0,08], ns
ATE+EC vs PLA+EC	4 (2%)/ 11 (6%)	198/ 196	0,35 [0,11; 1,11], 0,07/ -0,04 [-0,07; 0,002], 0,06	

* mniej ciężkich ZN w grupie DUR+EP vs EP (brak istotności statystycznej wyniku).

6.2.1.2 Analiza końcowa

Zgodnie z wynikami analizy końcowej odsetek zdarzeń niepożądanych łącznie, zarówno niezależnie od stopnia ciężkości jak i w stopniu 3-4, był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (odpowiednio OR=0,10 [95%CI: 0,005; 2,24], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns oraz OR=0,80 [95%CI: 0,47; 1,38], p=ns, RD=-0,05 [95%CI: -0,18; 0,08], p=ns).

Również odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,70 [95%CI: 0,41; 1,21], p=ns, RD=-0,08 [95%CI: -0,20; 0,04], p=ns).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z ATE+EC (OR=0,25 [0,08; 0,74], p<0,05, RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01], p<0,05), podczas gdy zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (OR=2,46 [95%CI: 0,61; 9,83], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,08], p=ns).

Tab. 77. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane łącznie (analiza końcowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
Zdarzenia niepożądane łącznie				
DUR+EP vs EP	260 (98%)/ 258 (97%)	265/ 266	1,61 [0,52; 4,99], ns/ 0,01 [-0,02; 0,04], ns	0,10 [0,005; 2,24], ns/ -0,03 [-0,07; 0,01], ns
ATE+EC vs PLA+EC	198 (100%)/ 189 (96%)	198/ 196	15,71 [0,89; 277,02], 0,06/ 0,04 [0,01; 0,06], 0,01	
Zdarzenia niepożądane łącznie stopnia 3-4				
DUR+EP vs EP	165 (62%)/ 167 (63%)	265/ 266	0,98 [0,69; 1,39], ns/ -0,01 [-0,09; 0,08], ns	0,80 [0,47; 1,38], ns/ -0,05 [-0,18; 0,08], ns
ATE+EC vs PLA+EC	134 (68%)/ 124 (63%)	198/ 196	1,22 [0,80; 1,84], ns/ 0,04 [-0,05; 0,14], ns	
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
DUR+EP vs EP	85 (32%)/ 97 (36%)*	265/ 266	0,82 [0,57; 1,18], ns/ -0,04 [-0,12; 0,04], ns	0,70 [0,41; 1,21], ns/ -0,08 [-0,20; 0,04], ns
ATE+EC vs PLA+EC	77 (39%)/ 69 (35%)	198/ 196	1,17 [0,78; 1,76], ns/ 0,04 [-0,06; 0,13], ns	
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia				
DUR+EP vs EP	27 (10%)/ 25 (9%)	265/ 266	1,09 [0,62; 1,94], ns/ 0,01 [-0,04; 0,06], ns	0,25 [0,08; 0,74], <0,05/ -0,08 [-0,15; -0,01], <0,05
ATE+EC vs PLA+EC	24 (12%)/ 6 (3%)	198/ 196	4,37 [1,74; 10,94], 0,002/ 0,09 [0,04; 0,14], 0,002	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu				
DUR+EP vs EP	13 (5%)/ 15 (6%)	265/ 266	0,86 [0,40; 1,85], ns/ -0,01 [-0,05; 0,03], ns	2,46 [0,61; 9,83], ns/ 0,03 [-0,02; 0,08], ns
ATE+EC vs PLA+EC	4 (2%)/ 11 (6%)	198/ 196	0,35 [0,11; 1,11], 0,07/ -0,04 [-0,07; 0,002], 0,06	

* mniej ciężkich ZN w grupie DUR+EP vs EP (brak istotności statystycznej wyniku).

6.2.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

6.2.2.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,59 [95%CI: 0,22; 1,61], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns).

Tab. 78. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (analiza okresowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	237 (89%)/ 240 (90%)	265/ 266	0,92 [0,52; 1,61], ns/ -0,01 [-0,06; 0,04], ns	0,59 [0,22; 1,61], ns/ -0,02 [-0,09; 0,05], ns
ATE+EC vs PLA+EC	188 (95%)/ 181 (92%)	198/ 196	1,56 [0,68; 3,56], ns/ 0,03 [-0,02; 0,07], ns	

6.2.2.2 Analiza końcowa

Zgodnie z wynikami analizy końcowej odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,62 [95%CI: 0,23; 1,67], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns).

Tab. 79. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (analiza końcowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	237 (89%)/ 239 (90%)	265/ 266	0,96 [0,55; 1,67], ns/ -0,004 [-0,06; 0,05], ns	0,62 [0,23; 1,67], ns/ -0,03 [-0,11; 0,04], ns
ATE+EC vs PLA+EC	188 (95%)/ 181 (92%)	198/ 196	1,56 [0,68; 3,56], ns/ 0,03 [-0,02; 0,07], ns	

6.2.3 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

6.2.3.1 Analiza okresowa

Zgodnie z wynikami analizy okresowej odsetek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym był istotnie statystycznie większy w grupie DUR+EP vs ATE+EC jedynie w odniesieniu do parametru OR, podczas gdy w odniesieniu do parametru RD wynik nie osiągnął istotności statystycznej (OR=4,40 [95%CI: 1,8; 11,02], p<0,05, RD=0,02 [95%CI: -0,09; 0,13], p=ns).

Należy jednak zauważyć, że w badaniu CASPIAN w ramieniu DUR+EP raportowano wystąpienie 20% IMAE, podczas gdy w ramieniu ATE+EC 34%. Na otrzymaną odwrotną zależność w porównaniu pośrednim wpływ ma niewielki odsetek IMAE w ramieniu kontrolnym badania CASPIAN (3%), a duży w IMpower133 (24%). Ogólnie w badaniu IMpower133 raportowano większe odsetki zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Powodem różnic między badaniami może być metodyka tych badań – w badaniu IMpower133 przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, podczas gdy badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło wpłynąć na sposób przypisywania IMAE przez pacjentów i lekarzy (Huang 2020).

Tab. 80. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (analiza okresowa).

Porównanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI], p/RD [95%CI], p	DUR+EP vs ATE+EC, OR [95%CI], p/RD [95%CI], p
DUR+EP vs EP	52 (20%)/ 7 (3%)	265/ 266	9,03 [4,02; 20,30], <0,00001/ 0,17 [0,12; 0,22], <0,00001	4,40 [1,8; 11,02] <0,05/ 0,02 [-0,09; 0,13], ns
ATE+EC vs PLA+EC	79 (34%)/ 48 (24%)	198/ 196	2,05 [1,33; 3,15], 0,01/ 0,15 [0,06; 0,25], 0,0009	

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 10 lutego 2021 r. (patrz rozdz. 3.1.1).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań skuteczności praktycznej dla durwalumabu w analizowanym wskazaniu, co może wynikać z niewielkiego czasu jaki upłynął od rejestracji.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 13.4. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych aktualnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania durwalumabu (URPL) – dostęp 16.03.2021 r. (odnaleziono jedynie informacje dla inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych: atezolizumabu, cemiplimabu, durwalumabu w odniesieniu do gruźlicy, ale dotyczyła ona zmiany charakterystyki, która już została wykonana; URPL 2020, Imfinzi ChPL).

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla durwalumabu (EMA) – dostęp 16.03.2021 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA - dostęp 16.03.2021 r.

Tab. 81. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	160	4	164
Zaburzenia serca	134	14	148
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4	0	4
Zaburzenia ucha i błędnika	8	1	9
Zaburzenia endokrynologiczne	188	11	199
Zaburzenia oka	27	7	34
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	253	24	277
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	413	76	489
Zaburzenia wątroby	166	8	174
Zaburzenia układu immunologicznego	17	3	20

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Infekcje	341	33	374
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	582	13	595
Nieprawidłowe wyniki badań	218	34	252
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	99	21	120
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	149	21	170
Choroby nowotworowe	460	45	505
Zaburzenia układu nerwowego	175	27	202
Zaburzenia psychiczne	26	15	41
Zaburzenia nerek i układu moczowego	68	7	75
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12	1	13
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1468	59	1527
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	178	19	197
Okoliczności społeczne	4	4	8
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	3	0	3
Zaburzenia naczyniowe	71	12	83
Łącznie	5224	459	5683

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 16.03.2021 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania durwalumabu (FDA) – dostęp 16.03.2021 r.

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących preparat durwalumab odnalezione w bazie *VigiAccess*™ (WHO-UMC) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 16.03.2021 r.

Tab. 82. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	167
Zaburzenia serca	176
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia ucha i błędnika	16
Zaburzenia endokrynologiczne	254
Zaburzenia oka	45
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	458
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	788
Zaburzenia wątroby	151
Zaburzenia układu immunologicznego	28
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	456
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	392
Nieprawidłowe wyniki badań	383
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	181
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	265
Choroby nowotworowe	357
Zaburzenia układu nerwowego	284
Problemy związane z produktem	4
Zaburzenia psychiczne	75
Zaburzenia nerek i układu moczowego	100
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	17
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1323
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	301
Okoliczności społeczne	7
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	13
Zaburzenia naczyniowe	108
Łącznie	6354

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 16.03.2021 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (± atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). Tym samym durwalumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatyną jak i karboplatiną.

Obecnie schematy etopozydu w skojarzeniu z cisplatyną oraz etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq). W ramach wniosku refundacyjnego z 2019 r. dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym odnaleziono (wyszukiwanie badań miało miejsce 26 września 2019 r.):

- 2 badania pierwotne RCT (badanie HECOG – publikacje Skarlos 1994 i Kosmidis 1994 oraz badanie JCOG 9702 – publikacja Okamoto 2007) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną stosowania etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną w DRP w stadium rozległym;
- 1 badanie bez randomizacji (Karam 2015) odnoszące się do porównania terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych;
- 1 opracowanie wtórne Rossi 2012 (przegląd systematyczny i metaanaliza w oparciu o dane indywidualne pacjentów z badań klinicznych) mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna w I linii leczenia DRP w stadium rozległym.

Stwierdzono, że dostępne badania pierwotne i wtórne porównujące etopozyd w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną wskazują na brak różnic w skuteczności tych schematów (AWA Tecentriq, AK Tecentriq). Zgodnie z najnowszym przeglądem systematycznym z 2020 r. również nie wykazano różnic w skuteczności etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną (Chen 2020b).

W badaniu CASPIAN, w oparciu o wyniki którego zatwierdzono durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC), analizowano 3 ramiona: durwalumab + tremelimumab + etopozyd + platyna, durwalumab + etopozyd + platyna oraz etopozyd + platyna, czyli bez różnicowania karboplatyny i cisplatyny. Ponadto pozwalano pacjentom na zmianę leczenia z karboplatyny na cisplatynę według uznania badacza (Goldman 2021). Ocenę przeżycia całkowitego poza analizą w populacji całkowitej badania

przeprowadzono również w predefiniowanych podgrupach m.in. ze względu na planowaną platynę (Paz-Ares 2019). Zgodnie z wynikami analizy końcowej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii zostały wykazane zarówno w podgrupie chorych z planowanym leczeniem karboplatiną oraz w podgrupie chorych z planowanym leczeniem cisplatyną (wyniki istotne statystycznie; Goldman 2021).

W związku z powyższym w analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatyny pod względem klinicznym a wyniki w podgrupach chorych zgodnie z planowanym leczeniem karboplatiną lub cisplatyną przedstawiono dodatkowo.

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczerpnięte]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczerpnięte). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, może być refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP (sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego), to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości, przedstawiono dodatkowo takie porównanie durwalumabu z atezolizumabem.

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK schematem z wyboru w leczeniu DRP jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatynę można zastąpić karboplatiną (PTOK 2019). Ponadto stosowanie cisplatyny jest tańsze od stosowania karboplatyny (patrz koszty 1 cyklu terapii w Analizie ekonomicznej). Stosowanie karboplatyny w Polsce jest zatem ograniczone, dlatego udostępnienie chorym durwalumabu stosowanego zarówno z karbo- jak i cisplatyną jest pożądane.

Za główny komparator dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) przyjęto zatem etopozyd w skojarzeniu z platyną (karboplatiną lub cisplatyną) a za dodatkowy komparator - atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (pomimo braku obecnie jego refundacji).

Do dnia 10 lutego 2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *the Cochrane Library* i CRD zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatiną) lub durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem (TRE), etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatiną) z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatiną) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (badanie CASPIAN – 3 publikacje pełnotekstowe + 12 abstraktów konferencyjnych + raport EMA + CSR oraz plakat i prezentacja konferencyjna).

Ponadto w celu wykonania dodatkowo porównania pośredniego DUR i ATE (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki) zidentyfikowano jedno randomizowane badanie

kliniczne dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną vs placebo w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (badanie IMpower133 – 5 publikacji pełnotekstowych + 14 abstraktów konferencyjnych + raport EMA).

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Brak badań efektywności praktycznej jest spowodowany tym, iż rejestracja durwalumabu w skojarzeniu z EP w rozległym DRP nastąpiła niedawno (FDA 27.03.2020, EMA 27.08.2020).

W ramach przeglądu opracowań wtórnych włączono 7 opracowań wtórnych: Chen 2020c, Chen 2020b, Landre 2020, Wang 2020, Zhang 2020, Zhou 2020 i Zhou 2020b. Do wszystkich opracowań włączono badanie CASPIAN porównujące stosowanie durwalumabu (\pm tremelimumab) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną vs platyna (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z etopozydem. **Wyniki dla durwalumabu przedstawione w opracowaniach wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie i konsekwentnie wskazują na większą skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy braku zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.** W 3 opracowaniach wtórnych (Chen 2020c, Chen 2020b, Wang 2020) porównywano durwalumab dodany do chemioterapii z atezolizumabem dodanym do chemioterapii na podstawie metaanalizy sieciowej. **Wykazano zbliżoną skuteczność leków w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.**

Do badania CASPIAN włączono ponad 800 chorych, których przydzielono losowo do 3 grup: DUR+EP (N=268), DUR+TRE+EP (N=268), EP (N=269). DUR podawano w dawce 1500 mg co 3 tyg. w skojarzeniu z chemioterapią przez 4 cykle a następnie 1500 mg co 4 tyg. w monoterapii (leczenie podtrzymujące). Chemioterapię w ramieniu komparatora podawano maksymalnie przez sześć 3-tygodniowych cykli. Dawkowanie etopozydu to 80-100 mg/m² w pierwszych 3 dniach każdego cyklu, karboplatyny AUC 5-6 mg/ml/min a cisplatyny - 75-80 mg/m² podawane w 1. dniu cyklu. 78% chorych w badaniu CASPIAN otrzymywało karboplatinę jako pochodną platyny (data odcięcia 11.03.2019). Dostępne są wyniki z analizy okresowej (bez ramienia DUR+TRE+EP) i końcowej, w których mediany obserwacji wyniosły odpowiednio 10,58 mies. (data odcięcia 11.03.2019) i 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020). Odsetek chorych, którzy przerwali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo.

Do badania IMpower133 włączono ponad 400 chorych (201 włączono do grupy ATE+EP i 202 do PLA+EP). Do badania mogli być włączeni m.in. pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioradioterapię z powodu postaci ograniczonej DRP, leczeni z zamiarem wyleczenia, z co najmniej 6-miesięczną przerwą od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania postaci rozległej (patrz rozdz. 4.2.4). Atezolizumab podawano w dawce 1200 mg co 3 tyg., przez pierwsze 4 cykle w skojarzeniu z chemioterapią, potem w monoterapii (leczenie podtrzymujące). Dawkowanie etopozydu to 100 mg/m² w pierwszych 3 dniach każdego cyklu, a karboplatyny - w 1. dniu cyklu w dawce odpowiadającej docelowej AUC 5 mg/ml/min. Dostępne są wyniki z analizy okresowej OS (zarazem analiza

końcowa dla PFS), w której mediana obserwacji wyniosła 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) i końcowej dla OS, w której mediana obserwacji wyniosła 22,9 mies. (data odcięcia analizy 24.01.2019). Odsetek chorych, którzy przerwali badanie IMpower133 (data odcięcia 24.01.2019) był porównywalny w ramionach interwencji i komparatora.

Badanie CASPIAN nie było zaprojektowane, żeby wykazać istotne statystycznie różnice w podgrupach oraz pomiędzy podgrupami. Analiza przeżycia całkowitego dla predefiniowanych podgrup dotyczyła: planowanej platyny (karboplatyna vs cisplatyna), wieku (<65 lat vs ≥65 lat), płci (kobiety vs mężczyźni), stanu sprawności wg WHO (0 vs 1), statusu palenia (palacz vs niepalący), przerzutów do mózgu lub OUN (tak vs nie), stadium choroby w momencie rozpoznania (stadium III vs IV), rasy (Azjaci vs nie-Azjaci) oraz regionu (Azja a Europa vs Ameryka Północna i Południowa). Są to grupy odzwierciedlające początkową charakterystykę chorych, niektóre z nich są mało liczne (nawet jedynie ok. 20 chorych). Korzyści dotyczące przeżycia całkowitego podczas stosowania durwalumabu w skojarzeniu z platyną i etopozydem były konsekwentnie obserwowane we wcześniej określonych podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych (wymienionych powyżej). Szeroki przedział ufności dla niektórych podgrup wynika ze stosunkowo niewielkich liczebności podgrup (np. tylko 6-8% chorych z analizowanych ramion nie było palaczami). Analiza przeżycia całkowitego w zdefiniowanych podgrupach (przedstawiona na powyższym wykresie) miała na celu ustalenia spójności efektu leczenia (Paz-Ares 2019), a nie wykrycie istotnych statystycznie różnic (badania są skierowane na wykrycie różnic w odpowiednio dużej liczbie populacji ITT a nie podgrupach).

Badanie CASPIAN włączone do analizy charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane – ocena obniżona z powodu braku zaślepienia badaczy i pacjentów (badanie CASPIAN było zaślepienie w stosunku do sponsora badania; w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia w badaniu CASPIAN niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odśledzić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej), jednakże należy pamiętać, że brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite. Ponadto przeżycie wolne od progresji w grupie kontrolnej było zgodne z danymi historycznymi, a bezpieczeństwo bez względu na przyczynę było podobne w obu grupach, co sugeruje, że błąd w związku z brakiem zaślepienia nie był istotny. Badanie IMpower133 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane z powodu braku opisu wyników dla części punktów końcowych.

Odnosnie do otwartego projektu badania CASPIAN taki projekt badania został wybrany aby zmniejszyć obciążenie pacjenta – ponieważ podawanie durwalumabu obejmuje również leczenie podtrzymujące, nie uważa się za właściwe kontynuowanie podawania placebo w postaci dożylniej w ramieniu kontrolnym po zakończeniu chemioterapii ze względu na ciężkość choroby i wpływ na pacjenta (pacjent po fazie indukcji musiałby mieć nadal podawany godzinny wlew placebo co 4 tygodnie a jest to duże obciążenie dla pacjenta, który ma zaawansowaną chorobę) i zrezygnowano z tego wybierając otwarty projekt badania (Leduc 2017, Paz-Ares 2019). Należy zauważyć, że sponsor badania był pierwotnie zaślepiony – w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odśledzić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej (dlatego też analiza okresowa jest uważana za ostateczny wynik pod względem formalnych testów statystycznych dla durwalumabu z platyną i etopozydem w porównaniu z platyną i etopozydem). Co więcej,

brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, czyli de facto notowanie wystąpień zgonu. Ponadto pacjenci w grupie kontrolnej mogli dostawać PCI, co było na czas projektowania badania uzasadnione w wytycznych klinicznych a w grupie durwalumabu nie mogli mieć PCI (co też było uzasadnione w momencie projektowania badania, patrz rozdz. 4.2.4.1) – ciężko byłoby utrzymać zaślepienie personelu przy dozwoleniu takiej procedury jak PCI tylko w jednej grupie.

Ponadto, pomimo iż więcej wczesnego cenzurowania miało miejsce w grupie platyny z etopozydem niż w grupie durwalumabu z platyną i etopozydem, liczba pacjentów cenzurowanych była niewielka i uważa się, że nie wpłynęła ona na ogólne wnioski (Paz-Ares 2019).

Na podstawie powyższego opisu widać, że pomimo zbliżonej charakterystyki początkowej chorych w badaniu CASPIAN i IMpower133 (patrz rozdz. 4.2.4), badania te różnią się pod względem:

- Metodyki badania (badania IMpower133 zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, a badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co ma szczególne znaczenie w przypadku przypisywania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym a nie ma znaczenia w przypadku oceny przeżycia całkowitego; patrz wyżej).

- Chemioterapii:

- o W badaniu CASPIAN chemioterapia w ramieniu kontrolnym mogła być stosowana przez dodatkowe 2 cykle (aż 57% chorych otrzymało maksymalną ilość 6 cykli w ramieniu EP) w porównaniu do interwencji w badaniu CASPIAN czy w porównaniu do obu ramion badania IMpower133.

W grupie durwalumabu przyjęto zatem bardziej konserwatywne podejście (dozwolono 4 cykle chemioterapii), co wynikało z tego, że na tamten czas nie były opublikowane badania w których podawano by więcej niż 4 cykle wraz z durwalumabem (kwestie bezpieczeństwa; Paz-Ares 2019). Ilość cykli chemioterapii w badaniu CASPIAN odzwierciedla wytyczne kliniczne, które zalecają **4-6 cykli** chemioterapii (Krawczyk 2021, NICE 2019, ESMO 2013, ACCP 2013, ASCO 2015 i inne, patrz rozdz. 2.7 w Analizie problemu decyzyjnego). W badaniu IMpower133 liczba cykli chemioterapii wynosiła **tylko 4**.

Należy zauważyć, że OS i PFS uległy poprawie po zastosowaniu durwalumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP pomimo tego, że w ramieniu komparatora (EP) było dopuszczone więcej cykli chemioterapii niż w ramieniu durwalumabu.

- o Ok. 1/5 chorych leczonych była cisplatyną w badaniu CASPIAN a pozostali karboplatyną, podczas gdy w badaniu IMpower133 wszyscy chorzy byli leczeni karboplatyną;

Wybór pomiędzy rodzajem platyny w CASPIAN odzwierciedla wytyczne kliniczne. Na brak różnic w skuteczności etopozydu w skojarzeniu z karboplatyną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną wskazują dowody kliniczne (Chen 2020b, AWA Tecentriq, AK Tecentriq) Zgodnie z

najnowszymi wytycznymi karboplatyną i cisplatyną uważane są za równoważne terapie (NCCN 2021, Krawczyk 2021). W badaniu IMpower133 stosowano jedynie karboplatynę z etopozydem.

- o Ponadto w badaniach CASPIAN i IMpower133 dawkowanie etopozydu i karboplatyny nie było identyczne – karboplatynę podawano w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 5 w badaniu IMpower133 a w badaniu CASPIAN w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 5-6; dawka etopozydu wynosiła odpowiednio 100 mg/m² i 80-100 mg/m² w badaniu IMpower133 i CASPIAN;
- Przerzutów do mózgu – w badaniu CASPIAN uczestniczyli pacjenci z przerzutami do OUN (bezbobjawowymi lub leczonymi), podczas gdy w badaniu IMpower133 pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu byli wykluczani (patrz rozdz. 4.2.3).
- Stosowania profilaktycznego napromieniania czaszki – stosowanie PCI dozwolone było w badaniu CASPIAN w ramieniu kontrolnym ale nie w badanym (w momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1), podczas gdy w badaniu IMpower 133 dozwolone było w obu ramionach. W badaniu CASPIAN 21 (8%) z 269 pacjentów z grupy platyny i etopozydu otrzymało PCI po chemioterapii iO w grupie interwencji zgodnie z metodyką badania, podczas gdy w badaniu IMpower133 22 (11%) pacjentów w każdej grupie otrzymało profilaktyczne napromienianie czaszki.

W odniesieniu do stosowania PCI należy zauważyć, że w momencie rozpoczęcia badania CASPIAN w 2017 r. nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1, dlatego wprowadzono ograniczenie stosowania PCI jedynie do grupy kontrolnej (Paz-Ares 2019). Grupa kontrolna mogła dostawać PCI, co było w pełni zgodne z wytycznymi klinicznymi i odzwierciedlało praktykę kliniczną. Należy jednak zauważyć, że w badaniu CASPIAN pomimo dopuszczenia PCI tylko w grupie kontrolnej (co teoretycznie jest założeniem konserwatywnym) częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN była podobna w obu ramionach (durwalumab + chemioterapia 11,6% vs chemioterapia 11,5%; Paz-Ares 2019 LBA89) a OS i PFS uległy poprawie po zastosowaniu durwalumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP niezależnie od tego, czy pacjenci mieli przerzuty do mózgu w charakterystyce początkowej czy też nie (Chen 2020 plakat). Już po tym, jak rozpoczęło się badanie CASPIAN w japońskim badaniu 3 fazy wykazano, że PCI nie wydłuża OS w ES-SCLC (u pacjentów, którzy nie mają wyjściowo przerzutów do mózgu) w porównaniu z pacjentami, którzy mieli tylko wykonywane MRI (Takahashi 2017). W rezultacie wytyczne kliniczne obniżyły rekomendacje dla PCI w ES-SCLC do decyzji lekarza (tj. użyto sformułowania „rozważyć” zamiast „oferować”; NCCN 2021v2, NICE PCI).

- Median obserwacji analiz okresowych (dłuższa w badaniu IMpower133) i końcowych (dłuższa w badaniu CASPIAN).
- Testowania hipotez (patrz niżej).

- Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CASPIAN było OS (podczas gdy PFS było drugorzędowym punktem końcowym) a w badaniu IMpower133 PFS i OS. W badaniu CASPIAN, aby kontrolować błąd typu I na poziomie 5% (dwustronny), zastosowano hierarchiczną procedurę wielokrotnego testowania ze strategią *gatekeeping* dla pierwszorzędownego PK, tj. OS, i głównego drugorzędowego PK - PFS. Do OS dla DUR+EP vs EP przypisano $\alpha=4\%$, a dla DUR+TRE+EP vs EP $\alpha=1\%$. Przeżycie wolne od progresji zostało uwzględnione w hierarchii testowania poniżej OS. Przeżycie wolne od progresji choroby należało formalnie zbadać w ramach procedury wielokrotnego testowania tylko wtedy, gdy obie podstawowe analizy przeżycia całkowitego były istotne. W związku z brakiem istotnych statystycznie wyników OS dla DUR+TRE+EP vs EP w analizie okresowej oraz brakiem istotności porównania OS w ramionach DUR+TRE+EP i EP w analizie końcowej (wynik na granicy istotności statystycznej) PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej – nie należy rozpatrywać PFS w kwestii istotności. Ponadto należy zauważyć, że w ramieniu kontrolnym dozwolone było: więcej cykli chemioterapii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi, patrz rozdz. 4.2.4.1) i PCI. Badanie CASPIAN nie było skonstruowane po to, żeby wykazać różnice w PFS (pierwszorzędownym punktem końcowym było OS nie PFS), tylko odzwierciedlało możliwe najdokładniej wytyczne kliniczne.

Z kolei w badaniu IMpower133 przypisano odmienne poziomy istotności dla PFS i OS. Ponadto, jeśli któryś z wyników wskazałby na istnienie istotnie statystycznych różnic, wtedy dwustronny poziom istotności alfa z tego punktu końcowego zostałyby przydzielony do analizy drugiego punktu końcowego, co zostało zastosowane w analizie.

- Populacja objęta badaniem CASPIAN to **wcześniej nieleczeni** chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzoną postacią rozległą DRP (wg *American Joint Committee on Cancer*, AJCC edycji 7. stadium IV [tj. każde T, każde N, M1 a/b – przerzuty w drugim płucu lub przerzuty odległe, poza klatkę piersiową] lub T3-4 z powodu licznych guzków w płucach, które są zbyt rozległe lub o objętości guza / węzłów zbyt dużej, aby uwzględnić ją w tolerowanym planie napromieniania). **Wszelkie przypadki radioterapii klatki piersiowej przed leczeniem systemowym lub planowaną konsolidującą radioterapią klatki piersiowej stanowiły kryterium wykluczenia z badania**¹⁷. W badaniu IMpower133 byli to chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzoną postacią rozległą DRP (ocena stopnia zaawansowania wg kryteriów *Veterans Administration Lung Study Group* [VALG], tj. nowotwór przekraczający jedno płuca), **bez wcześniejszego leczenia systemowego postaci rozległej DRP – wcześniejsze leczenie postaci ograniczonej było dozwolone**.¹⁸

¹⁷ Radioterapia poza klatką piersiową w ramach opieki paliatywnej (np. w przerzutach do kości) jest dozwolona, ale musi zostać zakończona przed pierwszą dawką badanego leku.

¹⁸ Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioradioterapię z powodu postaci ograniczonej DRP, musieli być leczeni z zamiarem wyleczenia i mieć co najmniej 6-miesięczną przerwę bez leczenia od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania postaci rozległej (Horn 0218).

Ponadto badania te różnią się również pod względem ekspozycji na leczenie:

- Mediana całkowitego czasu leczenia DUR wyniosła ok. 6,4 mies., podczas gdy mediana całkowitego czasu leczenia ATE wyniosła tylko 4,7 mies.
- W badaniu IMpower133 większy odsetek chorych otrzymał terapie kolejnych linii niż w badaniu CASPIAN (54% vs 46%). Odsetki te zbliżone były w ramieniu interwencji i komparatora w każdym z badań, co sugeruje, że różnice nie wskazują na różnice między DUR a ATE, ale na różnice między badaniami (opisanymi powyżej). Ponadto wyniki porównania pośredniego wskazują, że różnica ta nie jest istotna statystycznie (OR= [95%CI: 0,731; 2,06], p=ns, RD= 0,05 [95%CI: -0,08; 0,18], p=ns).

Biorąc pod uwagę wskazane różnice między badaniami wyniki z przeprowadzonego **dotatkowo** porównania pośredniego DUR i ATE należy traktować z ostrożnością. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ATE z DUR przeprowadzono na podstawie badań CASPIAN (cała populacja badania) i IMpower133 (cała populacja badania). Porównanie przeprowadzono dla wybranych najważniejszych punktów oceny skuteczności (OS, PFS, odpowiedź na leczenie) i bezpieczeństwa w zbliżonych okresach obserwacji.

Z kolei w przypadku porównania bezpośredniego DUR+EP vs EP ograniczeniem może być pochodzenie wyników dotyczących jakości życia z dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 24.01.2019) z danych wewnętrznych Wnioskodawcy (CASPIAN CSR). Praktycznie dla wszystkich analizowanych punktów końcowych dostępne są wyniki zarówno z krótszego okresu obserwacji (analiza okresowa dla OS), jak i dłuższego okresu obserwacji (analiza końcowa dla OS). Wyjątek stanowią: ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 i zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia stopnia 3-4, dla których odnaleziono wyniki jedynie z analizy okresowej.

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Rak płuca jest **najczęściej diagnozowanym** nowotworem złośliwym oraz **najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów złośliwych** w Polsce. Rak płuca powoduje **największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością** spośród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce (MPZ 2020). Rak płuca jest drugim po raku piersi nowotworem złośliwym generującym **najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce** - ok. 104 mln PLN w 2015 r. (ZUS, GUS, Infarma 2014). Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych na raka płuca wynosi 14,4% (Didkowska 2019, KRN 2019).

Drobnokomórkowy rak płuca to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca, stanowiący ok. 15-20% wszystkich raków płuca (Szczeklik 2016, KRN 2019, RDTL Tecentriq).

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych - charakteryzuje się m.in. (PTOK 2019, AOTMiT 93/2020):

- wysokim wskaźnikiem proliferacji,
- krótkim czasem podwojenia masy guza (podwojenie masy guza w DRP zajmuje 54-132 dni i jest dwukrotnie szybsze niż w przypadku wszystkich innych nowotworów płuc rozpatrywanych łącznie; Wang 200, Arai 1994),
- wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów (wcześnie powstają przerzuty odległe, większość pacjentów z DRP ma w momencie rozpoznania przerzuty krwio pochodne a dwie trzecie w momencie diagnozy ma chorobę, która nie ogranicza się do klatki piersiowej; NCCN 2021, Seute 2004),
- chemiowrażliwością
- i względną promieniowrażliwością.

Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na dwa typy raka płuca: DRP i NDRP (Raport DRP 2020).

Ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006). U większości chorych DRP jest wykrywany w stadium zaawansowanym (Krawczyk 2021). Częstość DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu odpowiednio ok. 20% i 80%, podczas gdy częstość NDRP w stopniach I-II, III i IB w momencie stawiania diagnozy wynosi odpowiednio ok. 25%, 35% i 40% (Raport DRP 2020). **Tylko u jednej trzeciej pacjentów z DRP rozpoznaje się chorobę zlokalizowaną, której celem leczenia jest wyleczenie** (ESMO 2013).

W związku z powyższym rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), która jest związana z

masą nowotworu (PTOK 2019). Średnie 5-letnie przeżycia (wg danych dla USA za 2016 rok) wynosi jedynie 6,7% (5,0% u mężczyzn i 8,4% u kobiet) w DRP, podczas gdy w NDRP jest około 4-krotnie wyższe – wynosi 26,3% (21,8% u mężczyzn i 31,2% u kobiet; SEER 2016). Ponadto w przypadku przerzutów odległych zmniejsza się do 3% (Cancer.Net). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 6-9 miesięcy (Krawczyk 2021).

Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Rok przeżywa zaledwie ok. 20-40%. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w DRP w stadium ograniczonym i rozległym wynoszą odpowiednio 15-25% i $\leq 2\%$ (Raport DRP 2020).

Ponadto drobnokomórkowy rak płuca związany jest z niższą jakością życia i wyższym wskaźnikiem chorób współistniejących od niedrobnokomórkowego raka płuca (Vedadi 2020).

Chorzy z DRP w porównaniu z NDRP wykazują znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby i doświadczają większego bólu (Raport DRP 2020).

Leczenie postaci rozległej DRP ma na ogół charakter paliatywny i skupia się na zmniejszeniu rozmiaru guza, złagodzeniu objawów i wydłużeniu czasu przeżycia, **które to cele są realizowane w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią.**

Optymalizacja terapii pierwszej linii w celu włączenia najskuteczniejszej opcji ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybki postęp choroby i ograniczone możliwości leczenia są przyczyną tego, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiej linii (Froeschl 2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciej linii (Aktas 2016, de Jong 2006). Jeżeli nie uzyskamy odpowiedzi na I linię, to szansa na powodzenie leczenia jest znikoma.

W przeciwieństwie do niedrobnokomórkowego raka płuca, **od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP** (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 1992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immunoonkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd **niezaspokojona jest potrzeba kliniczna** w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ). Wprowadzenie skuteczniejszego od obecnie stosowanej chemioterapii, nowoczesnego leczenia w DRP pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi z tym typem nowotworu do pacjentów z NDRP (Raport DRP 2020).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (\pm atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko

stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). W wytycznych PTOK nie jest wymieniany durwalumab ze względu na datę rejestracji durwalumabu w leczeniu DRP po opublikowaniu wytycznych W związku z powyższym durwalumab w leczeniu postaci rozległej DRP (tj. stopniu IV zaawansowania choroby) pojawia się jedynie w najnowszych wytycznych, tj. wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* na 2021 rok (NCCN 2021). Durwalumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatyną jak i karboplatyną.

Atezolizumab nie jest obecnie refundowany w leczeniu DRP, jednakże w czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczernione]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczernione). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, będzie refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

Za główny komparator dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatyną lub cisplatyną) przyjęto zatem platynę (karboplatynę lub cisplatynę) w skojarzeniu z etopozydem (sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) a za komparator dodatkowy - atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną (pomimo braku refundacji jako jedyną prócz durwalumabu zarejestrowaną w DRP terapię celowaną w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości).

Do dnia 10 lutego 2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *the Cochrane Library* i CRD zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną z etopozydem i platyną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca – badanie CASPIAN. Ok. 1/5 populacji badania CASPIAN otrzymywała jako pochodną platyny cisplatynę, a pozostali karboplatynę.

Charakterystyka pacjentów w zakresie profilu demograficznego i klinicznego była podobna przed podaniem leku w obu grupach (patrz 4.2.4).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, określonej jako wszyscy chorzy randomizowani. Wyjątek stanowiła ocena wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROs), która miała miejsce w populacji ITT pomniejszonej o pacjentów z 1 ośrodka, z którego danych na temat PROs nie można było zweryfikować (tj. o 16 chorych). Jakkolwiek należy podkreślić, że wszystkie dane analizowane celem oceny PROs zostały zweryfikowane. Ponadto część punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie oceniona była wśród chorych z ORR w związku z ich definicją. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

Dostępne są wyniki z analizy okresowej i końcowej, w których mediany obserwacji wyniosły odpowiednio 10,58 mies. (14,2 mies. dla OS w przypadku pacjentów cenzurowanych; data

odcięcia 11.03.2019) i 25,1 mies. (25,20 mies. w DUR+EP i 23,24 mies. w EP dla OS w przypadku pacjentów cenzurowanych; data odcięcia 27.01.2020).

Porównując wyniki z obu okresów należy zauważyć, że wyniki analizy końcowej były zgodne z tymi zgłoszonymi w analizie okresowej, z niewielkimi zmianami liczbowymi w analizie końcowej.

W badaniu CASPIAN wykazano korzyść durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w populacji chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, m.in. w zakresie następujących punktów końcowych:¹⁹

- Przeżycia całkowitego (OS):

Durwalumab z chemioterapią **istotnie statystycznie wydłużył** przeżycie całkowite w porównaniu z samą chemioterapią - zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 25% (HR=0,75 [95%CI: 0,62; 0,91], p=0,0032). Mediana OS w ramieniu durwalumabu + EP wyniosła 12,9 [95%CI: 11,3; 14,7] mies. a w ramieniu EP 10,5 [95%CI: 9,3; 11,2] mies. Przeżycie roczne, półtoraroczne i dwuletnie było większe w ramieniu DUR+EP vs EP (odpowiednio 53% vs 39%, 32% vs 25% i 22% vs 14% - różnice pomiędzy ramionami po 12 i 24 mies. były istotne statystycznie).

W podgrupie chorych leczonych karboplatyną stosowanie durwalumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) w porównaniu z samą chemioterapią wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu o 21% (HR=0,79 [95%CI: 0,63; 0,98]).

W podgrupie chorych leczonych cisplatyną stosowanie durwalumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) w porównaniu z samą chemioterapią wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia zgonu o 33% (HR=0,67 [95%CI: 0,46; 0,97]).

Ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację, krótki czas podwojenia masy guza (podwojenie masy guza w DRP zajmuje 54-132 dni i jest dwukrotnie szybsze niż w przypadku wszystkich innych nowotworów płuc rozpatrywanych łącznie; Wang 200, Arai 1994) **i wysoką skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów** (wcześnie powstają przerzuty odległe, większość pacjentów z DRP ma w momencie rozpoznania przerzuty krwipochodne a dwie trzecie w momencie diagnozy ma chorobę, która nie ogranicza się do klatki piersiowej; NCCN 2021, Seute 2004) **większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym** (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006), **w związku z czym rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP**. W przeciwieństwie do niedrobnokomórkowego raka płuca, **od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP** (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 1992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immuno-onkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwololumabu i ipilimumabu – niepowodzenia badań KEYNOTE-604,

¹⁹ Przedstawiono wyniki analizy końcowej, a w razie ich braku zaznaczono, że wyniki dotyczą analizy okresowej.

CheckMate451 i Reck 2016), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021), jednakże w Polsce leki te nie są refundowane. Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do **ok. 10 miesięcy** (Raport DRP 2020), co zgadza się z medianą OS w ramieniu EP badania CASPIAN. Mediana OS w ramieniu DUR+EP na poziomie 12,9 mies. stanowi więc wydłużenie mediany z ramienia EP o ok. 23%, tj. **prawie o jedną czwartą, a więc bardzo dużo – jest to wynik istotny statystycznie**. Wynik badania CASPIAN wskazują na 25% zmniejszenie ryzyka zgonu w ramieniu DUR+EP vs EP (HR=0,75, wynik istotny statystycznie). Korzyści ze stosowania durwalumabu w odniesieniu do OS **utrzymują się w czasie – po 2 latach istotnie statystycznie więcej chorych żyło w ramieniu DUR+EP vs EP (22% vs 14%)**. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że korzyści ze stosowania DUR+EP vs EP w odniesieniu do OS uzyskano pomimo faktu, że w grupie kontrolnej było dozwolone PCI i nawet o 2 kursy chemioterapii więcej.

- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS):

Stosowanie durwalumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) w porównaniu z samą chemioterapią wiązało się z **mniejszym ryzykiem** wystąpienia progresji lub zgonu o 20% (HR=0,80 [95%CI: 0,66; 0,96], p wyniosło nominalnie 0,0157 – ze względu na projekt badania PFS nie zostało formalnie przetestowane pod kątem istotności statystycznej). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 5,1 [95%CI: 4,7; 6,2] mies. w ramieniu DUR+EP i 5,4 [95%CI: 4,8; 6,2] mies. w ramieniu EP. **Roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby były istotnie statystycznie większe w ramieniu DUR+EP vs EP (18% vs 5%, 14% vs 3% i 11% vs 3%)**.

Mediana PFS w obu ramionach była zbliżona w obu grupach. **Przy interpretacji wyników PFS należy przypomnieć, że 57% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymało 6 cykli EP w porównaniu z tylko 4 cyklami EP u wszystkich pacjentów w grupie leczonej DUR+EP**. Może to wyjaśniać, dlaczego mediana PFS jest liczbowo nieco dłuższa w grupie EP w porównaniu z grupą DUR+EP. Pomimo nieco krótszej mediany PFS dla DUR+EP, DUR+EP wykazał klinicznie znaczącą poprawę PFS w porównaniu z samym EP (wynik HR, na wykresie Kaplana-Meiera widać separację krzywych PFS dla DUR+EP i EP po około 6 miesiącach i podniesiony ogon na krzywej PFS dla DUR+EP przy ~ 11% pacjentów przy życiu i bez progresji po 24 miesiącach) z prawie czterokrotnie większym odsetkiem pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 24 miesiącach (11% vs 3%). Mediana PFS oraz odsetek pacjentów żyjących i wolnych od progresji po 6 miesiącach i 12 miesiącach od randomizacji były drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu CASPIAN. Jako drugorzędowy punkt końcowy, PFS nie był formalnie testowany pod kątem istotności statystycznej w badaniu CASPIAN.

- Obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR):

W grupie durwalumabu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią obserwowano **istotnie statystycznie** większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie, zarówno niepotwierdzoną jak i potwierdzoną (79% vs 71% i 68% vs 58%): OR=1,61 [95%CI: 1,08; 2,39], p=0,02, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,02, NNT_{25,1mies.}=12 [95%CI: 7; 64] oraz OR=1,53 [95%CI: 1,08; 2,18], p=0,02, RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,02, NNT_{25,1mies.}=11 [95%CI: 6; 56].

- Czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia:

Mediana czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, wszystkich podskal funkcjonowania i objawów (wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13) była dłuższa w grupie DUR+EP w porównaniu z EP, a prawie wszystkie wyniki HR wskazywały na istotną statystycznie korzyść DUR+EP vs EP.



Różnica min. 10 pkt. oznacza różnicę klinicznie istotną. DRP związany jest z występowaniem chorób współistniejących, które pogarszają ogólny stan zdrowia pacjentów, obniżają tolerancję na dalsze badania i cykle chemioterapii oraz zwiększają ryzyko zgonu (Leduc 2017, Aarts 2015). W badaniu CASPIAN DUR+EP vs EP istotnie wydłużył przeżycie pacjentów w postacią rozległą DRP (13,0 miesiąca vs 10,3 miesiąca) i opóźnił pogorszenie objawów, funkcjonowania i HRQoL. Pacjenci z DRP mają wyjściowo niższą jakość życia (Vedadi 2020, patrz Analiza problemu decyzyjnego), więc jakiegokolwiek dodatkowe obniżenie jakości życia w trakcie terapii jest dużym obciążeniem a jakakolwiek poprawa jest pożądana.

Pomimo iż mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupach DUR+EP i EP, **odsetki pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 24 mies. były istotnie statystycznie większe** w ramieniu DUR+EP vs EP (23% vs 7% i 14% vs 4%). DRP jest chorobą wrażliwą na chemioterapię, ale niestety odpowiedzi często są krótkotrwałe. Wyniki badania czasu trwania odpowiedzi (DoR) w badaniu CASPIAN wykazały, że skuteczność preparatu DUR+EP była porównywalna z EP do 6 miesięcy, co mogło wynikać z faktu, że 57% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało sześć cykli EP, podczas gdy wszyscy pacjenci w grupie leczonej DUR+EP otrzymali cztery cykle EP. Pomimo zbliżonej mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramionach DUR+EP i EP w badaniu CASPIAN ponad 3-krotnie więcej pacjentów w grupie badanej niż kontrolnej pozostawało w stanie odpowiedzi na leczenie w 12 mies. (23% vs 7%) oraz w 24 mies. (14% vs 4%), wskazując na poprawę w czasie trwania odpowiedzi.

U pacjentów z rozległym DRP przerzuty do mózgu są częste i wiążą się ze złymi wynikami klinicznymi. Rola PCI u pacjentów z rozległym DRP po leczeniu platyną i etopozydem pozostaje kontrowersyjna, a dowody na jej potencjalne korzyści w odniesieniu do wpływu na OS są sprzeczne (Slotman 2007, Takahashi 2017, Nosaki 2018). W momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1. W związku z tym PCI było dozwolone tylko w grupie platyny z etopozydem według uznania badacza – 21 (8%) chorych w grupie kontrolnej otrzymało PCI (2 z 27 pacjentów z przerzutami do mózgu w charakterystyce początkowej i 19 z 242 bez przerzutów do mózgu w

charakterystyce początkowej; Chen 2020 plakat). Należy jednak zauważyć, że pomimo dopuszczenia PCI tylko w grupie kontrolnej częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN była podobna w obu ramionach (durwalumab + chemioterapia 11,6% vs chemioterapia 11,5%; Paz-Ares 2019 LBA89).

Ponadto, przeżycie całkowite (ryzyko zgonu) i przeżycie wolne od progresji (ryzyko progresji lub zgonu) uległy poprawie po zastosowaniu durwalumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP niezależnie od tego, czy pacjenci mieli przerzuty do mózgu w charakterystyce początkowej czy też nie, co jest spójne z wynikami analiz ITT. Powyższe wyniki kliniczne uległy poprawie także pomimo tego, że w ramieniu komparatora (EP) było dopuszczone więcej cykli chemioterapii niż w ramieniu durwalumabu. Również wyniki dotyczące bezpieczeństwa w tych podgrupach były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa każdej składowej substancji czynnej i wynikami analiz ITT. U wszystkich pacjentów w ramieniu EP, niezależnie od obecności przerzutów do mózgu, odsetek osób, u których wystąpiły nowe przerzuty do mózgu przy pierwszej progresji choroby, był podobny, niezależnie od tego, czy byli poddani PCI czy też nie (nowe przerzuty do mózgu wystąpiły u 2 z 21 [9,5%] pacjentów, którzy otrzymali PCI i u 29 z 248 [11,7%] pacjentów, którzy nie otrzymali PCI; Chen 2020 plakat).

Ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny między grupami DUR+EP i EP był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa poszczególnych składowych leczenia.

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym 3-4 stopnia) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym 3-4 stopnia) oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (w tym 3-4 stopnia) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu **była porównywalna** w grupach DUR+EP i EP.
- Również częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (w tym 3-4 stopnia) i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia (w tym 3-4 stopnia) i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu **była porównywalna** w grupach DUR+EP i EP.
- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie raportowano **istotnie statystycznie rzadziej** w ramieniu DUR+EP vs EP (9% vs 17% w analizie końcowej, OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,86], p=0,01, RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,01, NNH_{5,1mies.}=na).
- **Istotnie statystycznie częściej** w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (czego można było się spodziewać, szczególnie przy otwartym [niezaślepionym] charakterze badania) we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (20% vs 3% w analizie końcowej, OR=9,25 [95%CI: 4,12; 20,77], p<0,00001, RD=0,17 [95%CI: 0,12; 0,23], p<0,00001, NNH_{5,1mies.}=5 [95%CI: 4; 8]) oraz w stopniu 3 i 4 łącznie (5% vs <1% w analizie końcowej, OR=13,67 [95%CI: 1,78; 105,27], p=0,01, RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,001, NNH_{25,1mies.}=22 [95%CI: 13; 54]), a zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu raportowano ze **zbliżoną częstością** w grupie DUR+EP i grupie EP. Należy pamiętać, że badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło wpłynąć na raportowanie przez pacjenta i lekarza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w analizowanych grupach.

- W grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP **istotnie statystycznie rzadziej** raportowano występowanie niedokrwistości (38% vs 47% w analizie okresowej i końcowej, OR=0,71 [95%CI: 0,50; 0,997], p=0,048, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,00], p=0,047, NNH_{25,1mies.}=na), a **istotnie statystycznie częściej** kaszlu (13% vs 7% w analizie końcowej, OR=1,98 [95%CI: 1,10; 3,56], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=16 [95%CI: 8; 105]), hiponatremii (10% vs 5% w analizie okresowej i końcowej, OR=2,30 [95%CI: 1,14; 4,67], p=0,02, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=18 [95%CI: 10; 106]) i zwiększonej aktywności amylazy (4% vs 1% w analizie okresowej i końcowej, OR=5,72 [95%CI: 1,25; 26,04], p=0,02, RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=0,01, NNH_{25,1mies.}=29 [95%CI: 16; 127]).
- Ponadto w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ciężkości w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP **istotnie statystycznie rzadziej** raportowano występowanie neutropenii (24% vs 33% w analizie okresowej i końcowej, OR=0,64 [95%CI: 0,44; 0,94], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,01], p=0,02) i niedokrwistości (9% vs 18% w analizie okresowej i końcowej, OR=0,45 [95%CI: 0,27; 0,76], p=0,003, RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p=0,002), a **istotnie statystycznie częściej** nadciśnienia (3% vs <1% w analizie okresowej i końcowej, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=37 [95%CI: 20; 219]).
- Z kolei w przypadku związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ciężkości **istotnie statystycznie rzadziej** raportowano występowanie neutropenii (23% vs 32% w analizie okresowej i końcowej, OR=0,63 [95%CI: 0,43; 0,92], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,02], p=0,02) i niedokrwistości (8% vs 14% w analizie okresowej i końcowej, OR=0,52 [95%CI: 0,29; 0,91], p=0,02, RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,01], p=0,02), a **istotnie statystycznie częściej**: zwiększonej aktywności lipazy (3% vs <1% w analizie okresowej i końcowej, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{25,1mies.}=37 [95%CI: 20; 219]). Nudności/wymioty raportowano rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (0% vs 3% w analizie okresowej i końcowej, OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,15], p=0,06, RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,01, NNH_{25,1mies.}=na).
- Pozostałe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia ciężkości oraz 3-4 stopnia ciężkości i związane z leczeniem stopnia 3-4) występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.

Podsumowując, **ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach**, z podobną częstością występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Hematologiczne zdarzenia niepożądane były najczęstszymi zdarzeniami niepożdanymi w badaniu CASPIAN. Niektóre z nich były liczbowo większe w grupie platyny z etopozydem, prawdopodobnie z powodu większej liczby cykli platyny z etopozydem otrzymanych w grupie kontrolnej niż w grupie interwencji. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym były liczbowo wyższe w grupie leczonej durwalumabem z platyną i etopozydem niż w grupie platyny z etopozydem, powodowane przez endokrynopatie tarczycy i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa durwalumabu. Przeważnie były niskiego stopnia i możliwe do opanowania zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia (Paz-Ares 2019, Antonia 2019). Należy pamiętać, że badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło

wpłynąć na raportowanie przez pacjenta i lekarza zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w analizowanych grupach.

Wydłużony DoR (pomimo zbliżonej mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramionach DUR+EP i EP w badaniu CASPIAN ponad 3-krotnie więcej pacjentów w grupie badanej niż kontrolnej pozostawało w stanie odpowiedzi na leczenie w 12 mies. oraz w 24 mies., wskazując na poprawę w czasie trwania odpowiedzi) jest związany z korzyściami klinicznymi, takimi jak poprawa OS i jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) oraz wydłużony okres bez leczenia, i może być potencjalnie znaczącym punktem końcowym badania klinicznego immunoterapii w przypadku chorób takich jak postać rozległa DRP.

Powyższe wyniki porównania stosowania durwalumabu świadczą o przewadze skuteczności tego leku w skojarzeniu z etopozydem i platyną nad etopozydem i platyną we wnioskowanym wskazaniu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Brak badań efektywności praktycznej jest spowodowany tym, iż rejestracja durwalumabu w skojarzeniu z EP w rozległym DRP nastąpiła niedawno (FDA 27.03.2020, EMA 27.08.2020).

W celu wykonania **dodatkowego** porównania pośredniego durwalumabu i atezolizumabu (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki) zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną vs placebo w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca – IMPower133.

W ramach porównania pośredniego wykazano zbliżoną skuteczność DUR+EP vs ATE+EC w zakresie:

- **przeżycia całkowitego** – porównywalny wpływ DUR+EP i ATE+EC na ryzyko zgonu (pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach; analiza okresowa: HR=1,04 [95%CI: 0,74; 1,46], p=ns, analiza końcowa: HR=0,99 [95%CI: 0,73; 1,33], p=ns) oraz zbliżony odsetek zgonów w DUR+EP i ATE+EC (analiza okresowa: OR=1,24 [95%CI: 0,73; 2,12], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,07; 0,19], p=ns, analiza końcowa: OR=0,95 [95%CI: 0,50; 1,80], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,10; 0,12], p=ns), a także porównywalne przeżycie roczne (analiza okresowa: OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,71], p=ns, RD=0,00 [95%CI: -0,12; 0,12], p=ns, analiza końcowa: OR=1,04 [95%CI: 0,61; 1,75], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,12; 0,14], p=ns) i półtoraroczne (analiza końcowa: OR=0,73 [95%CI: 0,41; 1,31], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,18; 0,06], p=ns);
- **przeżycia wolnego od progresji** – porównywalny wpływ DUR+EP i ATE+EC na ryzyko progresji lub zgonu (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu IMPower 133 i drugorzędowy w badaniu CASPIAN; analiza okresowa: HR=1,01 [95%CI: 0,76; 1,35], p=ns, analiza końcowa: HR=1,04 [95%CI: 0,79; 1,37], p=ns) oraz zbliżony odsetek progresji lub zgonów w DUR+EP i ATE+EC (analiza okresowa: OR=2,13 [95%CI: 0,92; 4,91], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns, analiza końcowa: OR=2,13 [95%CI: 0,92; 4,91], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns), a także porównywalne przeżycia wolne od progresji choroby półroczne (analiza okresowa: OR=0,63 [95%CI: 0,36; 1,11], p=ns, RD=-0,09 [95%CI: -0,21; 0,03], p=ns) i roczne (analiza okresowa: OR=1,70 [95%CI: 0,64; 4,5], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns).

W przypadku **odpowiedzi na leczenie** wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie** (potwierdzoną badaniem kontrolnym) **w grupie DUR+EP vs ATE+EC** (analiza okresowa: OR=1,86 [95%CI: 1,09; 3,17], $p<0,05$, RD=0,14 [0,02; 0,26], $p<0,05$, analiza końcowa: OR=1,82 [95%CI: 1,07; 3,11], $p<0,05$, RD=0,14 [0,02; 0,26], $p<0,05$).

W ramach **oceny bezpieczeństwa** dla DUR+EP i ATE+EC wykazano w wyniku porównania pośredniego (dotyczy analizy okresowej i końcowej w obu badaniach) **zbliżony odsetek** zdarzeń niepożądanych łącznie, zarówno niezależnie od stopnia ciężkości jak i w stopniu 3-4, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały **istotnie statystycznie rzadziej** w grupie DUR+EP w porównaniu z ATE+EC (analiza okresowa: OR=0,25 [0,08; 0,76], $p<0,05$, RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01], $p<0,05$, analiza końcowa: OR=0,25 [0,08; 0,74], $p<0,05$, RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01], $p<0,05$). Odsetek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym był **istotnie statystycznie większy** w grupie DUR+EP vs ATE+EC w odniesieniu do parametru OR, podczas gdy w odniesieniu do parametru RD wynik **nie osiągnął istotności statystycznej** (OR=4,40 [95%CI: 1,8; 11,02], $p<0,05$, RD=0,02 [95%CI: -0,09; 0,13], $p=ns$ – dotyczy analizy okresowej). Należy jednak zauważyć, że w badaniu CASPIAN w ramieniu DUR+EP było jedynie 20% zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, podczas gdy w ramieniu ATE+EC aż 34%. Na otrzymaną odwrotną zależność w porównaniu pośrednim wpływ ma niewielki odsetek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w ramieniu kontrolnym badania CASPIAN (3%), a duży w IMpower133 (24%). Ogólnie w badaniu IMpower133 raportowano większe odsetki zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Powodem różnic między badaniami może być metodyka tych badań – w badaniu IMpower133 przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, podczas gdy badanie CASPIAN było badaniem otwartym, co mogło wpłynąć na sposób przypisywania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym przez pacjentów i lekarzy (Huang 2020). Podsumowując, **w ramach porównania pośredniego wykazano zbliżony profil bezpieczeństwa DUR+EP vs ATE+EC.**

W ramach przeglądu opracowań wtórnych włączono 7 opracowań wtórnych: Chen 2020c, Chen 2020b, Landre 2020, Wang 2020, Zhang 2020, Zhou 2020 i Zhou 2020b. Do wszystkich opracowań włączono badanie CASPIAN porównujące stosowanie durwalumabu (\pm tremelimumab) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną vs platyna (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z etopozydem. **Wyniki dla durwalumabu przedstawione w opracowaniach wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie i konsekwentnie wskazują na większą skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy braku zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.** W 3 opracowaniach wtórnych (Chen 2020c, Chen 2020b, Wang 2020) porównywano durwalumab dodany do chemioterapii z atezolizumabem dodanym do chemioterapii na podstawie metaanalizy sieciowej. **Wykazano zbliżoną skuteczność leków w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.**

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca może być uznany za terapię o

udowodnionej większej skuteczności w stosunku do etopozydu i platyny, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną we wnioskowanej populacji. Dodatkowo należy zaznaczyć, że durwalumab może być stosowany w przypadku zastosowania karboplatyny jak i cisplatyny (preferowanej wg wytycznych PTOK wobec karboplatyny), podczas gdy atezolizumab jest wskazany do stosowania jedynie po karboplatynie.

Wyniki badania fazy III CASPIAN są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone. Obecnie brak jest refundacji nowoczesnych terapii (immunoterapii) w ramach leczenia DRP w Polsce.

Podsumowując, durwalumab jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych i badań wtórnych, w których oceniono skuteczność kliniczną, efektywność praktyczną i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w skojarzeniu z etopozydem oraz dodatkowo atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (pomimo braku refundacji jako jedyną prócz durwalumabu zarejestrowaną w DRP terapię celowaną w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości). Przy pomocy zastosowanej strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Do dnia 10 lutego 2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *the Cochrane Library* i CRD zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu (DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (EP; cisplatiną lub karboplatiną) lub durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem (TRE), etopozydem i platyną (cisplatiną lub karboplatiną) z etopozydem i platyną (cisplatiną lub karboplatiną) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (badanie CASPIAN – 3 publikacje pełnotekstowe + 12 abstraktów konferencyjnych + raport EMA + CSR oraz plakat i prezentacja konferencyjna).

Ponadto w celu wykonania dodatkowo porównania pośredniego durwalumabu i atezolizumabu (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki) zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną (EC) vs placebo (PLA) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (badanie IMpower133 – 5 publikacji pełnotekstowych + 14 abstraktów konferencyjnych + raport EMA).

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych włączono 7 opracowań wtórnych: Chen 2020c, Chen 2020b, Landre 2020, Wang 2020, Zhang 2020, Zhou 2020 i Zhou 2020b. Do wszystkich opracowań włączono badanie CASPIAN porównujące stosowanie durwalumabu (\pm tremelimumab) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną vs platyna (karboplatyna lub cisplatylna) w skojarzeniu z etopozydem. **Wyniki dla durwalumabu przedstawione w opracowaniach wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie i konsekwentnie wskazują na większą skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy braku zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.** W 3 opracowaniach wtórnych (Chen 2020c, Chen 2020b, Wang 2020) porównywano durwalumab dodany do chemioterapii z atezolizumabem dodanym do chemioterapii na podstawie metaanalizy sieciowej. **Wykazano zbliżoną skuteczność leków w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.**

Do badania CASPIAN włączono ponad 800 chorych, których przydzielono losowo do 3 grup: DUR+EP (N=268), DUR+TRE+EP (N=268), EP (N=269). DUR podawano w dawce 1500 mg co 3 tyg. w skojarzeniu z chemioterapią przez 4 cykle a następnie 1500 mg co 4 tyg. w monoterapii (leczenie podtrzymujące). Chemioterapię w ramieniu komparatora podawano maksymalnie przez sześć 3-tygodniowych cykli. Dawkowanie etopozydu to 80-100 mg/m² w pierwszych 3 dniach każdego cyklu, karboplatyny AUC 5-6 mg/ml/min a cisplatyny - 75-80 mg/m² podawane w 1. dniu cyklu. 78% chorych w badaniu CASPIAN otrzymywało karboplatynę jako pochodną platyny (data odcięcia 11.03.2019). Dostępne są wyniki z analizy okresowej (bez ramienia DUR+TRE+EP) i końcowej, w których mediany obserwacji wyniosły odpowiednio 10,58 mies. (data odcięcia 11.03.2019) i 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020). Odsetek chorych, którzy przerwali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo.

Do badania IMpower133 włączono ponad 400 chorych (201 włączono do grupy ATE+EP i 202 do PLA+EP). Do badania mogli być włączeni m.in. pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioradioterapię z powodu postaci ograniczonej DRP, leczeni z zamiarem wyleczenia, z co najmniej 6-miesięczną przerwą od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania postaci rozległej. Atezolizumab podawano w dawce 1200 mg co 3 tyg., przez pierwsze 4 cykle w skojarzeniu z chemioterapią, potem w monoterapii (leczenie podtrzymujące). Dawkowanie etopozydu to 100 mg/m² w pierwszych 3 dniach każdego cyklu, a karboplatyny - w 1. dniu cyklu w dawce odpowiadającej docelowej AUC 5 mg/ml/min. Dostępne są wyniki z analizy okresowej OS (zarazem analiza końcowa dla PFS), w której mediana obserwacji wyniosła 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) i końcowej dla OS, w której mediana obserwacji wyniosła 22,9 mies. (data odcięcia analizy 24.01.2019). W przypadku badania IMpower133 brak jest danych na temat przerywania badania/leczenia dla daty odcięcia analizy końcowej dla OS.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 83. Wyniki analizy skuteczności w badaniu CASPIAN: DUR+EP vs EP.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie całkowite (OS)	<p><u>Analiza okresowa (do irzałość danych 62,6%)</u></p> <p>Odsetek zgonów był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP vs EP (58% vs 67%): OR=0,67 [95%CI: 0,47; 0,95], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,18; -0,01], p=0,02, NNT_{10,6mies.}=11 [95%CI: 6; 77].</p> <p>DUR+EP istotnie statystycznie wydłużył OS vs EP – zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu o 27% (HR=0,73 [95%CI: 0,59; 0,91], p=0,0047). Mediana przeżycia całkowitego w analizowanym horyzoncie czasowym (mediana obserwacji 10,6 mies., 14,2 mies. w przypadku pacjentów cenzurowanych) w ramieniu durwalumabu + EP wyniosła 13,0 [95%CI: 11,5; 14,8] mies. a w ramieniu EP 10,3 [95%CI: 9,3; 11,2] mies. Korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu durwalumabu + EP vs ramię EP obserwowano również we wcześniej określonych podgrupach pacjentów, zdefiniowanych na podstawie wyjściowych cech klinicznych i demograficznych.</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>OR=1,64 [95%CI: 1,10; 2,43], p=0,01, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17], p=0,01, NNT_{10,6 mies.}=11 [95%CI: 7; 53] oraz OR=1,56 [95%CI: 1,09; 2,21], p=0,01, RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,01, NNT_{10,6 mies.}=10 [95%CI: 6; 47].</p> <p>Również odsetek chorych z częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie większy w ramieniu DUR+EP vs EP (66% vs 57%): OR=1,45 [95%CI: 1,02; 2,06], p=0,04, RD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,17], p=0,04, NNT_{10,6 mies.}=12 [95%CI: 6; 171].</p> <p>Odsetek chorych z chorobą stabilną (przez co najmniej 6 tyg.) był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP vs EP (7% vs 16%): OR=0,44 [95%CI: 0,25; 0,76], p=0,004, RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,03], p=0,003, NNT_{10,6 mies.}=na.</p> <p>Odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie i z progresją choroby były zbliżone w ramieniu DUR+EP i ramieniu EP (2% vs 1% oraz 12% vs 12%): OR=3,06 [95%CI: 0,61; 15,28], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na oraz OR=1,04 [95%CI: 0,62; 1,76], p=ns, RD=0,004 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na.</p> <p>Analiza końcowa</p> <p>W grupie DUR+EP w porównaniu z EP obserwowano istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie, zarówno niepotwierdzoną jak i potwierdzoną (79% vs 71% i 68% vs 58%): OR=1,61 [95%CI: 1,08; 2,39], p=0,02, RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16], p=0,02, NNT_{25,1mies.}=12 [95%CI: 7; 64] oraz OR=1,53 [95%CI: 1,08; 2,18], p=0,02, RD=0,10 [95%CI: 0,02; 0,18], p=0,02, NNT_{25,1mies.}=11 [95%CI: 6; 56].</p> <p>Odsetek chorych z chorobą stabilną (przez co najmniej 6 tyg.) był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu DUR+EP vs EP (7% vs 16%): OR=0,44 [95%CI: 0,25; 0,76], p=0,004, RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,03], p=0,003, NNT_{25,1mies.}=na.</p> <p>Odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie i z progresją choroby były zbliżone w ramieniu DUR+EP i ramieniu EP (3% vs 1%, 65% vs 57% oraz 12% vs 12%): OR=3,58 [95%CI: 0,74; 17,40], p=ns, RD=0,02 [95%CI: -0,003; 0,04], p=ns, NNT_{25,1mies.}=na, OR=1,41 [95%CI: 0,99; 1,99], p=0,06, RD=0,08 [95%CI: -0,002; 0,16], p=ns, NNT_{25,1mies.}=na oraz OR=1,04 [95%CI: 0,62; 1,76], p=ns, RD=0,004 [95%CI: -0,05; 0,06], p=ns, NNT_{25,1mies.}=na.</p>
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)	<p>Analiza okresowa</p> <p>Odsetek chorych z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli był zbliżony w obu analizowanych grupach, tj. DUR+EP i EP (80% vs 87%): OR=0,60 [95%CI: 0,33; 1,09], p=0,09, RD=-0,07 [95%CI: -0,15; 0,01], p=0,09, NNT_{10,6 mies.}=na.</p> <p>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupach DUR+EP i EP, i wyniosła odpowiednio 5,1 [95%CI: 4,9; 5,3] mies. i 5,1 [95%CI: 4,8; 5,3] mies.</p>

lub całkowitą na leczenie. Dla potwierdzenia odpowiedzi wykonywano badanie obrazowe nie później niż 4 tygodnie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 6 mies. był zbliżony w ramionach DUR+EP i EP (39% vs 34%, OR=1,26 [95%CI: 0,81; 1,97], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,05; 0,16], p=ns, NNT_{10,6 mies.}=na), a po 12 mies. istotnie statystycznie większy w ramieniu DUR+EP vs EP (23% vs 6%): OR=4,22 [95%CI: 2,03; 8,74], p=0,0001, RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23], p<0,0001, NNT_{10,6 mies.}=7 [95%CI: 5; 12].</p> <p><u>Analiza końcowa</u></p> <p>Odsetek chorych z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli był zbliżony w obu analizowanych grupach, tj. DUR+EP i EP (84% vs 88%): OR=0,69 [95%CI: 0,37; 1,29], p=ns, RD=-0,04 [95%CI: -0,12; 0,03], p=ns, NNT_{25,1 mies.}=na.</p> <p>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w grupach DUR+EP i EP, i wyniosła odpowiednio 5,1 [95%CI: 4,9; 5,3] mies. i 5,1 [95%CI: 4,8; 5,3] mies. (tj. identycznie jak w analizie okresowej).</p> <p>Odsetek pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 6 mies. był zbliżony w ramionach DUR+EP i EP (39% vs 35%, OR=1,24 [95%CI: 0,79; 1,93], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,05; 0,15], p=ns, NNT_{25,1 mies.}=na), a po 12 mies. i 24 mies. istotnie statystycznie większe w ramieniu DUR+EP vs EP (23% vs 7% i 14% vs 4%): OR=3,95 [95%CI: 1,96; 7,99], p=0,0001, RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23], p<0,0001, NNT_{25,1 mies.}=7 [95%CI: 5; 12] oraz OR=3,98 [95%CI: 1,59; 9,98], p=0,003, RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,0009, NNT_{25,1 mies.}=11 [7; 25].</p>
<p>Wyniki zgłaszane przez pacjenta (jakość życia, objawy)</p>	<p><u>Analiza okresowa</u></p> <p>Mediana czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, wszystkich podskal funkcjonowania i objawów (wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13) była dłuższa w grupie DUR+EP w porównaniu z EP, a prawie wszystkie wyniki HR (poza sześcioma z dwudziestu ocenianych, tj. ogólny stan zdrowia, zmęczenie, nudności i wymioty, ból, kaszel, duszność) wskazywały na istotną statystycznie korzyść DUR+EP vs EP (wynik dla ogólnego stanu zdrowia HR=0,81 [95%CI: 0,626; 1,054], p=0,1166, mediana TTD 8,4 mies. w DUR+EP i 7,2 mies. w EP).</p> <p>Analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub średniej z 12 miesięcy wykazała, że pacjenci w obu ramionach doświadczyli zmniejszonego obciążenia objawami dla każdego z kluczowych objawów związanych z chorobą. Poprawa dla utraty apetytu w stosunku do wartości wyjściowej była istotnie większa w grupie durwalumabu plus EP w porównaniu z ramieniem EP (skorygowana średnia zmiana od wartości wyjściowej: -12,7 vs -8,2; szacunkowa różnica: -4,5 [99% CI: -9,04, -0,04], nominalne p = 0,009). Skorygowane średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej były podobne w obu ramionach dla innych kluczowych objawów – kaszlu (-17,1 w ramieniu durwalumab plus EP i -17,1 w ramieniu EP), duszności (-8,6 vs -8,0), bólu w klatce piersiowej (-8,1 vs -9,4) i zmęczenia (-7,4 vs -5,6).</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>w ramieniu DUR+EP vs EP (9% vs 17%, OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,86], p=0,01, RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,01, NNH_{10,6 mies.}=na).</p> <p>Analiza końcowa</p> <p>Ze zbliżoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (89% vs 90%), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (46% vs 52%), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (13% vs 19%), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia łącznie (6% vs 5%), zdarzenia niepożądane stopnia związane z leczeniem 3-4 powodujące przerwanie leczenia łącznie (1% vs 2%) oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (2% vs 1%), podczas gdy ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DUR+EP vs EP (9% vs 17%, OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,86], p=0,01, RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,01, NNH_{25,1 mies.}=na).</p>
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	<p>Analiza okresowa</p> <p>Istotnie statystycznie częściej w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (20% vs 3%, OR=9,03 [95%CI: 4,02; 20,30], p<0,00001, RD=0,17 [95%CI: 0,12; 0,22], p<0,00001, NNH_{10,6 mies.}=5 [95%CI: 4; 8]) oraz w stopniu 3 i 4 łącznie (5% vs <1%, OR=12,57 [95%CI: 1,62; 97,37], p=0,02, RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,002, NNH_{10,6 mies.}=24 [95%CI: 14; 64]), a zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP (<1% vs <1%).</p> <p>Analiza końcowa</p> <p>Istotnie statystycznie częściej w ramieniu DUR+EP vs EP raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym we wszystkich stopniach ciężkości łącznie (20% vs 3%, OR=9,25 [95%CI: 4,12; 20,77], p<0,00001, RD=0,17 [95%CI: 0,12; 0,23], p<0,00001, NNH_{25,1 mies.}=5 [95%CI: 4; 8]) oraz w stopniu 3 i 4 łącznie (5% vs <1%, OR=13,67 [95%CI: 1,78; 105,27], p=0,01, RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,001, NNH_{25,1 mies.}=22 [95%CI: 13; 54]), a zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DUR+EP i grupie EP (<1% vs <1%).</p>
Poszczególne zdarzenia niepożądane	<p>Analiza okresowa</p> <p>W grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie niedokrwistości (38% vs 47%, OR=0,71 [95%CI: 0,50; 0,997], p=0,048, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,00], p=0,047, NNH_{10,6 mies.}=na), a istotnie statystycznie częściej kaszlu (12% vs 7%, OR=1,96 [95%CI: 1,07; 3,58], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,03, NNH_{10,6 mies.}=17 [95%CI: 9; 144]), hiponatremii (10% vs 5%, OR=2,30 [95%CI: 1,14; 4,67], p=0,02, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=18 [95%CI: 10; 106])</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>i zwiększonej aktywności amylazy (4% vs 1%, OR=5,72 [95%CI: 1,25; 26,04], p=0,02, RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,01, NNH_{10,6 mies.}=29 [95%CI: 16; 127]).</p> <p>Ponadto w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ciężkości w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie neutropenii (24% vs 33%, OR=0,64 [95%CI: 0,44; 0,94], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,01], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=na) i nie dokrwistości (9% vs 18%, OR=0,45 [95%CI: 0,27; 0,76], p=0,003, RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p=0,002, NNH_{10,6 mies.}=na), a istotnie statystycznie częściej nadciśnienia (3% vs <1%, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=37 [95%CI: 20; 219]).</p> <p>Pozostałe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia ciężkości oraz 3-4 stopnia ciężkości) występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.</p> <p>Analiza końcowa</p> <p>W grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie niedokrwistości (38% vs 47%, OR=0,71 [95%CI: 0,50; 0,997], p=0,048, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,00], p=0,047, NNH_{25,1 mies.}=na), a istotnie statystycznie częściej kaszlu (13% vs 7%, OR=1,98 [95%CI: 1,10; 3,56], p=0,03, RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02, NNH_{25,1 mies.}=16 [95%CI: 8; 105]), hiponatremii (10% vs 5%, OR=2,30 [95%CI: 1,14; 4,67], p=0,02, RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02, NNH_{25,1 mies.}=18 [95%CI: 10; 106]) i zwiększonej aktywności amylazy (4% vs 1%, OR=5,72 [95%CI: 1,25; 26,04], p=0,02, RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,01, NNH_{25,1 mies.}=29 [95%CI: 16; 127]).</p> <p>Ponadto w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ciężkości w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie neutropenii (24% vs 33%, OR=0,64 [95%CI: 0,44; 0,94], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,01], p=0,02, NNH_{25,1 mies.}=na) i nie dokrwistości (9% vs 18%, OR=0,45 [95%CI: 0,27; 0,76], p=0,003, RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p=0,002, NNH_{25,1 mies.}=na), a istotnie statystycznie częściej nadciśnienia (3% vs <1%, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{25,1 mies.}=37 [95%CI: 20; 219]).</p> <p>Pozostałe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia ciężkości oraz 3-4 stopnia ciężkości) występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.</p>
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4	<p>Analiza okresowa</p> <p>Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3/4 w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie: neutropenii (23% vs 32%, OR=0,63 [95%CI: 0,43; 0,92], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,02], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=na) i niedokrwistości (8% vs 14%, OR=0,52 [95%CI: 0,29; 0,91], p=0,02, RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,01], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=na), a istotnie statystycznie częściej: zwiększonej aktywności lipazy (3% vs <1%, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{10,6 mies.}=37 [95%CI: 20; 219]). Nudności/wymioty raportowano rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>odniesieniu do parametru RD (0% vs 3%, OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,15], p=0,06, RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,01, NNH_{10,6 mies.}=na).</p> <p>Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.</p> <p>Analiza końcowa</p> <p>Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3/4 w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie: neutropenii (23% vs 32%, OR=0,63 [95%CI: 0,43; 0,92], p=0,02, RD=-0,09 [95%CI: -0,17; -0,02], p=0,02, NNH_{25,1 mies.}=na) i niedokrwistości (8% vs 14%, OR=0,52 [95%CI: 0,29; 0,91], p=0,02, RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,01], p=0,02, NNH_{25,1 mies.}=na), a istotnie statystycznie częściej: zwiększonej aktywności lipazy (3% vs <1%, OR=8,25 [95%CI: 1,02; 66,42], p=0,047, RD=0,03 [95%CI: 0,005; 0,05], p=0,02, NNH_{25,1 mies.}=37 [95%CI: 20; 219]). Nudności/wymioty raportowano rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z grupą EP, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD (0% vs 3%, OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,15], p=0,06, RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,01, NNH_{25,1 mies.}=na).</p> <p>Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 występowały ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach.</p>

Tab. 85. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego DUR+EP vs ATE+EC (analiza do datkowa).

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie całkowite (OS)	<p>Analiza okresowa</p> <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego (tj. wpływu na ryzyko zgonu) DUR+EP i ATE+EC (HR=1,04 [95%CI: 0,74; 1,46], p=ns).</p> <p>Odsetek zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=1,24 [95%CI: 0,73; 2,12], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,07; 0,19], p=ns).</p> <p>Przeżycie roczne (tj. odsetki pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. od randomizacji) było porównywalne dla DUR+EP i ATE+EC (OR=1,01 [95%CI: 0,60; 1,71], p=ns, RD=0,00 [95%CI: -0,12; 0,12], p=ns)</p> <p>Analiza końcowa</p> <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP i ATE+EC w zakresie przeżycia całkowitego (tj. wpływu na ryzyko zgonu, HR=0,99 [95%CI: 0,73; 1,33], p=ns).</p> <p>Odsetek zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,95 [95%CI: 0,50; 1,80], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,10; 0,12], p=ns).</p> <p>Przeżycia roczne i półtoraroczne (tj. odsetki pacjentów, którzy przeżyli odpowiednio 12 i 18 mies. od randomizacji) były porównywalne dla DUR+EP i</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	ATE+EC (odpowiednio OR=1,04 [95%CI: 0,61; 1,75], p=ns, RD=0,01 [95%CI: -0,12; 0,14], p=ns oraz OR=0,73 [95%CI: 0,41; 1,31], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,18; 0,06], p=ns).
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	<p><u>Analiza okresowa</u></p> <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP i ATE+EC w zakresie przeżycia wolnego od progresji (HR=1,01 [95%CI: 0,76; 1,35], p=ns).</p> <p>Odsetek progresji lub zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=2,13 [95%CI: 0,92; 4,91], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns).</p> <p>Przeżycia wolne od progresji choroby półroczne i roczne (tj. odsetki pacjentów, którzy przeżyli bez progresji odpowiednio 6 i 12 mies. od randomizacji) były porównywalne dla DUR+EP i ATE+EC (odpowiednio OR=0,63 [95%CI: 0,36; 1,11], p=ns, RD=-0,09 [95%CI: -0,21; 0,03], p=ns oraz OR=1,70 [95%CI: 0,64; 4,5], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns).</p> <p><u>Analiza końcowa</u></p> <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność DUR+EP i ATE+EC w zakresie przeżycia wolnego od progresji (HR=1,04 [95%CI: 0,79; 1,37], p=ns).</p> <p>Odsetek progresji lub zgonów był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=2,13 [95%CI: 0,92; 4,91], p=ns, RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns).</p>
Odpowiedź na leczenie	<p><u>Analiza okresowa</u></p> <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie* w grupie DUR+EP vs ATE+EC (OR=1,86 [95%CI: 1,09; 3,17], p<0,05, RD=0,14 [0,02; 0,26], p<0,05).</p> <p><u>Analiza końcowa</u></p> <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie* w grupie DUR+EP vs ATE+EC (OR=1,82 [95%CI: 1,07; 3,11], p<0,05, RD=0,14 [0,02; 0,26], p<0,05).</p>

* potwierdzoną.

Tab. 86. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego DUR+EP vs ATE+EC (analiza do datkowa).

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane łącznie	<p><u>Analiza okresowa</u></p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych łącznie, zarówno niezależnie od stopnia ciężkości jak i w stopniu 3-4, był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (odpowiednio OR=0,10 [95%CI: 0,005; 2,24], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns oraz OR=0,83 [95%CI: 0,48; 1,42], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,14; 0,10], p=ns).</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>Również odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,71 [95%CI: 0,41; 1,23], p=ns, RD=-0,08 [95%CI: -0,2; 0,04], p=ns).</p> <p>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z ATE+EC (OR=0,25 [0,08; 0,76], p<0,05, RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01], p<0,05), podczas gdy zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (OR=2,46 [95%CI: 0,61; 9,83], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,08], p=ns).</p> <p>Analiza końcowa</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych łącznie, zarówno niezależnie od stopnia ciężkości jak i w stopniu 3-4, był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (odpowiednio OR=0,10 [95%CI: 0,005; 2,24], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns oraz OR=0,80 [95%CI: 0,47; 1,38], p=ns, RD=-0,05 [95%CI: -0,18; 0,08], p=ns).</p> <p>Również odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,70 [95%CI: 0,41; 1,21], p=ns, RD=-0,08 [95%CI: -0,20; 0,04], p=ns).</p> <p>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie DUR+EP w porównaniu z ATE+EC (OR=0,25 [0,08; 0,74], p<0,05, RD=-0,08 [95%CI: -0,15; -0,01], p<0,05), podczas gdy zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (OR=2,46 [95%CI: 0,61; 9,83], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,08], p=ns).</p>
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	<p>Analiza okresowa</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,59 [95%CI: 0,22; 1,61], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,05], p=ns).</p> <p>Analiza końcowa</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był porównywalny dla DUR+EP i ATE+EC (OR=0,62 [95%CI: 0,23; 1,67], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns).</p>
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	<p>Analiza okresowa</p> <p>Odsetek zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym był istotnie statystycznie większy w grupie DUR+EP vs ATE+EC w odniesieniu do parametru OR, podczas gdy w odniesieniu do parametru RD wynik nie osiągnął istotności statystycznej (OR=4,40 [95%CI: 1,8; 11,02], p<0,05, RD=0,02 [95%CI: -0,09; 0,13], p=ns).</p>

12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwa stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Drobnokomórkowy rak płuca to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca – drugi typ to niedrobnokomórkowy rak płuca.

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych -charakteryzuje się m.in. (PTOK 2019, AOTMiT 93/2020):

- wysokim wskaźnikiem proliferacji,
- krótkim czasem podwojenia masy guza (podwojenie masy guza w DRP zajmuje 54-132 dni i jest dwukrotnie szybsze niż w przypadku wszystkich innych nowotworów płuc rozpatrywanych łącznie; Wang 200, Arai 1994),
- wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów (wczesnie powstają przerzuty odległe, większość pacjentów z DRP ma w momencie rozpoznania przerzuty krwiotopowe a dwie trzecie w momencie diagnozy ma chorobę, która nie ogranicza się do klatki piersiowej; NCCN 2021, Seute 2004),
- chemiowrażliwością
- i względną promieniowrażliwością.

Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na dwa typy raka płuca: DRP i NDRP (Raport DRP 2020).

Ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006). U większości chorych DRP jest wykrywany w stadium zaawansowanym (Krawczyk 2021). Częstość DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu odpowiednio ok. 20% i 80%, podczas gdy częstość NDRP w stopniach I-II, III i IB w momencie stawiania diagnozy wynosi odpowiednio ok. 25%, 35% i 40% (Raport DRP 2020). **Tylko u jednej trzeciej pacjentów z DRP rozpoznaje się chorobę zlokalizowaną, której celem leczenia jest wyleczenie** (ESMO 2013).

W związku z powyższym rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), która jest związana z masą nowotworu (PTOK 2019). Średnie 5-letnie przeżycia (wg danych dla USA za 2016 rok) wynosi jedynie 6,7% (5,0% u mężczyzn i 8,4% u kobiet) w DRP, podczas gdy w NDRP jest około 4-krotnie wyższe – wynosi 26,3% (21,8% u mężczyzn i 31,2% u kobiet; SEER 2016). Ponadto w przypadku przerzutów odległych zmniejsza się do 3% (Cancer.Net). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 6-9 miesięcy (Krawczyk 2021).

Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Rok

przeżywa zaledwie ok. 20-40%. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w DRP w stadium ograniczonym i rozległym wynoszą odpowiednio 15-25% i $\leq 2\%$ (Raport DRP 2020).

Ponadto drobnokomórkowy rak płuca związany jest z niższą jakością życia i wyższym wskaźnikiem chorób współistniejących od niedrobnokomórkowego raka płuca (Vedadi 2020).

Chorzy z DRP w porównaniu z NDRP wykazują znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby i doświadczają większego bólu (Raport DRP 2020).

Leczenie postaci rozległej DRP ma na ogół charakter paliatywny i skupia się na zmniejszeniu rozmiaru guza, złagodzeniu objawów i wydłużeniu czasu przeżycia, **które to cele są realizowane w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią.**

Optymalizacja terapii pierwszej linii w celu włączenia najskuteczniejszej opcji ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybki postęp choroby i ograniczone możliwości leczenia są przyczyną tego, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiej linii (Froeschl 2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciej linii (Aktas 2016, de Jong 2006). Jeżeli nie uzyskamy odpowiedzi na I linię, to szansa na powodzenie leczenia jest znikoma.

W przeciwieństwie do niedrobnokomórkowego raka płuca, **od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP** (Saltos 2020, Pierret 2020).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (\pm atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). Tym samym durwalumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatyną jak i karboplatyną.

Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatyną lub cisplatyną) przyjęto zatem platynę (karboplatynę lub cisplatynę) w skojarzeniu z etopozydem oraz dodatkowo atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną (pomimo braku refundacji jako jedyną prócz durwalumabu zarejestrowaną w DRP terapią celowaną w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości).

Do dnia 10 lutego 2021 r. w bazach: Pubmed, Embase, *the Cochrane Library* i CRD zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną z etopozydem i platyną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca – badanie CASPIAN. Ok. 1/5 populacji badania CASPIAN otrzymywała jako pochodną platyny cisplatynę, a pozostali karboplatynę. W celu wykonania dodatkowego porównania pośredniego durwalumabu i atezolizumabu (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te leki) zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną vs placebo w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca – IMpower133.

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Brak badań efektywności praktycznej jest spowodowany tym, iż rejestracja durwalumabu w skojarzeniu z EP w rozległym DRP nastąpiła niedawno (FDA 27.03.2020, EMA 27.08.2020).

W ramach przeglądu opracowań wtórnych włączono 7 opracowań wtórnych: Chen 2020c, Chen 2020b, Landre 2020, Wang 2020, Zhang 2020, Zhou 2020 i Zhou 2020b. Do wszystkich opracowań włączono badanie CASPIAN porównujące stosowanie durwalumabu (\pm tremelimumab) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną vs platyna (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z etopozydem. **Wyniki dla durwalumabu przedstawione w opracowaniach wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie i konsekwentnie wskazują na większą skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy braku zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.** W 3 opracowaniach wtórnych (Chen 2020c, Chen 2020b, Wang 2020) porównywano durwalumab dodany do chemioterapii z atezolizumabem dodanym do chemioterapii na podstawie metaanalizy sieciowej. **Wykazano zbliżoną skuteczność leków w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.**

Do badania CASPIAN włączono ponad 800 chorych, których przydzielono losowo do 3 grup: DUR+EP (N=268), DUR+TRE+EP (N=268), EP (N=269). DUR podawano w dawce 1500 mg co 3 tyg. w skojarzeniu z chemioterapią przez 4 cykle a następnie 1500 mg co 4 tyg. w monoterapii (leczenie podtrzymujące). Chemioterapię w ramieniu komparatora podawano maksymalnie przez sześć 3-tygodniowych cykli. Dawkowanie etopozydu to 80-100 mg/m² w pierwszych 3 dniach każdego cyklu, karboplatyny AUC 5-6 mg/ml/min a cisplatyny - 75-80 mg/m² podawane w 1. dniu cyklu. 78% chorych w badaniu CASPIAN otrzymywało karboplatinę jako pochodną platyny (data odcięcia 11.03.2019). Dostępne są wyniki z analizy okresowej (bez ramienia DUR+TRE+EP) i końcowej, w których mediany obserwacji wyniosły odpowiednio 10,58 mies. (data odcięcia 11.03.2019) i 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020). Odsetek chorych, którzy przerwali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie durwalumabu w porównaniu z placebo.

Do badania IMpower133 włączono ponad 400 chorych (201 włączono do grupy ATE+EP i 202 do PLA+EP). Do badania mogli być włączeni m.in. pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioradioterapię z powodu postaci ograniczonej DRP, leczeni z zamiarem wyleczenia, z co najmniej 6-miesięczną przerwą od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania postaci rozległej. Atezolizumab podawano w dawce 1200 mg co 3 tyg., przez pierwsze 4 cykle w skojarzeniu z chemioterapią, potem w monoterapii (leczenie podtrzymujące). Dawkowanie etopozydu to 100 mg/m² w pierwszych 3 dniach każdego cyklu, a karboplatyny - w 1. dniu cyklu w dawce odpowiadającej docelowej AUC 5 mg/ml/min. Dostępne są wyniki z analizy okresowej OS (zarazem analiza końcowa dla PFS), w której mediana obserwacji wyniosła 13,9 mies. (data odcięcia analizy 24.04.2018) i końcowej dla OS, w której mediana obserwacji wyniosła 22,9 mies. (data odcięcia analizy 24.01.2019). W przypadku badania IMpower133 brak jest danych na temat przerwania badania/leczenia dla daty odcięcia analizy końcowej dla OS.

Badania CASPIAN i IMpower133 różnią się ponadto ekspozycją na leczenie. Mediana całkowitego czasu leczenia durwalumabem wyniosła ok. 6,4 mies., podczas gdy mediana całkowitego czasu leczenia atezolizumabem wyniosła 4,7 mies. W badaniu IMpower133 większy odsetek chorych otrzymał terapię kolejnych linii niż w badaniu CASPIAN (54% vs 46% – odsetki te zbliżone były w ramieniu interwencji i komparatora w każdym z badań, co sugeruje wpływ charakterystyki początkowej).

Badanie CASPIAN włączone do analizy charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane – ocena obniżona z powodu braku zaślepienia badaczy i pacjentów. Brak zaślepienia nie ma jednakże wpływu na ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite. Badanie IMpower133 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane z powodu braku opisu wyników dla części punktów końcowych.

W związku z różnicami pomiędzy badaniem CASPIAN i IMpower133 należy pamiętać o traktowaniu wyników porównania pośredniego z ostrożnością.

W przypadku porównania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną vs etopozyd + platyna wykazano istotną statystycznie korzyść durwalumabu w zakresie następujących punktów końcowych:

- **przeżycia całkowitego (OS) – 25% redukcja ryzyka zgonu (21% w przypadku chorych leczonych karboplatiną i 33% w przypadku chorych leczonych cisplatiną);** ponadto istotnie większe odsetki pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie całkowite po 12 i 24 miesiącach obserwacji;
- **przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – korzyść w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano przeżycie wolne od progresji choroby po 12, 18 i 24 miesiącach obserwacji;**
- **obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);**
- odsetków pacjentów spośród chorych z odpowiedzią potwierdzoną²¹, u których obserwowano odpowiedź na leczenie po 12 i 24 mies.;
- czasu do pogorszenia większości objawów wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13.

Wyniki w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wskazują na 20% redukcję ryzyka progresji lub zgonu, jednakże, ze względu na projekt badania, PFS nie zostało formalnie przetestowane pod kątem istotności statystycznej. **Roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby były istotnie statystycznie większe** w ramieniu DUR+EP vs EP (18% vs 5%, 14% vs 3% i 11% vs 3%).

Profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach, z podobną częstością występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

²¹ Obiektywną odpowiedź według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST), wersji 1.1, definiuje się jako pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową na co najmniej jednej wizycie (odpowiedzi niepotwierdzone). W przypadku potwierdzonych odpowiedzi skan potwierdzający był wymagany nie wcześniej niż 4 tygodnie po pierwszej odpowiedzi (Goldman 2021).

W ramach dodatkowego porównania pośredniego durwalumabu z atezolizumabem wykazano zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną vs atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w zakresie:

- **przeżycia całkowitego** – porównywalny wpływ obu terapii na ryzyko zgonu oraz zbliżony odsetek zgonów, przeżyć rocznych i półtorarocznych;
- **przeżycia wolnego od progresji** – porównywalny wpływ obu terapii na ryzyko progresji lub zgonu oraz zbliżony odsetek progresji lub zgonów, przeżyć wolnych od progresji choroby półrocznych i rocznych.

Profil bezpieczeństwa porównany pośrednio dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną oraz atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną był podobny w obu grupach, z podobną częstością występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Co więcej w przypadku durwalumabu występowały istotnie statystycznie większe odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz istotnie statystycznie rzadziej występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w porównaniu do atezolizumabu.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do etopozydu i platyny, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną we wnioskowanej populacji. Dodatkowo należy zaznaczyć, że durwalumab może być stosowany w przypadku zastosowania karboplatyny jak i cisplatiną (preferowanej wg wytycznych PTOK wobec karboplatyny), podczas gdy atezolizumab jest wskazany do stosowania jedynie po karboplatinie.

Wyniki badania fazy III CASPIAN są obiecujące dla grupy chorych, dla których do tej pory możliwości leczenia były ograniczone. Obecnie brak jest refundacji nowoczesnych terapii (immunoterapii) w ramach leczenia DRP w Polsce.

Od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 1992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immunoonkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatiną + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd niezaspokojona jest potrzeba kliniczna w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP

(Obwieszczenie MZ; patrz Analiza problemu decyzyjnego). Wprowadzenie skuteczniejszego od obecnie stosowanej chemioterapii, nowoczesnego leczenia w DRP pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi z tym typem nowotworu do pacjentów z NDRP (Raport DRP 2020).

Podsumowując, durwalumab jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, odpowiadającym na niezaspokojoną potrzebę kliniczną we wnioskowanej populacji.

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,

- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu,
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

13.2 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Tab. 87. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania,

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> czynników zakłócających, oraz błędów selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
<p>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosił żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 06.03.2018 r.].

13.3 Strategia wyszukiwania

Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu i atezolizumabu* w drobnokomórkowym raku płuca w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	durvalumab[all]	697
#2	atezolizumab[all]	1 421
#3	Small Cell Lung Cancer[all]	97 760
#4	SCLC[all]	8 231
#5	#3 OR #4	98 179
#6	#1 AND #5	314
#7	#2 AND #5	478
#8	#6 OR #7	680

* w związku z dostępnością badań CASPIAN i IMpower133.

Tab. 89. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu i atezolizumabu* w drobnokomórkowym raku płuca w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	('durvalumab'/exp OR durvalumab) AND [embase]/lim	4610
#2	('atezolizumab'/exp OR atezolizumab) AND [embase]/lim	6837
#3	'small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	27 904
#4	sclc AND [embase]/lim	12 855
#5	#3 OR #4	30 590
#6	#1 AND #5	320
#7	#2 AND #5	418
#8	#6 OR #7	514

* w związku z dostępnością badań CASPIAN i IMpower133.

Tab. 90. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu i atezolizumabu* w drobnokomórkowym raku płuca w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	durvalumab	613
#2	atezolizumab	833
#3	[mh "Small Cell Lung Carcinoma"]	395

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	sclc	1 392
#5	#3 OR #4	1 562
#6	#1 AND #5	40
#7	#2 AND #5	63
#8	#6 OR #7	96**

* w związku z dostępnością badań CASPIAN i IMpower133; ** 1 Cochrane Reviews, 1 Cochrane Protocols94 Trials.

Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu i atezolizumabu* w drobnokomórkowym raku płuca w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	durvalumab	1
#2	atezolizumab	9
#3	#1 OR #2	10

* w związku z dostępnością badań CASPIAN i IMpower133.

13.4 Spis badań włączonych

Tab. 92. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne (3 publikacje pełnotekstowe + 12 abstraktów konferencyjnych + raport EMA+ CSR oraz plakat i prezentacja konferencyjna) - durwalumab		
1	CASPIAN: Paz-Ares 2019 Goldman 2020 Goldman 2021	<u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4. Goldman JW, Garassino MC, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study." <i>Lung Cancer</i> 2020;149:46-52. Goldman JW, Dvorkin M, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label,

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8. Epub 2020 Dec 4.
	Alt 2018	<u>Abstrakty konferencyjne:</u> Alt J, Bischoff HG, et al. A phase 3, randomized study of first-line durvalumab (D) +/- tremelimumab (T) + platinum-based chemotherapy (CT) vs CT alone in extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC): CASPIAN. <i>Oncology research and treatment</i> 2018;41:103-.
	Chen 2020	Chen Y, Paz-Ares L, et al. First Line Durvalumab Plus Platinum Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 31,2020:9068.
	Ji 2020	Ji JH, Goldman JW, et al. 379MO Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L ES-SCLC: characterization of long-term clinical benefit and tumour mutational burden (TMB) in CASPIAN. <i>Annals of Oncology</i> 2020;31: S1388-S1389.
	Goldman 2020a	Goldman JW, Garassino MC, et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L ES-SCLC: Characterization of long-term clinical benefit and tumour mutational burden (TMB) in CASPIAN. <i>Annals of oncology</i> 2020;31:S1212-3.
	Nishi 2019	Nishio M, Ji JH, et al. Overall survival with first-line durvalumab plus platinum-etoposide in patients with extensive-stage (ES)-SCLC in CASPIAN: subgroup findings from Asia. <i>Annals of oncology</i> 2019;30:ix197-8.
	Ozguroglu 2019	Ozguroglu M, Goldman JW, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage (ES)-SCLC: safety, pharmacokinetics (PK) and immunogenicity in CASPIAN. <i>Annals of oncology</i> 2019;30:xi66-.
	Paz-Ares 2020	Paz-Ares L, Dvorkin M, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: Updated results from the phase 3 CASPIAN study. <i>Annual Meeting; May 29 31,2020:9002.</i>
	Paz-Ares 2019 abstrakt	Paz-Ares L, Chen Y, et al. PLO2.11 Overall Survival with Durvalumab Plus Etoposide-Platinum in First-Line Extensive-Stage SCLC: results from the CASPIAN Study. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2019;14(10):S7-8.
	Paz-Ares 2019 LBA89	Paz-Ares L, Goldman JW, et al PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN. <i>Annals of oncology</i> 2019;30:v928-9:LBA89.
	Paz-Ares 2017a	Paz-Ares L, Jiang H, et al. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. <i>Journal of thoracic oncology</i> 2017;12(11):S2398-.
	Paz-Ares 2017b	Paz-Ares LG, Jiang H, et al. A phase 3, randomized study of first-line durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-based chemotherapy

Nr	Oznaczenie	Publikacja
	<p>Reinmuth 2020</p> <p>CASPIAN CSR</p> <p>Chen 2020 plakat</p> <p>Paz-Ares 2019 prezentacja</p> <p>Imfinzi EMA Report</p>	<p>(CT) vs CT alone in extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC): CASPIAN. Journal of clinical oncology 2017;35 (15).</p> <p>Reinmuth N, Paz-Ares L, et al. CASPIAN: os results from a randomised phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy in ES-SCLC. Oncology research and treatment 2020;43:115-.</p> <p><u>Dane wewnętrzne Whioskodawcy:</u></p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Plakat konferencyjny: Chen Y, Paz-Ares L, et al. First Line Durvalumab Plus Platinum Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 31,2020:9068.</p> <p>Prezentacja konferencyjna: Paz-Ares L, Dvorkin M, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: Updated results from the phase 3 CASPIAN study. Annual Meeting; May 29 31,2020:9002.</p> <p><u>Raport EMA:</u></p> <p>European Medicines Agency. Imfinzi. Assessment report. 23 July 2020, EMA/CHMP/210563/2020.</p>
<p>Badania pierwotne (5 publikacji pełnotekstowych + 14 abstraktów konferencyjnych + raport EMA) - atezolizumab</p>		
	<p>IMpower133:</p> <p>Horn 2018</p> <p>Horn 2019</p> <p>Mansfield 2020</p> <p>Liu 2021</p>	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Horn L, Mansfield AS, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379(23):2220-9.</p> <p>Horn L, Liu SV. Atezolizumab plus Chemotherapy in Small-Cell Lung Cancer. Reply. N Engl J Med 2019;380(9):889-90.</p> <p>Mansfield, A. S., A. Kazarnowicz, et al. (2020). "Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial." Annals of oncology 31 (2): 310-317.</p> <p>Liu SV, Reck M, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). J Clin Oncol 2021; JCO2001055.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
	Nishio 2019	Nishio, M., S. Sugawara, et al. (2019). "Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer (IMpower133)." <i>Clinical lung cancer</i> 20(6): 469-476.e461.
		<u>Odpowiedzi do publikacji głównej:</u>
		<u>Abstrakty konferencyjne:</u>
	Califano 2018	Califano, R., A. Kazarnowicz, et al. (2018). "IMpower133: patient-reported outcomes (PROs) in a ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) 1 carboplatin 1 etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Annals of oncology</i> 29: x20-.
	Horn 2020	Horn L, Liu SV, et al IMpower133: updated OS and exploratory analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin (C) + etoposide (E) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). <i>Cancer Research</i> 2020;80(16 SUPPL).
	Horn 2017	Horn, L., A. S. Mansfield, et al. (2017). "Phase I/III trial of atezolizumab with carboplatin and etoposide in ES-SCLC in first-line setting (IMpower133)." <i>Journal of clinical oncology</i> 35(15).
	Horn 2016	Horn, L., M. Reck, et al. (2016). "A Phase III study of atezolizumab with carboplatin plus etoposide in patients with extensive-stage small cell lung cancer (IMpower133)." <i>Annals of oncology</i> 27. vi496.
	Kawashima 2019	Kawashima, Y., S. Sugawara, et al. (2019). "Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase I/III Study of Atezolizumab in ES-SCLC (IMpower133)." <i>Annals of oncology</i> 30: vi114-vi115.
	Liu 2018	Liu, S., A. Mansfield, et al. (2018). "IMpower 133: primary PFS, OS and Safety in a PH1/3 Study of 1L Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide in Extensive-Stage SCLC." <i>Journal of thoracic oncology</i> 13(10): S185-S186.
	Liu 2017	Liu, S., M. Reck, et al. (2017). "IMpower133: a phase I/III study of 1l atezolizumab with carboplatin and etoposide in patients with extensive-stage SCLC." <i>Journal of thoracic oncology</i> 12(1): S1299-.
	Liu 2020	Liu, S. V., L. Horn, et al. (2020). "IMpower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer." <i>Annals of oncology</i> 31((Liu S.V.) Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, United States): S1032-S1033.
	Mansfield 2019	Mansfield, A. S., S. V. Liu, et al. (2019). "IMpower133: primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a Ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Cancer research</i> 79(13).
	Mok 2016	Mok, T. S. K., L. Horn, et al. (2016). "IMpower133: a phase I/III study of atezolizumab (atezo) with carboplatin (carbo) and etoposide as 1L therapy in patients (pts) with extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Annals of oncology</i> 27: ix169-.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
	Mok 2018	Mok, T. S. K., M. Reck, et al. (2018). "IMpower133: primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a phase I/III study of first-line (1L) atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Annals of oncology</i> 29. ix173.
	Reck 2020	Reck, M., S. V. Liu, et al. (2020). "IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (Atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Oncology research and treatment</i> 43: 233-.
	Reck 2019	Reck, M., S. V. Liu, et al. (2019). "IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC)." <i>Annals of oncology</i> 30((Reck M.) Thoracic Oncology, Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North, German Center of Lung Research, Grosshansdorf, Germany): v710-v711.
	Reck 2017	Reck, M., A. S. Mansfield, et al. (2017). "IMpower133: phase I/III trial of first-line atezolizumab with carboplatin and etoposide in ES-SCLC." <i>Annals of oncology</i> 28: iii19-.
	Tecentriq EMA Report	<u>Raport EMA:</u> European Medicines Agency. Tecentriq. Assessment report. 25 July 2019, EMA/CHMP/557475/2019.
Efektywność praktyczna (0 opracowań) - durwalumab		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA (7 publikacji) - durwalumab		
1	Zhou 2020	Zhou F, Zhao W, et al. Immune-checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2020;8(2).
2	Zhou 2020b	Zhou T, Zhang Z, et al. Comparison of First-Line Treatments for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Netw Open</i> . 2020 Oct 1;3(10):e2015748. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15748.
3	Zhang 2020	Zhang S, Bi M. The efficiency and safety of immune checkpoint inhibitors in the treatment of small cell lung cancer: a meta-analysis. <i>Ann Palliat Med</i> . 2020 Nov;9(6):4081-4088. doi: 10.21037/apm-20-2011.
4	Wang 2020	Wang BC, Xiao BY, et al. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy in Combination with Chemotherapy for Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Oncol</i> 2020: 2368164.
5	Landre 2020	Landre, T., K. Chouahnia, et al. (2020). "First-line immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone for extensive-

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		stage small-cell lung cancer: a meta-analysis." Therapeutic Advances in Medical Oncology 12.
6	Chen 2020b	Chen H, Horita N, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2020; 12: 1758835920965841. Published online 2020 Oct 17. doi: 10.1177/1758835920965841
7	Chen 2020c	Chen H-L, Tu Y-K, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Immune Checkpoint Inhibitors in Combination with Chemotherapy as a First-Line Therapy for Extensive-Stage Small Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2020 Dec 3;12(12):3629. doi: 10.3390/cancers12123629.

13.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 93. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne (0) - durwalumab		
-	-	-
Badania pierwotne (1 publikacja) - atezolizumab		
1	Herbreteau G, Langlais A, Greillier L, et al. Circulating Tumor DNA as a Prognostic Determinant in Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Atezolizumab. J Clin Med. 2020 Nov 27;9(12):3861. doi: 10.3390/jcm9123861.	niewłaściwe interwencje (ATE vs chemioterapia)
Efektywność praktyczna (9 opracowań) - durwalumab		
1	Bertino, E., C. Presley, et al. (2019). "EP1.12-38 Retrospective Analysis of Immunotherapy Utilization in Advanced Small Cell Carcinoma at an Academic Cancer Center." Journal of thoracic oncology 14(10): S1030.	Nie dotyczy durwalumabu
2	Karivedu, V., R. Jandarov, et al. (2018). "Brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors: A single center experience." Journal of clinical oncology 36(15).	Brak wyników dla durwalumabu w SCLC
3	Liang, X., Y. Guan, et al. (2019). "Severe Immune-Related Pneumonitis With PD-1 Inhibitor After Progression on Previous PD-L1 Inhibitor in Small Cell Lung Cancer: A Case Report and Review of the Literature." Frontiers in Oncology 9.	Brak wyników dla durwalumabu w SCLC

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Parmanande, A. Q., J. V. Barreira, et al. (2019). "Risk factors for immune related adverse events: A retrospective study." <i>Annals of oncology</i> 30: xi21.	Brak wyników dla durwalumabu w SCLC
5	Rittmeyer, A., B. Zwirger, et al. (2016). "Checkpointinhibition in lung cancer-how to distinguish pseudoprogression from progressive disease." <i>European respiratory journal. Conference: european respiratory society annual congress 2016. United kingdom</i> 48.	Brak wyników dla durwalumabu w SCLC
6	Ismail RK, Schramel FMNH, et al. The Dutch Lung Cancer Audit: Nationwide quality of care evaluation of lung cancer patients. <i>Lung Cancer</i> . 2020 Nov;149:68-77. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.08.011. Epub 2020 Aug 21.	Brak wyników dla DUR w I linii leczenia ED DRP
7	Mikami T, Liaw B, et al. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database. <i>J Neurooncol</i> . 2021 Jan 9. doi: 10.1007/s11060-020-03687-2. Online ahead of print.	Brak oddzielnych wyników dla DUR w DRP
8	Park H, Hatabu H, et al. Immune-related adverse events on body CT in patients with small-cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. <i>Eur J Radiol</i> . 2020 Nov;132:109275. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109275. Epub 2020 Sep 10.	Nie dotyczy DUR (inne immunoterapie)
9	Seethapathy H, Zhao S, et al. Incidence and Clinical Features of Immune-Related Acute Kidney Injury in Patients Receiving Programmed Cell Death Ligand-1 Inhibitors. <i>Kidney Int Rep</i> . 2020 Jul 21;5(10):1700-1705. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.011. eCollection 2020 Oct.	Brak wyników dla DUR w DRP
Opracowania wtórne (21 opracowań) - durwalumab		
1	Huang C, Gan GN, et al. IMpower, CASPIAN, and more: Exploring the optimal first-line immunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. <i>Journal of Hematology and Oncology</i> 2020;13(1).	Brak cech przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwaniu baz danych)
2	Calles, A., G. Aguado, et al. (2019). "The role of immunotherapy in small cell lung cancer." <i>Clinical and Translational Oncology</i> 21(8): 961-976.	Brak cech przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwaniu baz danych)
3	Cooper, M. R., A. M. Alrajhi, et al. (2018). "Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer." <i>Am J Ther</i> 25(3): e349-e356.	Brak wyników dla durwalumabu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Gelsomino, F., G. Lamberti, et al. (2019). "The evolving landscape of immunotherapy in small-cell lung cancer: A focus on predictive biomarkers." <i>Cancer Treatment Reviews</i> 79.	Brak cech przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwaniu baz danych)
5	Huang, Y. F., W. J. Xie, et al. (2019). "Comparative Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Cancer Patients: Systematic Review and Network Meta-Analysis." <i>Frontiers in Oncology</i> 9.	Brak wyników dla durwolumabu w SCLC
6	Jiang, Y., N. Zhang, et al. (2019). "Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis." <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 15: 293-302.	Brak cech przeglądu systematycznego (przeanalizowano 1 bazę)
7	Madden, K. and M. K. Kasler (2019). "Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer and Melanoma." <i>Semin Oncol Nurs</i> 35(5): 150932.	Brak cech przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwaniu baz danych)
8	Magee, D. E., A. E. Hird, et al. (2020). "Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." <i>Annals of oncology</i> 31(1): 50-60.	Brak wyników dla durwolumabu
9	Melosky, B., P. K. Cheema, et al. (2020). "Prolonging Survival: The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer." <i>Oncologist</i> .	Brak cech przeglądu systematycznego (przeanalizowano 1 bazę badań opublikowanych)
10	Santoni, M., A. Conti, et al. Risk of Fatigue in Cancer Patients Treated with Anti Programmed Cell Death-1/Anti Programmed Cell Death Ligand-1 Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Immunotherapy</i> 2018;10(15):1303-13.	Brak cech przeglądu systematycznego (przeanalizowano 1 bazę)
11	Peng, M., X. Li, et al. (2018). "The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor combination therapy in lung cancer: A systematic review and meta-analysis." <i>OncoTargets and Therapy</i> 11: 7369-7383.	Brak wyników dla durwolumabu w SCLC
12	Tsiouprou, I., A. Zaharias, et al. (2019). "The Role of Immunotherapy in Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Review of the Literature." <i>Canadian Respiratory Journal</i> 2019.	Brak wyników dla durwolumabu w SCLC (badanie CASPIAN nie było jeszcze opublikowane)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13	Wang, X., S. Wu, et al. (2020). "Fatal adverse events associated with programmed cell death ligand 1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis." <i>Frontiers in Pharmacology</i> 11.	Brak wydzielonych wyników dla durwalumabu w SCLC
14	Wei, Y., Q. Du, et al. (2019). "Efficacy and safety of combination immunotherapy for malignant solid tumors: A systematic review and meta-analysis." <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 138: 178-189.	Brak wyników dla durwalumabu
15	Xu, X., Z. Huang, et al. (2018). "The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies combined with chemotherapy or CTLA4 antibody as a first-line treatment for advanced lung cancer." <i>International Journal of Cancer</i> 142(11): 2344-2354.	Brak wyników dla durwalumabu w SCLC
16	Chen H, Horita N, et al. Hazard ratio of progression-free survival is an excellent predictor of overall survival in phase III randomized controlled trials evaluating the first-line chemotherapy for extensive-disease small-cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2020 Aug;9(4):1333-1342. doi: 10.21037/tlcr-20-377.	Brak oddzielnych wyników dla DUR
17	Gu Y, Zhang H, Liu Z, et al. Different patterns of treatment-related adverse events of programmed cell death-1 and its ligand-1 inhibitors in different cancer types: A meta-analysis and systemic review of clinical trials. <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2020 Oct;16(5):e160-e178. doi: 10.1111/ajco.13385. Epub 2020 Aug 10.	Brak wyników dla DUR w I linii leczenia ED DRP
18	Huang W, Chen JJ, et al. (2021). "Combination therapy: Future directions of immunotherapy in small cell lung cancer." <i>Translational Oncology</i> 14(1).	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego (brak przeszukiwania baz danych)
19	Nso N, Antwi-Amoabeng D, et al. Cardiac adverse events of immune checkpoint inhibitors in oncology patients: A systematic review and meta-analysis. <i>World J Cardiol.</i> 2020 Nov 26;12(11):584-598. doi: 10.4330/wjc.v12.i11.584.	Brak badań dla DUR w DRP
20	Wei Y, Li Y, et al. Effects of Clinicopathological Characteristics on the Survival of Patients Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitor Monotherapy or Combination Therapy for Advanced Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. <i>J Immunol Res.</i> 2020 Dec 18;2020:5269787. doi: 10.1155/2020/5269787. eCollection 2020.	Brak badań dla DUR w DRP
21	Zhang S, Li S, Cheng Y. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Thorac Cancer.</i> 2020 Dec;11(12):3536-3546. doi: 10.1111/1759-7714.13698. Epub 2020 Oct 15.	Brak cech przeglądu systematycznego (nie przeszukiwano 2 baz danych -

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		publikacji pełnotekstowych)

13.6 Kwestionariusz stosowany w badaniu pierwotnym

Kwestionariusz EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) z modułem dla raka płuca QLQ-LC13 został utworzony przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC). Skala ta została zaadoptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej.

Standaryzowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30 służy do badania sumarycznego poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w różnych wymiarach (fizycznym, emocjonalnym i społecznym). Składa się z 30 pytań (5 skal dotyczących funkcjonowania, 3 skale objawów, 1 skala ogólnej oceny stanu zdrowia oraz pojedyncze pytania służące do oceny natężenia objawów). Pytania dotyczące ogólnej oceny jakości życia i zdrowia punktowane są w zakresie 1-7, gdzie 1 oznacza bardzo zły stan zdrowia i bardzo złą jakość życia. Pozostałe pytania mają zakres 1-4 (1 – „nigdy”, 2 – „czasami”, 3 – „często”, 4 – „bardzo często”).

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 to moduł przeznaczony dla chorych na raka płuc służący do oceny nasilenia objawów specyficznych dla nowotworu w 4-punktowej skali Likerta. Do oceny funkcjonalnej wykorzystano transformację liniową od 0 do 100, tak aby wszystkie pozycje miały jednakowy zakres. Wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia, lepszą jakość życia i lepsze funkcjonowanie oraz większe nasilenie objawów. Narzędzie zostało zaadaptowane do warunków polskich (Leppert 2010).

Wyższe wyniki dla skal objawów wskazują na większe nasilenie objawów, podczas gdy wyższe wyniki dla skal dotyczących funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia / QoL wskazują na lepsze funkcjonowanie i stan zdrowia / QoL. W przypadku obu kwestionariuszy klinicznie znacząca zmiana została określona jako bezwzględna zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej o ≥ 10 punktów (pogorszenie lub poprawa; Goldman 2020, Osoba 1998).

13.7 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa DUR+EC w porównaniu ze schematem ATE+EC korzystano z metody Buchera, wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru OR):

1. oszacowanie ilorazu szans (OR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ilorazu szans;
3. oszacowanie wyników OR przy użyciu funkcji eksponentyjnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\sqrt{(1/n_{\text{INTERWENCJA}} - 1/N_{\text{INTERWENCJA}}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR}_1} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_1})}$$

5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
$$\sqrt{(1/n_{\text{KOMPARATOR}_2} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_2}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR}_1} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_1})}$$
;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 \cdot SE$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

13.8 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 94. Krytyczna ocena badania CASPIAN.

CASPIAN					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje*	Punkty końcowe**	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte* badanie kliniczne z randomizacją [†]	209 ośrodków klinicznych w 23 krajach Europy (w tym Polsce), Azji, Ameryce Płn i Płd	dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca; mediana obserwacji 10,58 mies. (DUR+EP 11,3, EP 9,86; data odcięcia analizy okresowej 11.03.2019) i 25,1 mies. (data odcięcia analizy końcowej 27.01.2020)	DUR 1500 mg d.1 +ETO 80-100 mg/m ² d. 1., 2., 3. + CAR AUC 5-6 mg/ml/min d.1 / CIS 75-80 mg/m ² d.1 co 3 tyg. max 4 cykle*, następnie DUR 1500 mg co 4 tyg. ETO 80-100 mg/m ² d. 1., 2., 3. + CAR AUC 5-6 mg/ml/min d.1 / CIS 75-80 mg/m ² d.1 co 3 tyg. max 6 cykli	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) • OS12, OS18, PFS6, PFS12 • Ocena objawów, funkcjonowania i jakości życia związanej ze zdrowiem (PROs) • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) • Zdarzenia niepożądane • Charakterystyka farmakokinetyczna • Immunogenność • [redacted] 	AOTMiT: IIA Cochrane: nieznane ryzyko błędu systematycznego***
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18 lat lub więcej (w Japonii 20 lat lub więcej); • histologicznie lub cytologicznie potwierdzona postać rozległa DRP (wg AJCC edycji 7. stadium IV [każde T, każde N, M1 a/b] lub T3-4 z powodu licznych guzków w płucach, które są zbyt rozległe lub o objętości 			<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze przypisanie badanego leku w obecnym badaniu; • jednoczesny nabór do innego badania klinicznego, chyba że jest to badanie obserwacyjne (nieinterwencyjne) badanie kliniczne lub okres obserwacji badania interwencyjnego; • przeciwwskazanie medyczne do stosowania EP; • udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem w ciągu ostatnich 4 tygodni; 		

CASPIAN	
<p>guza / węzłów zbyt dużej, aby uwzględnić ją w tolerowanym planie napromieniania);</p> <ul style="list-style-type: none"> • ewentualne przerzuty do mózgu muszą być bezobjawowe lub leczone i stabilne bez steroidów i leków przeciwdrgawkowych przez co najmniej 1 miesiąc przed podaniem badanego leku (pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu podczas badań przesiewowych powinni mieć wykonane TK / MRI mózgu przed przystąpieniem do badania); • dostarczenie próbki tkanki guza (blok lub co najmniej 15 nowo wyciętych niezabarwionych szkiełek), jeśli takie próbki istnieją; • uznani za odpowiednich do leczenia związkami platyny w pierwszej linii postaci rozległej DRP; • stan sprawności 0 lub 1 wg WHO na wizycie rekrutacyjnej; • oczekiwana długość życia ≥ 12 tyg. w momencie randomizacji (dzień 1.); • masa ciała > 30 kg; • co najmniej 1 zmiana, wcześniej nie napromieniana, którą można dokładnie zmierzyć na początku badania) za pomocą TK lub MRI - ≥ 10 mm na najdłuższej średnicy (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć krótką oś ≥ 15 mm) - i która jest odpowiednia do dokładnego powtarzania pomiarów zgodnie z RECIST 1.1.; • brak wcześniejszej ekspozycji na terapię o podłożu immunologicznym, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych; • odpowiednie funkcjonowanie narządów i szpiku (hemoglobina $\geq 9,0$ g / dl, bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ (stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów nie jest dozwolone podczas badań przesiewowych), liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9 / l$, bilirubina w 	<ul style="list-style-type: none"> • jakakolwiek równoległa chemioterapia, produkt badany, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka - dopuszczalne jest równoczesne stosowanie terapii hormonalnej w stanach niezwiązanych z rakiem (np. hormonalna terapia zastępcza); • wszelkie przypadki radioterapii klatki piersiowej przed leczeniem systemowym lub planowaną konsolidującą radioterapią klatki piersiowej - radioterapia poza klatką piersiową w ramach opieki paliatywnej (np. w przerzutach do kości) jest dozwolona, ale musi zostać zakończona przed pierwszą dawką badanego leku; • duży zabieg chirurgiczny (wg badacza) w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu - dopuszczalna jest miejscowa operacja izolowanych zmian w celu paliatywnym; • allogeniczny przeszczep narządów w przeszłości; • PNS o charakterze autoimmunologicznym, wymagający leczenia ogólnoustrojowego (układowe steroidy lub leki immunosupresyjne) lub kliniczne objawy sugerujące pogorszenie PNS; • czynne lub wcześniej udokumentowane zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne (szczegóły w załączniku do Paz-Ares 2019); • niekontrolowane choroby współwystępujące (szczegóły w załączniku do Paz-Ares 2019) lub choroby psychiczne / sytuacje społeczne, które ograniczają przestrzeganie wymogów badania, znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub ograniczają zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody; • inny pierwotny nowotwór w historii pacjenta (wyjątki: nowotwór złośliwy leczony z zamiarem wyleczenia i bez rozpoznanej aktywnej choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką badanego produktu i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu; odpowiednio leczony niebędący czerniakiem rak skóry lub złośliwe plamy soczewicowate bez objawów choroby; odpowiednio leczony rak in situ bez oznak choroby); • rak opon mózgowo-rdzeniowych w historii pacjenta; • aktywny pierwotny niedobór odporności w historii pacjenta; • aktywna infekcja, w tym gruźlica, HBV, HCV lub HIV (szczegóły w załączniku do Paz-Ares 2019); • aktualne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką DUR lub TRE (wyjątki: donosowe, wziewne, miejscowe zastrzyki steroidowe lub miejscowe wstrzyknięcia steroidowe; kortykosteroidy podawane ogólnie w fizjologicznych dawkach nieprzekraczających 10 mg / dobę prednizonu lub jego odpowiednika; steroidy jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości); • otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego produktu (pacjenci włączeni do badania nie powinni otrzymywać żywej szczepionki podczas otrzymywania produktu badanego i do 30 dni po ostatniej dawce badanego produktu);

CASPIAN	
<p>surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN, u pacjentów bez przerzutów do wątroby ALAT i AspAT $\leq 2,5 \times$ GGN, u pacjentów z przerzutami do wątroby ALAT i AspAT $\leq 5 \times$ GGN, zmierzony lub obliczony klirens kreatyniny > 60 ml / min dla pacjentów otrzymujących cisplatynę i > 45 ml / min dla pacjentów otrzymujących karboplatynę);</p> <ul style="list-style-type: none"> dotyczy kobiet: kobiety po menopauzie (tj. jeśli nie miesiączkowały przez 12 miesięcy bez innej przyczyny medycznej) lub z ujemnym wynikiem testu ciążowego w moczu lub surowicy u kobiet przed menopauzą; 	<ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub kobiety lub mężczyźni w wieku rozrodczym, którzy nie chcą stosować skutecznej antykoncepcji (od momentu badania przesiewowego do 90 dni po ostatniej dawce DUR w monoterapii lub 180 dni po ostatniej dawce DUR+TRE); znana alergia lub nadwrażliwość na durwalumab, tremelimumab, etopozyd, karboplatynę, cisplatynę lub którąkolwiek z ich substancji pomocniczych; wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym dotyczącym DUR i / lub TRE, niezależnie od przydziału do grupy leczenia.
Komentarz:	
<p>* randomizacja za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub sieciowej, użyto skomputeryzowanego generatora list losowych; * nie przedstawiono danych dla ramienia DUR+TRE+EP nie stanowiącego przedmiotu analizy; ** wypisane PK dla DUR+EP vs EP; ponadto dla DUR+TRE+EP vs DUR+EP: PFS według oceny badacza w danym ośrodku zgodnie z RECIST 1.1, OS; dla DUR i DUR+TRE ocena farmakokinetyki (stężenie DUR i TRE we krwi, w tym stężenie maksymalne i minimalne) oraz immunogenność (ADA dodatnie lub ujemne, miana przeciwciał neutralizujących ADA); dodatkowe PK patrz CASPIAN CSR Table S1; *** ocena obniżona z powodu braku zaślepienia badaczy i pacjentów, jednakże należy pamiętać, że nie ma ono wpływu na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite – odnośnie do otwartego projektu badania CASPIAN taki projekt badania został wybrany aby zmniejszyć obciążenie pacjenta – ponieważ podawanie durwalumabu obejmuje również leczenie podtrzymujące, nie uważa się za właściwe kontynuowanie podawania placebo dożylnego w ramieniu kontrolnym po zakończeniu chemioterapii ze względu na ciężkość choroby i wpływ na pacjenta (pacjent po fazie indukcji musiałby mieć nadal podawany godzinny wlew placebo co 4 tygodnie a to jest duże obciążenie dla pacjenta, który ma zaawansowaną chorobę) i zrezygnowano z tego wybierając otwarty projekt badania (Leduc 2017, Paz-Ares 2019). Należy zauważyć, że sponsor badania był pierwotnie zaślepiony – w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odślepić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej. Co więcej, brak zaślepienia nie ma wpływu na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, czyli de facto notowanie wystąpień zgonu. Ponadto pacjenci w grupie kontrolnej mogli dostawać PCI, co było na czas projektowania badania uzasadnione w wytycznych klinicznych a w grupie durwalumabu nie mogli mieć PCI (co też było uzasadnione w momencie projektowania badania, patrz rozdz. 4.2.4.1) – ciężko byłoby utrzymać zaślepienie personelu przy dozwoleniu takiej procedury jak PCI tylko w jednej grupie.</p>	

Tab. 95. Krytyczna ocena badania IMpower133.

IMpower133					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją*, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	106 ośrodków klinicznych w 21 krajach Europy (w tym Polsce), Azji, Australii, Ameryce Płn i Płd; mediana obserwacji 13,9 mies. (data odcięcia analizy okresowej dla OS 24.04.2018) i 22,9 mies. (data odcięcia analizy końcowej dla OS 24.01.2019)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca; mediana obserwacji 10,58 mies. (DUR+EP 11,3, EP 9,86; data odcięcia analizy okresowej 11.03.2019) i 25,1 mies. (data odcięcia analizy końcowej 27.01.2020)	ATE 1200 mg iv dz. 1 + karboplatyna (AUC 5 mg/ml/min iv, dz.1) + etopozyd (100 mg/m ² iv, dz.1-3) 4 cykle 3-tyg., następnie ATE 1200 mg co 3 tyg. PLA + karboplatyna (AUC 5 mg/ml/min iv, dz.1) + etopozyd (100 mg/m ² iv, dz.1-3) 4 cykle 3-tyg., następnie PLA co 3 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) PFS6 i PFS12; OS12 i OS24; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); Czas do pogorszenia objawów wg EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13; Zdarzenia niepożądane. 	AOTMIT: IIA Cochrane: wysokie ryzyko błędu systematycznego*
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> 18 lat lub więcej; ECOG 0 lub 1; histologicznie lub cytologicznie potwierdzona postać rozległa DRP (ocena stopnia zaawansowania wg kryteriów <i>Veterans Administration Lung Study Group</i> [VALG]); brak wcześniejszego leczenia systemowego postaci rozległej DRP; pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię z powodu postaci ograniczonej DRP, musieli być leczeni z zamiarem wyleczenia i 			<ul style="list-style-type: none"> aktywne lub nielezione przerzuty do OUN wykryte w TK lub RM podczas badań przesiewowych i wcześniejszych ocen radiograficznych; ucisk rdzenia kręgowego niewyleczony definitywnie operacyjnie i/lub za pomocą radioterapii lub wcześniej zdiagnozowany i leczony bez dowodów, że choroba była stabilna klinicznie przez ≥ 1 tydzień przed randomizacją; choroba opon mózgowo-rdzeniowych; niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające powtarzających się zabiegów drenażu (raz w miesiącu lub częściej; pacjenci z cewnikiem założonym na stałe są włączani do badania niezależnie od częstości drenażu); 		

IMpower133	
<p>mieć co najmniej 6-miesięczną przerwę bez leczenia od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania postaci rozległej;</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z leczonymi bezobjawowymi przerzutami do OUN mogą być włączeni, jeśli spełniają wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> - jedynie przerzuty położone nadnamiotowo lub do mózdzku; - nie jest obecnie wymagana terapia kortykosteroidami (jako terapia w leczeniu chorób OUN); - nie ma dowodów na progresję w okresie między leczeniem przerzutów a randomizacją; - pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi w badaniu przesiewowym muszą być poddani radioterapii i / lub leczeniu operacyjnemu przerzutów do OUN; choroba mierzalna wg RECIST v1.1 (miejsca uprzednio napromieniane mogą być uznane za mierzalne, jeśli progresja choroby w tym miejscu była jednoznacznie udokumentowana od okresu napromieniania oraz jeśli miejsce uprzednio napromienianie nie jest jedyną lokalizacją choroby); odpowiednia czynność hematologiczna i funkcjonowanie narządów, definiowane jako wyniki badań laboratoryjnych uzyskane w ciągu 14 dni przed randomizacją; liczba neutrofilów $\geq 1500/\mu\text{l}$ (bez leczenia G-CSF); liczba limfocytów $\geq 500/\mu\text{l}$; liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (bez przetoczeń); hemoglobina $\geq 9\ \text{g/dl}$; INR lub aPTT $\leq 1,5$ GGN (u pacjentów bez leczenia przeciwkrzepliwego; pacjenci na leczeniu przeciwkrzepliwym muszą otrzymywać stałą dawkę leku); AST, ALT, ALP $\leq 2,5$ GGN (pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: AST i/lub ALT ≤ 5 GGN, pacjenci z 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia (pacjenci przyjmujący denosumab przed randomizacją muszą wyrazić zgodę i kwalifikować się do zaprzestania jego stosowania i zastąpienia go bisfosfonianem w trakcie badania); inne nowotwory złośliwe w okresie ≤ 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem tych o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (5 letnie OS $>90\%$), leczonych z intencją wyleczenia; kobiety w ciąży, karmiące piersią lub zamierzające zajść w ciążę w okresie badania; choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z historią niedoczynności tarczycy o podłożu autoimmunologicznym, leczonych hormonalną terapią zastępczą; - kontrolowanej cukrzycy typu I leczonej insuliną; - wyprysku, łuszczycy, liszaja płaskiego przewlekłego, bielactwa nabytego tylko z objawami dermatologicznymi, jeśli: zmiany skórne zajmują mniej niż 10% całkowitej powierzchni ciała; choroba jest dobrze kontrolowana i wymaga jedynie miejscowych steroidów o małej sile działania; brak zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy (wymagających leczenia psoralenem i promieniowaniem ultrafioletowym A/ metotreksatem/ retinoidami/ lekami biologicznymi/ doustnymi inhibitorami kalcyneuryny/ silnymi lub doustnymi steroidami); w wywiadzie idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, polekowe zapalenie płuc i idiopatyczne, cechy aktywnego zapalenia płuc w badaniu przesiewowym - TK klatki piersiowej (nie dotyczy historii popromiennego zapalenia płuc w obszarze napromieniania); dodatni wynik testu na HIV (wszyscy pacjenci muszą zostać zbadani pod tym kątem); aktywne HBV (przewlekłe lub ostre, definiowane jako HBSAg+; nie dotyczy infekcji w przeszłości lub wyleczonych) lub HCV (nie dotyczy pacjentów, u których wykryto przeciwciała, ale wynik badania PCR w kierunku RNA wirusa był ujemny); aktywna gruźlica; ciężkie infekcje w okresie randomizacji; znacząca choroba CV, np. niewydolność serca NYHA ≥ 2, zawał serca, incydent naczyniowo-mózgowy ≤ 3 mies. przed randomizacją, niestabilna dławica piersiowa, niestabilna arytmia (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, w razie potrzeby po konsultacji z kardiologiem); duży zabieg chirurgiczny z powodu innego niż DRP w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację lub przewidywana potrzeba takiego zabiegu w czasie trwania badania;

IMpower133	
<p>udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub kości: ALP ≤ 5 GGN); stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,25$ GGN (u pacjentów ze stwierdzoną chorobą Gilberta poziom bilirubiny w surowicy ≤ 3 GGN); stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ GGN</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent musi dostarczyć (przed randomizacją lub do 4 tygodni po randomizacji) próbkę tkanki guza sprzed leczenia; • dotyczy kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn: zgoda na pozostanie w abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych (szczegóły w załączniku do publikacji); 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku lub narządu łitego; • choroby lub stany (lub badania na nie wskazujące) stanowiące przeciwwskazanie do stosowania badanego leku lub mogące wpływać na interpretację wyników lub narażać pacjenta na duże ryzyko powikłań leczenia; • choroby lub stany uniemożliwiające zrozumienie, przestrzeganie lub poddanie się procedurom badania; • jakiegokolwiek inne leczenie eksperymentalne z intencją wyleczenia w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację; • podanie żywych, atenuowanych szczepionek w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywana potrzeba zastosowania takiej szczepionki w okresie badania (ponadto, żywa, atenuowana szczepionka przeciwko grypie nie mogła być stosowana ≤ 4 tygodnie przed randomizacją, w trakcie badania i przez 5 miesięcy po ostatniej przyjętej dawce atezolizumabu lub placebo); • wcześniejsze leczenie agonistą CD137 lub lekami blokującymi immunologiczne punkty kontrolne, przeciwciałami anty PD1 lub anty PD L1; • ogólnoustrojowa terapia lekami immunosupresyjnymi w okresie 1 tyg. przed randomizacją (za wyjątkiem terapii doraźnej po konsultacji z osobą odpowiedzialną za nadzór nad badaniem [ang. <i>medical monitor</i>] oraz kortykosteroidów wziewnych przyjmowanych z powodu POChP, mineralokortykoidami z powodu niedociśnienia ortostatycznego i niskich dawek kortykosteroidów w niewydolności nadnerczy); • w wywiadzie ciężkie reakcje alergiczne, anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne; • nadwrażliwość lub alergia na biofarmaceutyki wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub na jakiegokolwiek składnik preparatu atezolizumabu; • reakcje alergiczne na karboplatynę lub etopozyd w wywiadzie.
Komentarz:	
* randomizacja za pomocą centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub sieciowej zewnętrznego dostawcy; * z powodu brak opisu wyników dla części punktów końcowych.	

Tab. 96. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Chen 2020c.

Chen 2020c				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT fazy II-III	Dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Inhibitory punktu kontrolnego + chemioterapia vs chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
PubMed, Embase, Cochrane library, ClinicalTrials.gov, <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i> , <i>European Medical Oncology (ESMO)</i> z datą odcięcia 30 września 2020 r.				5 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133

Tab. 97. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Chen 2020b.

Chen 2020b				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT fazy II-III	Dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca nieleczeni wcześniej chemioterapią	Chemioterapia, w tym inhibitory punktu kontrolnego	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
PubMed, Web of Science Core Collection, Cochrane i EMBASE z datą odcięcia 10 października 2019 r.				46 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133

Tab. 98. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Landre 2020.

Landre 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT fazy II-III	Chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Inhibitory punktu kontrolnego + chemioterapia vs chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • odpowiedź na leczenie po 12 mies. • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
PubMed i Cochrane oraz abstrakty konferencyjne z kongresów AACR, ASCO, ESMO, WLLCC i ELCC z datą odcięcia 30 września 2020 r.				5 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133

Tab. 99. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Wang 2020.

Wang 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT opublikowane pełnotekstowo	Chorzy z nieleczonym wcześniej rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Immunoterapia lub terapia oparta na immunoterapii	Skuteczność i bezpieczeństwo
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
PubMed, Web of Science, EMBASE i Cochrane Library z datą odcięcia 16 lutego 2020 r.				4 badania RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133

Tab. 100. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhang 2020.

Zhang 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT fazy II-III	Chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Inhibitory punktu kontrolnego vs chemioterapia	>1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
PubMed, Embase i Cochrane Library z datą odcięcia 1 marca 2020 r.				4 badania RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133

Tab. 101. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhou 2020.

Zhou 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania w języku angielskim	Chorzy z nieleczonym wcześniej rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Inhibitory punktu kontrolnego + chemioterapia vs chemioterapia +/- placebo	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • OS Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • PFS • ORR • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
MEDLINE, EMBASE, PubMed i the Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz konferencje the American Society of Clinical Oncology, the European Society for Medical Oncology, the American Association for Cancer Research i the World Conference on Lung Cancer z datą odcięcia 1 czerwca 2020 r.				6 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133

Tab. 102. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhou 2020b.

Zhou 2020b				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT fazy II-III	Chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca	Terapie stosowane w pierwszej linii leczenia, w tym immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • ORR • kontrola choroby • zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 związane z leczeniem
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials i Web of Science z datą odcięcia do grudnia 2019 r.				14 badań RCT, w tym badania CASPIAN i IMpower133

13.9 Ocena jakości badań wtórnych

Tab. 103. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Chen 2020	Chen 2020b	Landre 2020	Wang 2020	Zhang 2020	Zhou 2020	Zhou 2020b
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?*	Częściowo tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?*	Tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Tak
Czy selekcja badań została powtórzona?	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak
Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?*	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?*	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak

Oce na jakości badań wtórnych	Chen 2020	Chen 2020b	Landre 2020	Wang 2020	Zhang 2020	Zhou 2020	Zhou 2020b
Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?*	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?*	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena ogólna przeglądu:	Krytycznie niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

* domena krytyczna.

13.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	0	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 13.4	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5.1, 5.2, 6.1, 6.2	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla durwalumabu (diagram QUOROM/PRISMA)	45
Ryc 2. Schemat prowadzenia badania CASPIAN (Paz-Ares 2019)	49
Ryc 3. Schemat prowadzenia badania IMpower133 (Hom 2018)	50
Ryc 4. Chorzy, którzy przerwali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR) (OR)	70
Ryc 5. Chorzy, którzy przerwali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR) (RD)	70
Ryc 6. Chorzy, którzy przerwali badanie IMpower133 (data odcięcia 24.01.2019, Liu 2020) (OR)	70
Ryc 7. Chorzy, którzy przerwali badanie IMpower133 (data odcięcia 24.01.2019, Liu 2020) (RD)	70
Ryc 8. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CASPIAN (analiza okresowa) - wykres Kaplana Meiera (Paz-Ares 2019)	84
Ryc 9. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach w badaniu CASPIAN (analiza okresowa, Paz-Ares 2019)	84
Ryc 10. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zgony (OR)	86
Ryc 11. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zgony (RD)	86
Ryc 12. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne i półroczne (OR)	87
Ryc 13. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne i półroczne (RD)	87
Ryc 14. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - wykres Kaplana Meiera (Goldman 2021)	90
Ryc 15. Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach w badaniu CASPIAN (analiza końcowa, Goldman 2021)	91
Ryc 16. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zgony (OR)	92
Ryc 17. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zgony (RD)	93
Ryc 18. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - przeżycie roczne, półroczne i dwuletnie (Paz-Ares 2020 prezentacja)	93
Ryc 19. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne, półroczne i dwuletnie (OR)	94
Ryc 20. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne, półroczne i dwuletnie (RD)	94
Ryc 21. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CASPIAN (analiza okresowa) - wykres Kaplana Meiera (Paz-Ares 2019)	97

Ryc 22. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Progresja lub zgony (OR).....	98
Ryc 23. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Progresja lub zgony (RD).....	98
Ryc 24. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby (OR).....	99
Ryc 25. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby (RD).....	99
Ryc 26. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - wykres Kaplana Meiera (Goldman 2021).....	101
Ryc 27. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Progresja lub zgony (OR).....	102
Ryc 28. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Progresja lub zgony (RD).....	103
Ryc 29. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - roczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby (Paz-Ares 2020 prezentacja).....	103
Ryc 30. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Półroczne, roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby (OR).....	104
Ryc 31. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Półroczne, roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby (RD).....	105
Ryc 32. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie (OR).....	107
Ryc 33. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie (RD).....	108
Ryc 34. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie (OR).....	110
Ryc 35. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie (RD).....	111
Ryc 36. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli (OR).....	112
Ryc 37. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli (RD).....	113
Ryc 38. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi półrocznych i rocznych (OR).....	113
Ryc 39. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi półrocznych i rocznych (RD).....	114
Ryc 40. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w badaniu CASPIAN (analiza końcowa) - wykres Kaplana Meiera (Goldman 2021).....	115
Ryc 41. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli (OR).....	116
Ryc 42. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli (RD).....	116
Ryc 43. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi rocznych i dwuletnich (OR).....	117

Ryc 44. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi rocznych i dwuletnich (RD).	117
Ryc 45. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania i objawów w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP (Goldman 2020).	119
Ryc 46. Analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub 12 miesięcy w określonych wcześniej kluczowych objawach związanych z chorobą w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP (Goldman 2020).	120
Ryc 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR)	140
Ryc 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	141
Ryc 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR)	143
Ryc 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	144
Ryc 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).....	146
Ryc 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).....	147
Ryc 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).....	149
Ryc 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).....	150
Ryc 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (OR).....	152
Ryc 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (RD).....	152
Ryc 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (OR).....	154
Ryc 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie (RD).....	154
Ryc 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 1.....	159
Ryc 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 1.....	160
Ryc 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 2.	161
Ryc 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 2.....	162
Ryc 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 3.	163
Ryc 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 3.....	164

Ryc 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 1.	165
Ryc 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 1.....	166
Ryc 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 2.	167
Ryc 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 2.	168
Ryc 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 3.	169
Ryc 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 3.	170
Ryc 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 1.....	174
Ryc 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 1.	175
Ryc 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 2.	176
Ryc 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 2.....	177
Ryc 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (OR) - cz. 3.	178
Ryc 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia (RD) - cz. 3.....	179
Ryc 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 1.	180
Ryc 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 1.....	181
Ryc 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 2.	182
Ryc 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 2.	183
Ryc 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (OR) - cz. 3.	184
Ryc 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 (RD) - cz. 3.	185
Ryc 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (OR) - cz. 1.....	187
Ryc 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (RD) - cz. 1.	188
Ryc 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (OR) - cz. 2.....	189
Ryc 86. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (RD) - cz. 2.....	190

Ryc 87. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (OR) - cz. 1..... 192

Ryc 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (RD) - cz. 1..... 193

Ryc 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (OR) - cz. 2..... 194

Ryc 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 (RD) - cz. 2..... 195

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S)	18
Tab. 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 w Polsce według danych NFZ (AWA Alectynib)	23
Tab. 3. Liczba dorosłych (≥ 18 r.ż.) pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: C34 (z rozszerzeniami) w latach 2015-2018 w Polsce według danych NFZ (AWA 70/ 2019).	24
Tab. 4. Współczynniki zachorowań i umieralności na raka płuca (ICD-10: C34) w 2018 r. (KRN).	25
Tab. 5. Liczba zachorowań i zgonów na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2008-2018 (KRN).	25
Tab. 6. Łączny rozkład zachorowalności i względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (MPZ).	27
Tab. 7. Stadium zaawansowania raka płuca w chwili diagnozy u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 zgłoszonych do KRN (KRN 2019).	27
Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	38
Tab. 9. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	40
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1 (Paz-Ares 2019, Goldman 2021, Imfinzi EMA Report, Paz-Ares 2020, Horn 2018, Liu 2020).	53
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Paz-Ares 2019, Horn 2018, Zlecenie nr 31/2020).	57
Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy (Paz-Ares 2019, Horn 2018).	57
Tab. 13. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniach włączonych do przeglądu (Paz-Ares 2019, Goldman 2021, CASPIAN CSR, ASCO 2020, Horn 2018).	65
Tab. 14. Kolejne linie farmakoterapii w badaniach włączonych do przeglądu (Paz-Ares 2019, Goldman 2021, Goldman 2021, Horn 2018).	66
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy (CASPIAN CSR, Horn 2018)	68
Tab. 16. Chorzy, którzy przegrali badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR): DUR+EP vs EP.	69
Tab. 17. Chorzy, którzy przegrali badanie IMpower133 (data odcięcia 24.01.2019, Liu 2020): ATE+EC vs EC.	70
Tab. 18. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane łącznie (analiza okresowa).	71
Tab. 19. Chorzy, którzy nie ukończyli badań włączonych do analizy.*	71
Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia.	71
Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019, Imfinzi EMA Report) / z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021, Imfinzi EMA Report, Paz-Ares 2020 prezentacja, CASPIAN CSR, Paz-Ares 2020): DUR+EP vs EP.	74

Tab. 22. Wyniki dotyczące PROs w badaniu CASPIAN (populacja ITT) z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Goldman 2020) oraz z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR): DUR+EP vs EP - czas do pogorszenia objawów, funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia / jakości życia w poszczególnych podskalach, n (%).	78
Tab. 23. Wyniki dotyczące PROs w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Goldman 2020, Imfinzi EMA Report) oraz z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR): DUR+EP vs EP - analiza MMRM skorygowanej średniej zmiany od wizyty początkowej do progresji choroby lub 12 miesięcy w określonych wcześniej kluczowych objawach związanych z chorobą, n (%).	81
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne i półtoraroczne.	83
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie całkowite (OS).....	83
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zgony.	85
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie roczne, półtoraroczne i dwuletnie.	88
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie całkowite (OS).....	89
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zgony.	92
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby.	96
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	97
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Progresja lub zgony.	97
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Półroczne, roczne, półtoraroczne oraz dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby.	100
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	101
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Progresja lub zgony.	102
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie.	106
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odpowiedź na leczenie.	109
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).	112
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli.	112
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi półrocznych i rocznych.	113
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).	115

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Chorzy z odpowiedzią (potwierdzoną), którzy następnie mieli progresję lub zmarli.	115
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Odsetek odpowiedzi rocznych i dwuletnich.	116
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania i objawów.	118
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla kaszlu, duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia i utraty apetytu (Goldman 2020).	121
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia / jakości życia, funkcjonowania i objawów (CASPIAN CSR).	121
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla kaszlu, duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia i utraty apetytu (CASPIAN CSR).	123
Tab. 48. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASPIAN (Paz-Ares 2019, Imfinzi EMA Report, Paz-Ares 2020 prezentacja, CASPIAN CSR, Paz-Ares 2020) i w badaniu IMpower133 (Horn 2018, Liu 2021, Reck 2019, Reck 2020, Tecentriq EMA Report): DUR+EP vs EP i ATE+EC vs PLA+EC.	124
Tab. 49. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Przeżycie całkowite (analiza okresowa)	126
Tab. 50. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zgony (analiza okresowa)	126
Tab. 51. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Roczne przeżycie całkowite (analiza okresowa).	126
Tab. 52. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Przeżycie całkowite (analiza końcowa)	127
Tab. 53. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zgony (analiza końcowa).	127
Tab. 54. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Roczne, półtoraroczne przeżycie całkowite (analiza końcowa)	127
Tab. 55. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Przeżycie wolne od progresji (analiza okresowa).	128
Tab. 56. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Progresja lub zgony (analiza okresowa).	128
Tab. 57. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby (analiza okresowa).	128
Tab. 58. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Przeżycie wolne od progresji (analiza końcowa).	129
Tab. 59. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Progresja lub zgony (analiza końcowa).	129
Tab. 60. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Odpowiedź na leczenie (analiza końcowa).	130
Tab. 61. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Odpowiedź na leczenie (analiza końcowa).	130

Tab. 62. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019) / z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021): DUR+EP vs EP, zdarzenia niepożądane łącznie.	134
Tab. 63. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019) / z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021): DUR+EP vs EP, poszczególne zdarzenia niepożądane.*	136
Tab. 64. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019) / z końcowej analizy (data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021): DUR+EP vs EP, poszczególne TRAE stopnia 3/4.*	137
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie.	139
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie.	142
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.	145
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.	148
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym łącznie.	151
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Zdarzenia niepożądane łącznie.	153
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	156
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	171
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza okresowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4.	186
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN (analiza końcowa): DUR+EP vs EP. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4.	191
Tab. 75. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN i IMpower133 z pierwszej analizy okresowej (CASPIAN data odcięcia 11.03.2019, Paz-Ares 2019, IMpower133 data odcięcia 24.04.2018, Hom 2018, Tecentriq EMA Report) oraz z końcowej analizy (CASPIAN data odcięcia 27.01.2020, Goldman 2021, IMpower133 data odcięcia 24.01.2019, Liu 2021): DUR+EP vs EP i ATE+EC vs PLA+EC, zdarzenia niepożądane łącznie.	196
Tab. 76. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane łącznie (analiza okresowa).	197
Tab. 77. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane łącznie (analiza końcowa).	198
Tab. 78. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (analiza okresowa).	199
Tab. 79. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (analiza końcowa).	199
Tab. 80. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: DUR+EP vs ATE+EC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (analiza okresowa).	200

Tab. 81. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab.	202
Tab. 82. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących durwalumab.	204
Tab. 83. Wyniki analizy skuteczności w badaniu CASPIAN: DUR+EP vs EP.	225
Tab. 84. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu CASPIAN: DUR+EP vs EP.	231
Tab. 85. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego DUR+EP vs ATE+EC (analiza dodatkowa).	234
Tab. 86. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego DUR+EP vs ATE+EC (analiza dodatkowa)	235
Tab. 87. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	245
Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu i atezolizumabu* w drobnokomórkowym raku płuca w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.02.2021 r.	250
Tab. 89. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu i atezolizumabu* w drobnokomórkowym raku płuca w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 10.02.2021 r.	250
Tab. 90. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu i atezolizumabu* w drobnokomórkowym raku płuca w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 10.02.2021 r.	250
Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu i atezolizumabu* w drobnokomórkowym raku płuca w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination (CRD); dane na dzień 10.02.2021 r.	251
Tab. 92. Spis badań włączonych do przeglądu.	251
Tab. 93. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	256
Tab. 94. Krytyczna ocena badania CASPIAN.	262
Tab. 95. Krytyczna ocena badania IMpower133.	265
Tab. 96. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Chen 2020c.	268
Tab. 97. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Chen 2020b.	269
Tab. 98. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Landre 2020.	269
Tab. 99. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Wang 2020.	270
Tab. 100. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhang 2020.	270
Tab. 101. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhou 2020.	271
Tab. 102. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhou 2020b.	271
Tab. 103. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	272

Bibliografia

- Aarts 2015** Aarts, M.J. i wsp., Współwystępowanie u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca: trendy i wpływ prognostyczny. *Kliniczny rak płuca*, 2015. 16 (4): s. 282-291.
- ACCP 2013** *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. <https://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/CHEST-Guideline-Topic-Areas/Thoracic-Oncology> (dostęp 28.09.2020 r.).
- ASCO 2015** Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, Pietanza MC, Ramalingam SS, Turrisi AT, Giaccone G. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4106-11. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7918. Epub 2015 Sep 8. <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/thoracic-cancer#/9991> (dostęp 11.03.2021 r.).
- AK Tecentriq** Aestimo. Analiza kliniczna. Tecentriq® (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym. Kraków, 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6582-31-2020-zlc> (dostęp 18.02.2021 r.).
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- Antonia 2019** Antonia SJ, Balmanoukian A, Brahmer J, et al. Clinical activity, tolerability, and long-term follow-up of durvalumab in patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 1794-806.
- AWA 70/2019** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Melinist (trametynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca słpkarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.8.2019.
- AWA Alektynib** Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) w wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Nr: OT.4331.28.2018.
- AWA Tecentriq** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.6.2020.
- Boehringer Ingelheim** Boehringer Ingelheim. Rak płuca - epidemiologia. <https://www.boehringer-ingelheim.pl/rak-pluca/rak-pluca/epidemiologia> (dostęp 26.09.2020 r.).
- Chen 2020b** Chen H, Horita N, Ito K, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Oct 17;12:1758835920965841. doi: 10.1177/1758835920965841. eCollection 2020.

- Chen 2020 plakat** Plakat konferencyjny: Chen Y, Paz-Ares L, et al. First Line Durvalumab Plus Platinum Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29-31, 2020; 9068.
- Demedts 2010** Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J.* 2010 Jan;35(1):202-15. doi: 10.1183/09031936.00105009.
- Didkowska 2019** Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Warszawa 2019.
- EMA** European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp 05.10.2020 r.).
- ESMO 2013** Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99-105. doi: 10.1093/annonc/mdt178. Epub 2013 Jun 27. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/small-cell-lung-cancer> (dostęp 28.09.2020 r.).
- EudraVigilance** EMA European Database of ADR. <http://www.adrreports.eu/> (dostęp 05.10.2020 r.).
- Farago 2018** Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018 Feb;7(1):69-79. doi: 10.21037/tlcr.2018.01.16.
- FDA** Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) <http://www.adrreports.eu/en/index.html> (dostęp 05.10.2020 r.).
- Fukuoka 1991** Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991 Jun 19;83(12):855-61. doi: 10.1093/jnci/83.12.855.
- GLOBOCAN 2012** Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx (dostęp 17.05.2018 r.).
- Goldman 2021 (CASPIAN)** Goldman JW, Dvorkin M, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8. Epub 2020 Dec 4.
- GUS** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> (dostęp 28.09.2020 r.).
- GUS demografia** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Rocznik Demograficzny 2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html> (dostęp 09.09.2020 r.).
- Healthquest 2017** HealthQuest. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie dziś i jutro. Warszawa, marzec 2017.
- Imfinzi ChPL** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Imfinzi. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 25.09.2020 r.).
- Infarma 2014** Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.
- Interna Medycyna** Jassem J, Wysocki MW. Pierwotne nowotwory płuc. *Interna Medycyna Praktyczna*, akt. 2020. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. (dostęp 26.09.2020).

Praktyczna 2020

- Karam 2015** Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(1):51-54.
- Kosmidis 1994** Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. *Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. Semin Oncol* 1994; 21(3 Suppl 6):23-30.
- Krawczyk 2021** Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, i in. Immunoterapia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca – stanowisko ekspertów. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/> (dostęp 25.09.2020 r.).
- KRN 2019** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Warszawa 2019. Wersja 2, aktualizacja 14.04.2020.
- Lattuca-Truc 2019** Lattuca-Truc M, Timsit J-F, Levra MG, et al. Trends in response rate and survival in small-cell lung cancer patients between 1997 and 2017. *Lung Cancer*. 2019 May;131:122-127. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.028. Epub 2019 Mar 27.
- Leduc 2017** Leduc C, et al. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. *European Respiratory Journal* 2017;49(3):1601721.
- Leppert 2010** Leppert W. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną stacjonarną i domową. *Med. Paliat.* 2010; 1: 25-34.
- MPZ** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia.
- MPZ 2020** Mapy Potrzeb zdrowotnych 2020. <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363> (dostęp 25.09.2020 r.).
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 2.2021 – January 11, 2021.
- NHS Scotland 2005** Cancer In Scotland Radiotherapy Activity Planning For Scotland 2011-2015.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. Published: 28 March 2019. NICE clinical guideline 122. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> (dostęp 28.09.2020 r.).
- NICE NLCA** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Treatment for lung cancer. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/into-practice/measuring-the-use-of-nice-guidance/impact-of-our-guidance/niceimpact-lung-cancer/ch4-treatment-for-lung-cancer> (dostęp 28.09.2020 r.).
- NLCA 2020** Royal College of Physicians. National Lung Cancer Audit Annual report 2020 (for the audit period 2018). Published August 2020. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/national-lung-cancer-audit> (dostęp 28.09.2020 r.).
- Nosaki 2018** Nosaki K, Seto T, Shimokawa M, Takahashi T, Yamamoto N. Is prophylactic cranial irradiation (PCI) needed in patients with extensive-stage small cell lung cancer showing complete response to first-line chemotherapy? *Radiother Oncol* 2018; 127: 344-48.

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (dostęp 22.02.2021 r.).
- Okamoto 2007** Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97(2):162-169.
- Osoba 1998** Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores, *J Clin Oncol.* 1998;16:139-144.
- Paz-Ares 2019 LBA89** Paz-Ares L, Goldman JW, et al. PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN. *Annals of oncology* 2019;30:v928-9:LBA89.
- Pierret 2020** Pierret T, Toffart A-C, Levra MG, et al. Advances and Therapeutic Perspectives in Extended-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 Nov 1;12(11):3224. doi: 10.3390/cancers12113224.
- PGRP 2007** Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K, i in. Drobnokomórkowy rak płuca – zalecenia diagnostyczno- -terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3: 1-7.
- PTOK 2019** Krzakowski M, Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (dostęp 16.07.2019 r.).
- RDTL Tecentriq** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca - choroba rozległa (ICD10: C34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.20.2020 .
- Roth 1992** Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):282-91. doi: 10.1200/JCO.1992.10.2.282.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- Rudin 2017** Rudin, C., et al., *Journal of Clinical Oncology*; Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study; 2017.
- Saltos 2020** Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the Biology, Management, and Treatment of Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Front Oncol.* 2020 Jul 16;10:1074. doi: 10.3389/fonc.2020.01074. eCollection 2020.

- Shao 2019** Shao C, He J, Kachroo S, Jin F. Chemotherapy treatments, costs of care, and survival for patients diagnosed with small cell lung cancer: A SEER-Medicare study. *Cancer Med.* 2019 Dec;8(18):7613-7622. doi: 10.1002/cam4.2626. Epub 2019 Oct 31.
- Skarlos 1994** Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidis P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative On-cology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5(7):601-607.
- Slotman 2007** Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-72.
- Soriano 2019** Soriano LC, Zong J, García Rodríguez LA. Feasibility and validity of The Health Improvement Network database of primary care electronic health records to identify and characterise patients with small cell lung cancer in the United Kingdom. *BMC Cancer.* 2019 Jan 21;19(1):91. doi: 10.1186/s12885-019-5305-1.
- Spira 2004** Spira A., Ettinger D.S. Multidisciplinary management of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 379-392.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Takahashi 2017** Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 663-71.
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac_pl.pdf (dostęp 05.10.2020 r.).
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wang 2017** Wang S, Tang J, Sun T, et al. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. *Sci Rep.* 2017 May 2;7(1):1339. doi: 10.1038/s41598-017-01571-0.
- WHO-UMC** WHO Uppsala Monitoring Centre. <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp 05.10.2020 r.).
- Zlecenie nr 31/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Tecentriq, Atezolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05902768001167.
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6582-31-2020-zlc> (dostęp 06.10.2020 r.).
- ZUS** Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa w I-IV kw. 2014 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> (dostęp 18.05.2018 r.).