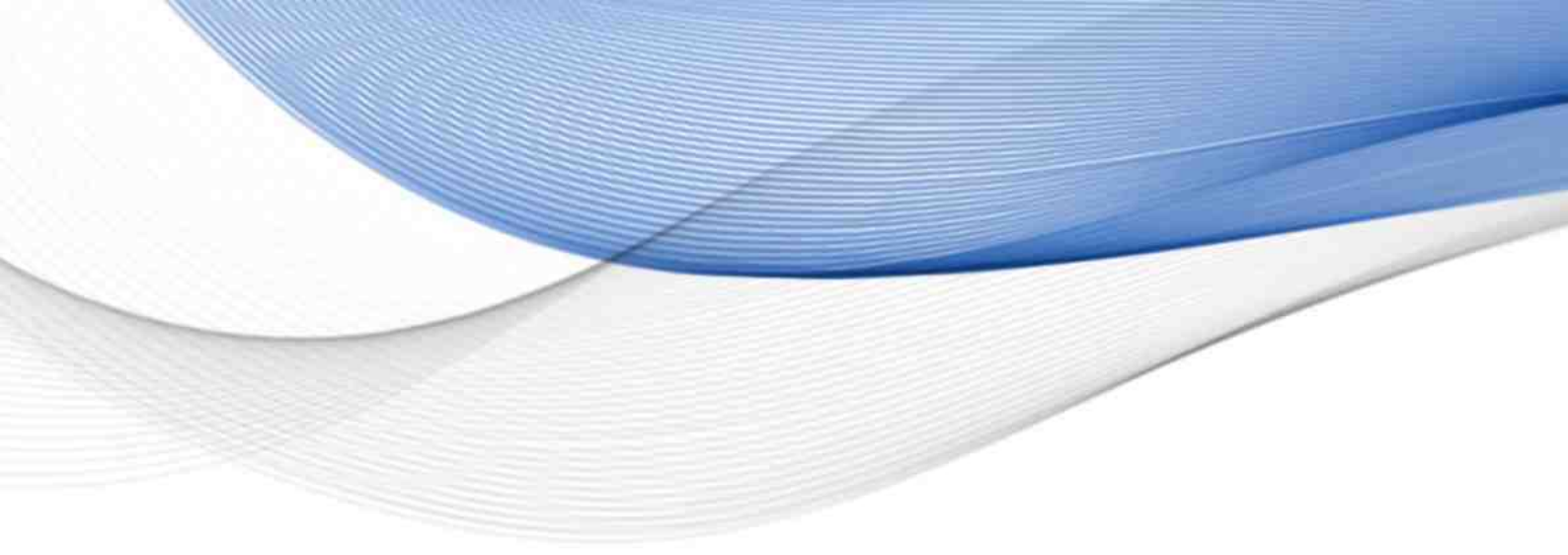




Serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Wkład pracy

[Redacted]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[Redacted]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych; synteza jakościowa i ilościowa;

[Redacted]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[Redacted]: koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Diuna, wejście B, piętro 4
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa
Tel: +48 22 577 29 12
Tel: +48 695 844 605

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	16
2 Cel analizy.....	17
3 Metodyka	18
3.1 Strategia wyszukiwania badań	18
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	19
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	20
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	20
3.5 Metody syntezy danych.....	21
3.6 Metody porównania pośredniego.....	22
4 Wyniki	23
4.1 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	25
4.1.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	25
4.2 Heterogeniczność badań	35
4.3 Analiza skuteczności	39
4.3.1 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie	39
4.3.2 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z komparatorami - porównanie pośrednie	52
4.4 Analiza bezpieczeństwa	59
4.4.1 Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią - porównanie bezpośrednie	59
4.4.2 Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z komparatorami - porównanie pośrednie.....	76
4.5 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	82
4.5.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	82
4.5.2 Analiza skuteczności	88
4.5.3 Analiza bezpieczeństwa	98
4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	105
4.6.1 Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> , EMA)	105
4.6.2 Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> , FDA)	111
4.6.3 Baza <i>Vigibase</i>	112
4.6.4 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) 112	
5 Ograniczenia.....	113
5.1 Badania pierwotne	113

5.2	Badania wtórne	115
6	Dyskusja	117
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	117
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	120
6.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie	120
6.2.2	Skuteczność i bezpieczeństwo serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z komparatorami - porównanie pośrednie.....	122
6.3	Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych.....	124
7	Wnioski.....	129
8	Aneks	131
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych serplulimabu	131
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów.....	133
8.3	Przegląd systematyczny badań klinicznych dla komparatorów w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca	139
8.3.1	Metodyka.....	139
8.3.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	139
8.3.3	Skuteczność komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią.....	160
8.4	Kryteria Cook'a	173
8.5	Skala AMSTAR.....	173
8.5.1	Wyniki oceny	174
8.6	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	176
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią.....	178
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią 178	
8.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dla komparatorów.....	181
8.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dla komparatorów	182
8.11	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	187
8.12	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	187
8.13	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	190
8.13.1	Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów łitych RECIST 1.1.....	190
8.13.2	Skala sprawności ECOG	191
8.13.3	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	192
8.13.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13	194
8.14	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	195
	Spis rycin	196
	Spis tabel	197
	Bibliografia	203

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ES-SCLC	Drobnokomórkowy rak płuca w rozległym stadium zaawansowania (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
irAE	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>immune-related adverse events</i>)
IRRC	Niezależna komisja ds. przeglądu radiologicznego (ang. <i>Independent Radiology Review Committee</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
n.d.	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
Non-CR	Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>non-complete response</i>)
Non-PD	Brak progresji choroby (ang. <i>non-progressive disease</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PD-L1	Ligand programowanej śmierci komórek 1 (ang. <i>programmed cell death ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRO	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QLQ-C30	ang. <i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
QLQ-LC13	ang. <i>Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13</i>
RCT	Badanie randomizowane
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWE	Badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. <i>real world evidence</i>)

SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SOR	Stabilność odpowiedzi (ang. <i>stability of response</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
VALG	ang. <i>Veterans Administration Lung Study Group</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak płuca (ICD-10: C34) obejmuje łącznie raka tchawicy, oskrzeli i mięszu płucnego pęcherzyków płucnych. To nowotwór złośliwy wykształcający się z komórek wyścielających drogi oddechowe a jego miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki związane z pęcherzykami płucnymi. Najczęstszą przyczyną prowadzącą do rozwoju raka płuca jest palenie tytoniu, odpowiadające za około 90% przypadków zachorowań. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem, z większością przypadków występujących po 50. roku życia (96% u mężczyzn i 95% u kobiet), z około 50% przypadków rejestrowanych po 65. roku życia. Z uwagi na odmienną postać morfologiczną i cechy histologiczne, pierwotne nowotwory płuca dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuca oraz drobnokomórkowego raka płuca, stanowiącego od 13% do 17% wszystkich zdiagnozowanych przypadków. Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się szybką proliferacją, agresywnym wzrostem i wczesnym rozwojem rozległych przerzutów. Drobnokomórkowy rak płuca w rozległym stadium zaawansowania (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) stanowi około dwóch trzecich wszystkich przypadków drobnokomórkowego raka płuca.

W 2022 roku na całym świecie zdiagnozowano 2,5 miliona przypadków raka płuca, co przyczyniło się do 1,8 miliona zgonów. W Polsce rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i główną przyczyną zgonów. Polska ma wyższe wskaźniki zapadalności (37/100 000), chorobowości (40/100 000) i śmiertelności (39/100 000) w porównaniu do średnich dla Europy i świata. Uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych. W przypadku pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium rokowanie jest wyjątkowo złe. Całkowity wskaźnik pięcioletniego przeżycia w przypadku drobnokomórkowego raka płuca wynosi mniej niż 7%. Co istotne, większość pacjentów nawraca w ciągu 6 miesięcy od zakończenia początkowego leczenia, a mediana całkowitego przeżycia wynosi około 10 miesięcy.

Wśród metod leczenia pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płuca wyróżnia się: leczenie radykalne, które daje szansę na całkowite wyleczenie, leczenie o założeniu paliatywnym, mające na celu wydłużenie przeżycia pacjentów, ale bez szansy na całkowite wyleczenie oraz leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia chorego i zminimalizowanie ciężkości i uporczywości objawów. Sposób leczenia drobnokomórkowego raka płuca przez ponad trzy dekady opierał się na stosowaniu w pierwszej linii leczenia etopozydu w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną. Poza Japonią, obecnym standardowym leczeniem w leczeniu drugiej linii jest topotekan, który wiąże się jednak ze słabymi wynikami, podkreślając tym samym znaczącą niezaspokojoną potrzebę ulepszenia schematu terapeutycznego pierwszego rzutu. Immunoterapia ukierunkowana na szlak programowanej śmierci komórek 1 (PD-1, znany również jako PDCD1) i ligand programowanej śmierci komórek 1 (PD-L1, ang. *programmed cell death ligand 1*), znany również jako CD274, wykazała aktywność kliniczną u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca o rozległym stadium zaawansowania, w tym jako leczenie pierwszego rzutu.

Substancją czynną leku Hetronify® jest serplulimab - przeciwnowotworowe przeciwciało monoklonalne. Mechanizm działania opiera się na blokowaniu wiązania PD-1 do PD-L1 i PD-L2, potęgując odpowiedź komórek T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa serplulimabu (Hetronify®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Ocenę wiarygodności randomizowanego badania klinicznego włączonego do przeglądu przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium - ASTRUM-005. Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów: atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + etopozyd) i durwalumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd) przeprowadzono odrębnie. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne dotyczące porównania atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133, NCT02763579),
- 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne dotyczące porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią (CASPIAN, NCT03043872).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami tj. atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią, wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). Biorąc pod uwagę aktualną sytuacją refundacyjną oraz wskazanie rejestracyjne wnioskowanej interwencji, porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Badania ASTRUM-005 oraz IMPower133, włączone do zasadniczej części analizy, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich lub w większości ocenianych domen. Były to randomizowane badania kliniczne podwójnie zaślepiene. Randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny serplulimabu + CHT (ASTRUM-005) charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach, oprócz selektywnego raportowania, ponieważ w głównej publikacji do badania nie podano wyników dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. W badaniu dla atezolizumabu + CHT, ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane oceniono na niskie we wszystkich domenach. Badanie dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią, będącego drugim komparatorem, miało charakter otwarty i z tego względu ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ASTRUM-005 było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), jakość życia i profil bezpieczeństwa. Jakość życia pacjentów została oceniona za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo

specyficznego modułu dla pacjentów z nowotworem płuca - *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (EORTC QLQ-LC13).

W ramach szeregu przeprowadzanych porównań pośrednich leczenia skojarzonego serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami oceniano następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST, wersja 1.1.

Bezpieczeństwo w badaniu ASTRUM-005 oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, do którego zostali przypisani. Bezpieczeństwo leczenia atezolizumabem i durwalumabem, w skojarzeniu z chemioterapią, będących komparatorami, również oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja *as-treated*). W ramach porównań pośrednich bezpieczeństwo porównywano w zakresie następujących punktów końcowych: zaistniałe w trakcie leczenia zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) o dowolnym lub ≥ 3 . stopniu nasilenia, związane z leczeniem zdarzenia niepożądane o dowolnym lub ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o dowolnym lub ≥ 3 . stopniu nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych - porównanie bezpośrednie

Badanie ASTRUM-005 to randomizowane, podwójnie zaślepiene, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie III fazy, w którym oceniano czy eksperymentalne połączenie serplulimabu w postaci iniekcji (Hetronifly®) z chemioterapią jest bardziej skuteczne niż podawanie chemioterapii w leczeniu wcześniej nieleczzonego systemowo drobnokomórkowego raka płuca w rozsiałym stadium. Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów, którzy ukończyli 18. rok życia i mieli zdiagnozowany drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozsiania, potwierdzony histologicznie lub cytologicznie oraz nie otrzymali wcześniej terapii systemowej. W fazie randomizacji, 585 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej serplulimab w dawce 4,5 mg/kg lub placebo w postaci wlewów dożylnych co 3 tygodnie aż do progresji choroby, zgonu, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub innych przyczyn określonych w protokole badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali 100 mg/m² etopozydzu w dniach 1., 2. i 3. oraz karboplatynę w obszarze pod krzywą stężenia leku w surowicy wynoszącą 5 mg/ml/min (do 750 mg) w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle w postaci wlewów dożylnych.

Dla ułatwienia grupę pacjentów stosujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie nazywano „pacjentami stosującymi serplulimab + CHT” a pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z chemioterapią nazywano „pacjentami otrzymującymi CHT”.

Wyniki leczenia serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie względem placebo w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium na podstawie badania klinicznego ASTRUM-005, wykazały, że:

- **mediana przeżycia całkowitego (OS)** była istotnie statystycznie dłuższa w grupie pacjentów leczonych serplulimabem + CHT niż w grupie pacjentów otrzymujących CHT, co wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 37% podczas 12,3 miesięcy obserwacji (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,82; p<0,001; mediana OS: 15,4 miesiąca vs. 10,9 miesiąca); podczas 19,7 miesięcy obserwacji, co wiąże się z **ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 38%** (HR=0,62; 95% CI: 0,50; 0,76; p<0,001; mediana OS: 15,8 miesiąca vs 11,1 miesiąca) i podczas 31,6 miesięcy obserwacji, co wiąże się **ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 39%** (HR=0,61; 95% CI: 0,50; 0,74; p<0,001; mediana OS: 15,8 miesiąca vs. >11,1 miesiąca),

- współczynnik 12-miesięcznego, 24-miesięcznego i 36-miesięcznego OS był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu z pacjentami stosującymi CHT (odpowiednio 62,5% vs. 45,6%; 31,7% vs. 18,7%; 24,6% vs. 9,8%),
- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) była istotnie statystycznie dłuższa w grupie pacjentów leczonych serplulimabem + CHT niż w grupie pacjentów otrzymujących CHT podczas 12,3 miesięcy obserwacji, co wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu o 52% (HR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,59; mediana PFS: 5,7 miesiąca vs. 4,3 miesiąca); podczas 19,7 miesięcy obserwacji, co wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu o 53% (HR=0,47; 95% CI: 0,38; 0,58; p<0,001; mediana PFS: 5,8 miesiąca vs 4,3 miesiąca),
- współczynnik 12-miesięcznego i 24-miesięcznego PFS był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu z pacjentami stosującymi CHT (odpowiednio 27,7% vs. 6,9%; 12,4% vs. 2,9%),
- obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 80,2% pacjentów (95% CI: 75,9; 84,1) w grupie serplulimabu + CHT i u 70,4% pacjentów (95% CI: 63,5; 76,7) w grupie pacjentów przyjmujących CHT podczas 12,3 miesięcy obserwacji oraz u 68,9% pacjentów (95% CI: 64,0; 73,5) w grupie serplulimabu + CHT i u 58,7% pacjentów (95% CI: 51,4; 65,6) w grupie CHT podczas 19,7 miesięcy obserwacji,
- mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa w przypadku pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT niż w grupie pacjentów otrzymujących CHT (5,6 miesięcy vs. 3,2 miesiąca podczas 12,3 miesięcy obserwacji oraz 6,5 miesiąca vs. 4,2 miesiąca, podczas 19,7 miesięcy obserwacji),
- wystąpiła wyraźna i trwała poprawa w domenie objawowej „ból w innych częściach ciała” pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących CHT (różnica w zmianie LSM <26,37; 95% CI: 21,59; 21,15; p=0,0170),
- podczas 12,3 miesięcy obserwacji, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłosiło 272 pacjentów (69,9%) w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu do 110 pacjentów (56,1%) w grupie otrzymującej CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia wystąpiły u 129 pacjentów (33,2%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 54 pacjentami (27,6%) w grupie przyjmującej CHT. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia była zmniejszona liczba neutrofili (14,1% w grupie serplulimabu + CHT vs 13,8% w grupie otrzymującej CHT), zmniejszona liczba białych krwinek (8,5% vs 8,7%), zmniejszona liczba płytek krwi (6,2% vs 8,2%) i anemia (5,4% vs 5,6%). Leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu do samej CHT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,25; 95%CI: 1,08; 1,43; p=0,002), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym (RR=2,02; 95% CI: 1,46; 2,78; p=0,000) i 1. i 2. stopniu nasilenia (RR=2,16; 95% CI: 1,45; 3,22; p=0,000),
- podczas 19,7 miesięcy obserwacji, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszano u 273 (70,2%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 113 (57,7%) w grupie CHT, podczas gdy te o ≥3. stopniu nasilenia zgłaszano odpowiednio u 133 (34,2%) i 57 (29,1%) pacjentów. W obu grupach terapeutycznych zdarzenia te były głównie związane z toksycznością hematologiczną, taką jak zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość i neutropenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły odpowiednio u 71 (18,3%) i 28 (14,3%) pacjentów. Leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu do standardowej CHT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR=1,22; 95%CI: 1,06; 1,40; p=0,004), niedoczynności (RR=6,05; 9% CI: 2,47; 15,81; p=0,000) i nadczynności tarczycy (RR=3,78; 95% CI: 1,64; 8,70; p=0,002) oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,95; 95% CI: 1,43; 2,66; p=0,000).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych - porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią (serplulimab + CHT) w porównaniu do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (atezolizumab + CHT) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania wiązało się z:

- **brakiem istotnej różnicy w zakresie wydłużenia mediany przeżycia całkowitego** dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,90; 95% CI: 0,62; 1,30), dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,82; 95% CI: 0,60; 1,11) oraz dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 31,6 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,80; 95% CI: 0,59; 1,09). Należy zauważyć, że oszacowane wartości HR wskazywały na nieosiągającą istotności statystycznej przewagę serplulimabu + CHT,
- **istotnym statystycznie wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby** przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,85) oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,61; 95% CI: 0,45; 0,82),
- **istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie**, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (RR=1,21; 95% CI: 1,01; 1,46) oraz 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (RR=1,24; 95% CI: 1,01; 1,53),
- **istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy wykazali częściową odpowiedź na leczenie oraz mniejszym odsetkiem pacjentów, którzy doświadczyli postępu choroby** przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT oraz 13,9 dla atezolizumabu + CHT (odpowiednio RR=1,24; 95% CI: 1,03; 1,50 oraz RR=0,26; 95% CI: 0,09; 0,77),
- **brakiem istotnej różnicy w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą** (HR=3,76; 95% CI: 0,19; 73,26) oraz **stabilizację choroby** (HR=0,68; 95% CI: 0,40; 1,18) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT,
- **większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia** dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (RR=1,20; 95% CI: 1,03; 1,40),
- **brakiem różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia** dla mediany okresu obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT, zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu.

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią (serplulimab + CHT) w porównaniu do leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (durwalumab + CHT) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania wiązało się z:

- **brakiem istotnych różnic w zakresie wydłużenia mediany przeżycia całkowitego** dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,86; 95% CI: 0,62; 1,21), dla mediany 19,7 miesiąca obserwacji dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,83; 95% CI: 0,62; 1,10) oraz

dla mediany 31,6 miesiąca obserwacji dla serplulimabu + CHT i 39,5 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,86; 95% CI: 0,66; 1,12). Należy zauważyć, że oszacowane wartości HR wskazywały na nie osiagającą istotności statystycznej przewagę serplulimabu + CHT,

- **istotnym statystycznie wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby** przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,82) oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,59; 95% CI: 0,44; 0,78),
- **brakiem istotnych różnic w odsetku pacjentów wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie** przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 oraz 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (odpowiednio RR=0,97; 95% CI: 0,82; 1,14 oraz RR=0,97; 95% CI: 0,83; 1,15),
- **brakiem istotnej różnicy w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, stabilizację choroby i postęp choroby** pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi,
- **większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia** dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=1,21; 95% CI: 1,05; 1,39), **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia** (RR=1,26; 95% CI: 1,09; 1,47) oraz **zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia**, zarówno dla porównania okresu obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=0,27; 95% CI: 0,12; 0,62), jak i 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=0,26; 95% CI: 0,11; 0,59) oraz **zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia** dla porównania mediany okresu obserwacji 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=0,12; 0,01; 0,98),
- **brakiem różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zgonu** pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria kwalifikacji: Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Zhu 2023, Wang 2023, Li 2023 oraz Du 2023. Wszystkie zakwalifikowane przeglądy systematyczne obejmowały populację pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania. Dodatkowo, w przeglądzie Gong 2024 uwzględniono badanie oceniające populację z DRP o ograniczonym stadium zaawansowania (n=1), populację z nawrotowym DRP (n=2) i populację z DRP, bez wyróżnienia stadium zaawansowania (n=1). Każdy z przeglądów systematycznych obejmował jakościową i ilościową syntezę wyników (metaanalizy proste lub sieciowe). Zgodnie z przyjętymi w niniejszej analizie komparatorami, w niniejszej analizie uwzględnione jedynie ogólną ocenę chemioimmunoterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz porównanie serplulimabu względem atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Zakwalifikowane do analizy przeglądy obejmowały od 6 badań RCT (Do 2023, Li 2023, Wang 2023) do 16 (Gong 2024) czy 17 badań (Kang 2024). Przeglądem z największą ilością włączonych do oceny badań był przegląd Kang 2024, w którym uwzględniono zarówno badania randomizowane (n=9), jak i obserwacyjne (n=8) przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE). Liczba pacjentów włączonych do poszczególnych przeglądów wahała się od 2 600 (Li 2023) do 5 989 (Gong 2024). W ramach oceny skuteczności w badaniach oceniano przeżycie całkowite (OS), przeżycie

wolne od progresji choroby (PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), stabilność odpowiedzi (SOR), czas trwania odpowiedzi (DOR). Ocena bezpieczeństwa obejmowała następujące punkty końcowe: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub wyższym stopniu nasilenia, o 3. i 4. stopniu nasilenia, o 3.-5. stopniu nasilenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), w tym prowadzące do przerwania leczenia i zgonu oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE). Większość (n=6/7) z zakwalifikowanych do analizy przeglądów charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR. W przypadku pozostałego badania jakość oceniano na wysoką wg skali AMSTAR.

Wyniki przedstawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego, oddzielnie dla porównania ogólnego immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz dla porównania serplulimabu z atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Dla ułatwienia postępowano się skrótem „+ CHT” w odniesieniu do skojarzenia z chemioterapią.

Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs chemioterapia

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach zakwalifikowanych do analizy badań wtórnych wskazywały na:

- **istotną statystycznie przewagę serplulimabu + CHT** względem CHT w zakresie:
 - przeżycia całkowitego (OS): 7/7 PS z metaanalizą, w tym jedna ocena pochodząca z porównania dowolnej immunochemioterapii z chemioterapią i jedna pochodząca z badań RWE,
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 6/7 PS z metaanalizą, w tym jedna ocena pochodząca z porównania dowolnej immunochemioterapii z chemioterapią i jedna pochodząca z badań RWE,
 - wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR): 4/4 PS z metaanalizą w tym jedna ocena pochodząca z porównania dowolnej immunochemioterapii z chemioterapią i jedna pochodząca z badań RWE,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o 3. i większym stopniu nasilenia: 1/2 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami,
- **brak istotnej statystycznie przewagi serplulimabu + CHT** względem CHT w zakresie:
 - czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 5/5 PS z metaanalizami, w tym w tym jedna ocena pochodząca z porównania dowolnej immunochemioterapii z chemioterapią i jedna pochodząca z badań RWE,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia, prowadzących do przerwania leczenia i prowadzących do śmierci: 1/1 PS z metaanalizami dla obu porównań,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o 3. i większym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami.

Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach zakwalifikowanych do analizy badań wtórnych wskazały na:

- **istotną statystycznie przewagę serplulimabu + CHT** względem atezolizumabu + CHT w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 6/7 PS z metaanalizą,
 - wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR): 4/4 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 1/2 PS z metaanalizami,
- **brak istotnej statystycznie przewagi serplulimabu + CHT** względem atezolizumabu + CHT w zakresie:
 - przeżycia całkowitego (OS): 7/7 PS z metaanalizą,
 - czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 5/5 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym i 3. lub większym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizą dla obu porównań.

Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach zakwalifikowanych do analizy badań wtórnych wskazały na:

- **istotną statystycznie przewagę serplulimabu + CHT** względem durwalumabu + CHT w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 6/7 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami,
- **brak istotnej statystycznie przewagi serplulimabu + CHT** względem durwalumabu + CHT w zakresie:
 - przeżycia całkowitego (OS): 7/7 PS z metaanalizą,
 - wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR): 4/4 PS z metaanalizą,
 - czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 5/5 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 2/2 PS z metaanalizami,

- o ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym i o 3. lub większym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizą dla obu porównań.

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w I linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Jak wskazują wyniki badania ASTRUM-005, leczenie serplulimabem + CHT powoduje redukcję ryzyka zgonu o 38% podczas drugiej analizy okresowej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca, a ryzyka zgonu lub progresji choroby o 53%. Pozostałe drugorzędowe wyniki skuteczności, tj. odsetek obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi, a także jakość życia, faworyzowały grupę pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT, co sugeruje, że hamowanie PD-1 w połączeniu z chemioterapią może być korzystne podczas leczenia pierwszego rzutu pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca.

Profil bezpieczeństwa terapii serplulimabem + CHT był zasadniczo możliwy do kontrolowania. Podczas stosowania serplulimabu + CHT odnotowano większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym nadczynności i niedoczynności tarczycy. Serplulimab ze względu na mechanizm działania powodował także większe ryzyko zdarzeń o podłożu immunologicznym o dowolnym oraz 1. i 2. stopniu nasilenia. Leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się jednak istotnie statystycznie względem stosowania standardowej CHT w zakresie ryzyka wystąpienia zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu zaawansowania, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera wskazują na lepszą skuteczność serplulimabu + CHT z przyjętymi w analizie komparatorami tj. atezolizumabem i durwalumabem + CHT w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania. Porównanie pośrednie wykazało istotną przewagę leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia atezolizumabem i durwalumabem + CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby przy medianie okresu obserwacji około 1 i 2,5 roku oraz odsetka pacjentów wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie w przypadku porównania z atezolizumabem + CHT. Co więcej, porównanie pośrednie wykazało przewagę odpowiedzi częściowej oraz zmniejszenie postępu choroby podczas leczenia serplulimabem + CHT w porównaniu do leczenia atezolizumabem + CHT. Leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia atezolizumabem ani durwalumabem + CHT w zakresie przeżycia całkowitego dla każdej z analizowanych median okresu obserwacji. Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa terapii serplulimabu + CHT z atezolizumabem i durwalumabem + CHT wykazało większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia podczas leczenia serplulimabem + CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Z kolei porównanie pośrednie z durwalumabem + CHT wykazało większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji około 1 roku, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym oraz o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Wyniki metaanaliz przeprowadzanych w ramach włączonych przeglądów systematycznych w zakresie skuteczności leczenia wskazały na przewagę serplulimabu + CHT względem standardowej CHT w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) a także na równość obu terapii pod względem czasu trwania (DOR) i stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR). W zakresie oceny bezpieczeństwa, serplulimab + CHT nie wykazywał zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym i 3. lub większym stopniu nasilenia i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o

dowolnym stopniu nasilenia. Wykazano statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT względem atezolizumabu + CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) a także na równość obu terapii pod względem przeżycia całkowitego (OS), czasu trwania (DOR) i stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR). Wykazano także statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT względem durwalumabu + CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) a w zakresie oceny bezpieczeństwa, pod kątem zmniejszonego ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia.

Pomimo dostępnych opcji leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na wdrożenie dodatkowej opcji terapeutycznej w pierwszej linii leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo. Z uwagi na opóźnienie w uzyskaniu diagnozy, agresywny przebieg choroby, szybki rozwój oporności na leczenie chemioterapią, zdarzenia niepożądane chemioterapii opartej na związkach platyny i niskie wskaźniki 5-letniego przeżycia istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba medyczna uzyskania dostępu do leczenia istotnie wydłużającego przeżycie, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zoptymalizowanie pierwszej linii leczenia przez wprowadzenie skuteczniejszego, nowoczesnego leczenia, zwłaszcza wśród pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania, pozwoliłoby na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich - obecnie umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i> , ES-SCLC).
Interwencja (I)	Serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie, stosowane zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)
Komparator (C)	<u>Zgodnie z badaniem klinicznym ASTRUM-005 i refundacją w ramach Katalogu Chemioterapii:</u> - chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie. <u>Zgodnie z zapisami w ramach programu lekowego B.6:</u> - atezolizumab (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji), - durwalumab (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji).
Efekty zdrowotne (O)	<u>Skuteczność:</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), - przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), - wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DoR). <u>Bezpieczeństwo:</u> - raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	- randomizowane badania kliniczne, - przeglądy systematyczne - w ocenie skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne (kontrolowane).

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), przeprowadzonego zgodnie ze schematem PICOS.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium.

- Medline (PubMed): do 28.04.2025 r.,
- EMBASE (Embase.com): do 28.04.2025 r.,
- Cochrane Library: do 28.04.2025 r.,

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOWANO] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOWANO]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANO]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [REDAKTOWANO].

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.4), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i> , ES-SCLC).	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie, stosowane zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	<u>Zgodnie z badaniem klinicznym ASTRUM-005 i refundacją w ramach Katalogu Chemioterapii:</u> - chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie. <u>Zgodnie z zapisami w ramach programu lekowego B.6:</u> - atezolizumab (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji), - durwalumab (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji).	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> - przeżycie całkowite, - przeżycie wolne od progresji, - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, - czas trwania odpowiedzi, - jakość życia. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> - raportowane w badaniu działania niepożądane	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<u>Opracowania pierwotne:</u> - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, - badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, - badania obserwacyjne,	- badania <i>in vitro</i>, - badania na zwierzętach, - opisy przypadków, - serie przypadków dotyczące <10 pacjentów,

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- analizy <i>post hoc</i> oraz abstrakty i plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych i nowych danych do publikacji pełnotekstowych. <u>Badania efektywności praktycznej:</u> - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. <u>Opracowania wtórne:</u> - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.	artykuły przeglądowe i poglądowe.
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.	- raporty badań klinicznych, - listy do redakcji.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOWANE] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOWANE] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.5). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi

11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.6) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku.

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR), wraz z 95% przedziałem ufności. W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych.

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 365.

3.6 Metody porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy. Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (1997), która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego i ilorazu szans (Bucher 1997). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie z atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) oraz profil bezpieczeństwa.

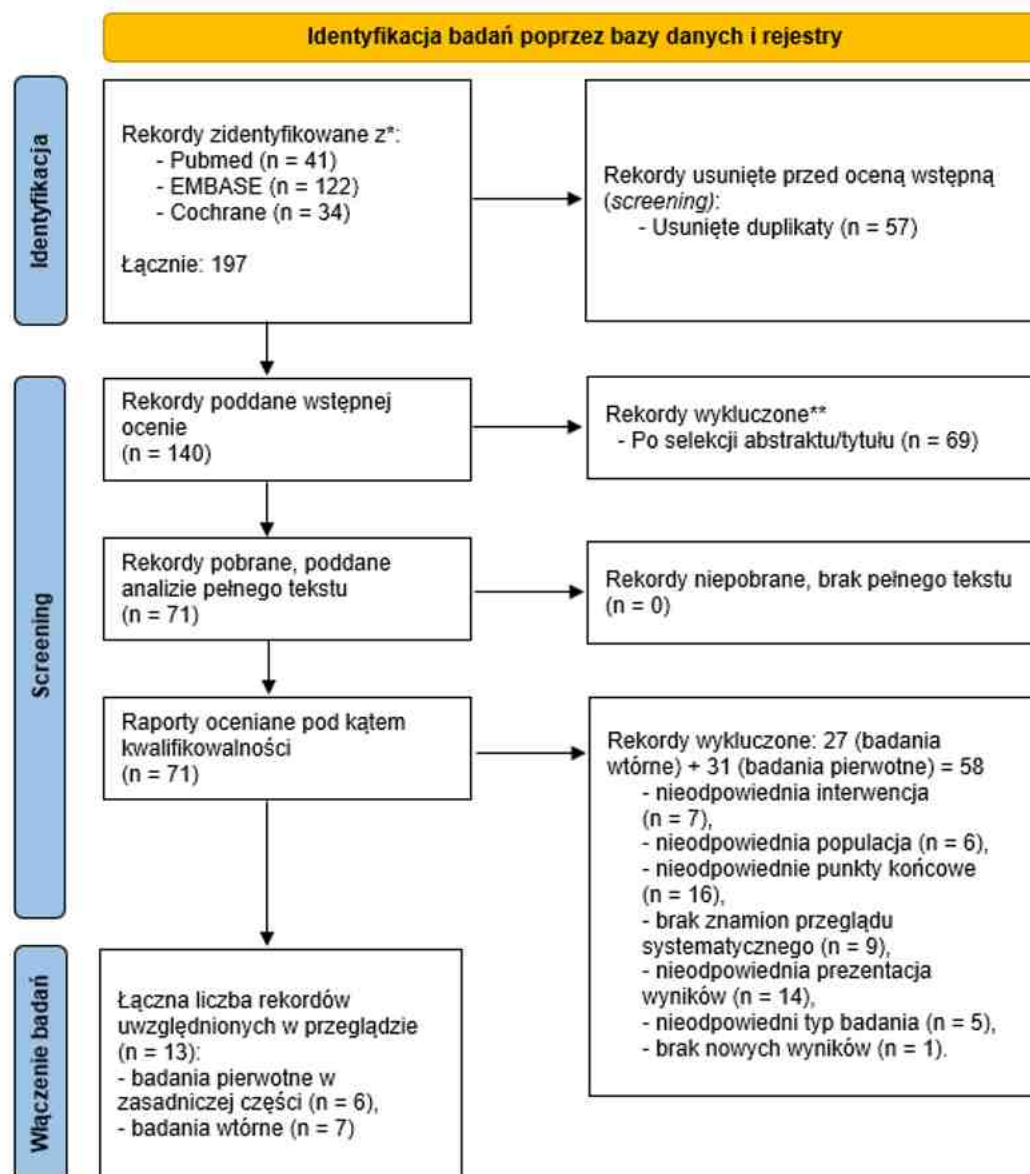
4 Wyniki

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dla serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTED].

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



*Rozważ, jeśli to możliwe, podanie liczby rekordów zidentyfikowanych z każdej przeszukanej bazy danych lub rejestru (zamiast całkowitej liczby we wszystkich bazach danych/rejestrach).

**Jeśli użyto narzędzi automatyzacji, wskaż, ile rekordów zostało wykluczonych przez człowieka, a ile przez narzędzia automatyzacji.

4.1 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 28.04.2025 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium: ASTRUM-005 (NCT04063163).

Badanie ASTRUM-005 zostało opisane w pełnotekstowej publikacji głównej (Cheng 2022) wraz z suplementem (Cheng 2022 suplement) i protokołem do badania (Cheng 2022 protokół), w abstrakcie konferencyjnym Cheng 2024 i Cheng 2022a oraz w rejestrze badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063163>). Wyników przedstawionych w pozostałych zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych nie opisano w niniejszej analizie ze względu na nieodpowiednią populację, nieodpowiednie punkty końcowe czy datę publikacji abstraktu przed publikacją wyników badania głównego w formie pełnotekstowej publikacji, przez co nie zawierały nowych i istotnych danych a jedynie powielały wyniki badania głównego.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów: atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + etopozyd) i durwalumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd) przeprowadzono odrębnie. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne dotyczące porównania atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133, NCT02763579),
- 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne dotyczące porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią (CASPIAN, NCT03043872).

Szczegółowy opis metodologii i wyników przeglądu badań pierwotnych komparatorów przedstawiono w aneksie 8.3.

4.1.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: ASTRUM-005 (NCT04063163), opisane w pełnotekstowej publikacji głównej (Cheng 2022) wraz z suplementem (Cheng 2022 suplement) i protokołem do badania (Cheng 2022 protokół), w abstrakcie konferencyjnym Cheng 2024 i Cheng 2022a oraz w rejestrze badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063163>).

Badanie ASTRUM-005 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie III fazy, w którym oceniano czy eksperymentalne połączenie serplulimabu podawanego w iniekcji (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie jest bardziej skuteczne niż podawanie placebo w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego.

Badanie zostało przeprowadzone na pacjentach w wieku co najmniej 18 lat, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej. Pacjenci musieli mieć co najmniej jedną mierzalną zmianę ocenioną przy użyciu *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST, wersja 1.1.), wynik stanu sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale* wynoszący 0 lub 1, odpowiednią funkcję narządów i oczekiwaną długość życia wynoszącą 12 tygodni lub dłużej. Kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały mieszane stadium drobnokomórkowego raka płuca, aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i choroby autoimmunologiczne. Do badania włączono pacjentów z bezobjawowymi i stabilnymi przerzutami do mózgu (pacjentów uznawano za mających stabilne przerzuty do mózgu, jeśli nie było dowodów na nowe lub powiększające się przerzuty przez ≥ 2 miesiące, co potwierdzono dwoma badaniami radiologicznymi wykonanymi w odstępie co najmniej 4 tygodni po leczeniu i jeśli pacjenci zaprzestali stosowania sterydów 3 dni przed podaniem badanej interwencji).

W fazie randomizacji 585 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią (n=389 pacjentów) lub grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią (n=196 pacjentów). Pacjenci otrzymywali serplulimab w dawce 4,5 mg/kg masy ciała lub placebo w postaci wlewów dożylnych co 3 tygodnie aż do progresji choroby, zgonu, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub innych przyczyn określonych w protokole badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali 100 mg/m² etopozydu w dniach 1., 2. i 3. oraz karboplatynę w obszarze pod krzywą stężenia leku w surowicy wynoszącą 5 mg/ml/min (do 750 mg) w postaci wlewów dożylnych w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle.

Mediana czasu obserwacji w pierwszej analizie okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku) w publikacji pełnotekstowej do badania ASTRUM-005 (Cheng 2022) wynosiła 12,3 miesiąca (zakres: 0,2-24,8 miesiąca). W abstrakcie konferencyjnym Cheng 2022a podano wyniki dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca. Natomiast w abstrakcie konferencyjnym Cheng 2024 przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz jakości życia podczas trzeciej analizy okresowej (data ocięcia danych: 13 czerwca 2023 roku) dla okresu obserwacji wynoszącego 31,6 miesiąca.

Dla ułatwienia opisywania wyników leczenia, grupę pacjentów otrzymujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na etopozydzie i karboplatynie nazywano grupą „otrzymującą serplulimab + CHT” a grupę pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z chemioterapią nazywano grupą „otrzymującą CHT”.

Charakterystykę badania ASTRUM-005 przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Tab. 4. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
ASTRUM-005 (NCT04063163)	Wieloośrodkowe (ośrodki w Chinach, Gruzji, Polsce, Rosji, Turcji i na Ukrainie)	585, w tym 389 pacjentów w grupie otrzymującej serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią i 196 pacjentów w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią	Mediana czasu obserwacji w pierwszej analizie okresowej to 12,3 miesiąca (zakres: 0,2-24,8 miesiąca), w drugiej analizie okresowej to 19,7 miesiąca i w trzeciej analizie okresowej - 31,6 miesiąca	Dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym, wcześniej nie poddani leczeniu systemowemu	Serplulimab w dawce 4,5 mg/kg w postaci wlewów dożylnych co 3 tygodnie w skojarzeniu z etopozydem w dawce 100 mg/m ² w dniach 1., 2. i 3. oraz karboplatyną w dawce 100 mg/m ² w dniach 1., 2. i 3. oraz karboplatyną w obszarze pod krzywą stężenia leku w surowicy wynoszącą 5 mg/ml/min (do 750 mg) w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle w postaci wlewów dożylnych	Placebo w skojarzeniu z etopozydem w dawce 100 mg/m ² w dniach 1., 2. i 3. oraz karboplatyną w obszarze pod krzywą stężenia leku w surowicy wynoszącą 5 mg/ml/min (do 750 mg) w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle w postaci wlewów dożylnych	Leczenie przeżyło 161/389 pacjentów w grupie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią (146 pacjentów z powodu śmierci i 15 pacjentów z powodu wycofania zgody) oraz 110/196 pacjentów w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią (100 pacjentów z powodu śmierci i 10 z powodu wycofania zgody)	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane, z grupą równoległą, III fazy

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ASTRUM-005 (NCT04063163)	IIA	Opisanie	Tak	<i>Superiority</i>	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: zmodyfikowana ITT ^	Shanghai Henlius Biotech, Inc

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.

^ wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

4.1.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Badanie ASTRUM-005 to poprawnie zaprojektowana próba kliniczna. Randomizacja w stosunku 2:1 została przeprowadzona zgodnie z centralnym schematem randomizacji, wykorzystując interaktywny system internetowy i głosowy z losowo wybranymi rozmiarami bloków 3, 6 lub 9, stratyfikowanymi według poziomu ekspresji PD-L1 (wynik odsetka guza <1%, ≥1% lub niemożliwy do oceny lub dostępny), przerzutów do mózgu (tak lub nie) i wieku (≥65 lat lub <65 lat). Lek i placebo podawane były w identycznej postaci. Zarówno pacjenci, główni badacze oraz personel ośrodka badawczego pozostali zaślepieni na cały okres randomizacji. Badanie ASTRUM-005 to poprawnie zaprojektowane badanie kontrolne z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego ASTRUM-005 przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 6 i Tab. 7.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
ASTRUM-005 (NCT04063163)	Randomizację w stosunku 2:1 przeprowadzono zgodnie z centralnym schematem randomizacji, wykorzystując interaktywny system internetowy i głosowy z losowo wybranymi rozmiarami bloków 3, 6 lub 9, stratyfikowanymi według poziomu ekspresji PD-L1 (wynik odsetka guza <1%, ≥1% lub niemożliwy do oceny lub dostępny), przerzutów do mózgu (tak lub nie) i wieku (≥65 lat lub <65 lat).	Randomizację przeprowadzono zgodnie z centralnym schematem randomizacji przez interaktywny system odpowiedzi sieciowych. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci.	Badanie podwójnie zaślepienie. Pacjenci, główni badacze i personel ośrodka badawczego pozostawali zaślepieni na cały okres trwania badania.	Badanie podwójnie zaślepienie. Pacjenci, główni badacze i personel ośrodka badawczego pozostawali zaślepieni na cały okres trwania badania. Punkty końcowe zostały ocenione zarówno przez niezależną komisję ds. przeglądu radiologicznego, jak i przez badaczy przy użyciu wersji 1.1 RECIST.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Nie podano wyników dla wszystkich raportowanych punktów końcowych	Nie zidentyfikowano

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ASTRUM-005 (NCT04063163)	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie

4.1.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu

Do badania ASTRUM-005 kwalifikowano pacjentów, którzy mieli co najmniej 18 lat, histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego rozległego drobnokomórkowego raka płuca i nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej. Pacjenci musieli mieć co najmniej jedną mierzalną zmianę ocenioną przy użyciu *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST, wersja 1.1.), wynik stanu sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale* wynoszący 0 lub 1, odpowiednią funkcję narządów i oczekiwaną długość życia wynoszącą 12 tygodni lub dłużej.

Kluczowe kryteria wykluczenia obejmowały mieszane stadium drobnokomórkowego raka płuca, aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i choroby autoimmunologiczne. Do badania włączono pacjentów z bezobjawowymi i stabilnymi przerzutami do mózgu (pacjentów uznawano za mających stabilne przerzuty do mózgu, jeśli nie było dowodów na nowe lub powiększające się przerzuty do mózgu przez ≥ 2 miesiące, co potwierdzono dwoma badaniami radiologicznymi wykonanymi w odstępie co najmniej 4 tygodni po leczeniu i jeśli pacjenci zaprzestali stosowania sterydów 3 dni przed podaniem leku badanego).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania ASTRUM-005 zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ASTRUM-005	- wiek co najmniej 18 lat, - rozpoznanie drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiania (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i>, ES-SCLC) na podstawie badania histologicznego lub cytologicznego (zgodnie z systemem klasyfikacji <i>Veterans Administration Lung Study Group</i>), - brak wcześniejszej terapii systemowej w przypadku drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiania, - prawidłowe funkcjonowanie głównych narządów, - konieczność stosowania środków antykonceptyjnych.	- drobnokomórkowy rak płuca w stadium mieszanym, potwierdzony badaniem histologicznym lub cytologicznym, - znana historia ciężkiej alergii na jakiekolwiek przeciwciała monoklonalne, - znana nadwrażliwość na karboplatynę lub etopozyd, - kobiety w ciąży i karmiące piersią, - pacjenci ze stwierdzoną historią nadużywania leków psychotropowych lub uzależnienia od narkotyków, - pacjenci, u których występują inne czynniki mogące skutkować wcześniejszym zakończeniem badania, według oceny badacza.

ES-SCLC - drobnokomórkowy rak płuca w rozsianym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*).

4.1.1.4 Opis populacji

Populację badania ASTRUM-005 stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 63 lata (zakres: od 28 do 76 lat) w grupie przyjmującej serplulimab + CHT oraz 62 lata (zakres: od 31 do 83 lat) w grupie CHT. Mężczyźni stanowili odpowiednio 81,5% i 83,7% populacji. Większość pacjentów była pochodzenia azjatyckiego (67,4% w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT i 70,9% w grupie pacjentów otrzymujących CHT).

Spośród 585 pacjentów włączonych do badania, u 317 (83,5%) i 152 (81,7%) pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej serplulimab + CHT i CHT wykazano ekspresję PD-L1 <1% w tkance nowotworowej. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) odnotowano u 18,3% pacjentów z grupy leczonej serplulimabem + CHT w porównaniu do 16,3% pacjentów z grupy otrzymującej CHT, a ECOG równy 1 miało odpowiednio 81,7% i 83,7% pacjentów. Ponad połowa pacjentów w obu grupach terapeutycznych (53,0% w grupie otrzymującej serplulimab + CHT i 57,7% w grupie otrzymującej CHT) to dawni palacze, z kolei odpowiednio 26,2% i 24,5% pacjentów to aktywni palacze oraz 20,8% i 17,9% pacjentów zadeklarowanych jako osoby nigdy niepalące. Zaledwie 11 pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie z powodu drobnokomórkowego raka płuca o ograniczonym stadium (przerwa bez leczenia ≥6 miesięcy) a jeden pacjent z grupy otrzymującej CHT otrzymał leczenie na raka żołądka (>5 lat temu). Około 25% pacjentów z grupy otrzymującej serplulimab + CHT i 26% pacjentów z grupy otrzymującej CHT wykazało przerzuty do mózgu. Przerzuty do wątroby zidentyfikowano odpowiednio u 12,9% i 14,3%.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania ASTRUM-005 przedstawiono w Tab. 9. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania przedstawiono odpowiednio w Tab. 10.

Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania ASTRUM-005, zakwalifikowanego do analizy.

Charakterystyka grupy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią (n = 389)	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią (n=196)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	63 (28 - 76)	62 (31 - 83)
Wiek <65 lat, n (%)	235 (60,4%)	119 (60,7%)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	317 (81,5%)	164 (83,7%)
Kobiety	72 (18,5%)	32 (16,35)
Rasa ^a , n (%)		
Azjatycka	262 (67,4%)	139 (70,9%)
Biała	127 (32,6%)	57 (29,1%)
Wynik stanu sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ^b , n (%)		
0 (w pełni aktywny)	71 (18,3%)	32 (16,3%)
1 (ograniczony w aktywności fizycznej, ale zdolny do poruszania się)	318 (81,7%)	164 (83,7%)
Historia palenia papierosów, n (%)		
Nigdy niepalący	81 (20,8%)	35 (17,9%)
Aktualny palacz	102 (26,2%)	48 (24,5%)
Dawny palacz	206 (53,0%)	113 (57,7%)
Rozmiar zmian docelowych, mediana (zakres) [mm średnicy]	117,7 (13,8 - 323,7)	120,5 (14,5 - 269,6)
Lokalizacja przerzutów, n (%)		
Mózg	50 (12,9%)	28 (14,3%)
Wątroba	99 (25,4%)	51 (26,0%)
Poziom ekspresji PD-L1 ^c , n (%)		
<1%	317/379 (83,6%)	152/186 (81,7%)
≥1%	62/379 (16,4%)	34/186 (18,3%)

Charakterystyka grupy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią (n = 389)	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią (n=196)
Historia wcześniejszego leczenia raka, n (%)		
Chemioterapia ^d	9 (2,3%)	3 (1,5%)
Inne ^e	1 (0,3%)	2 (1,0%)

^a samodzielnie zgłaszane przez pacjentów poprzez wybranie 1 lub więcej określeń rasowych (Indianin amerykański lub rdzenni mieszkańcy Alaski, Azjata, Czarny lub Afroamerykanin, rdzenny mieszkaniec Hawajów lub wysp Pacyfiku, biały lub Inny) lub w oparciu o informacje dotyczące tożsamości podane przez pacjentów. ^b wyniki mieszczą się w przedziale od 0 do 5 (wyższe wyniki oznaczają większą niepełnosprawność). ^c niemożliwe do oceny lub brak danych dla 20 pacjentów (3,4%). Było to spowodowane głównie niewłaściwym podziałem na sekcje lub słabą jakością próbki (niewystarczająca liczba możliwych do oceny komórek). ^d Było 11 pacjentów, którzy otrzymali leczenie na raka płuc drobnokomórkowego o ograniczonym stadium (przerwa bez leczenia ≥6 miesięcy). Jeden pacjent z grupy placebo otrzymał leczenie na raka żołądka (>5 lat temu). ^e ziołowe lub tradycyjne chińskie leki (2 w grupie placebo) i immunostymulujący lek lentinan (1 w grupie serplulimabu).

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia z badania ASTRUM-005, zakwalifikowanego do analizy.

Parametr	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią (n = 389)	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią (n=196)
Przerwanie leczenia, n (%)	161 (41,4%)	110 (56,1%)
Z powodu śmierci	146 (37,5%)	100 (51,0%)
Z powodu wycofania zgody	15 (3,9%)	10 (5,1%)

4.1.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego z badanym leczeniem (do około 24 miesięcy). Ponadto w badaniu oceniano drugorzędowe punkty końcowe, w tym przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) i czas trwania odpowiedzi (wszystkie zostały ocenione zarówno przez niezależną komisję ds. przeglądu radiologicznego, jak i przez badaczy przy użyciu RECIST w wersji 1.1), zdarzenia niepożądane i związek między ekspresją PD-L1 a skutecznością leczenia. Jakość życia, rozumianą pod postacią wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PRO), oceniana za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca - *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (QLQ-LC13).

Działania niepożądane związane z leczeniem, klasyfikowane zgodnie z wersją 5.0 kryteriów *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, były rejestrowane przez cały okres badania i przez 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki. Badacze ocenili związek przyczynowo-skutkowy między serplulimabem + CHT lub CHT a działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem i sklasyfikowali zdarzenia jako „związane”, „prawdopodobnie powiązane”, „mało prawdopodobne powiązane”, „niezwiązane” lub „nieznane”. Działania niepożądane związane z leczeniem były rejestrowane jako „związane z serplulimabem” lub „związane z placebo”, chyba że zostały sklasyfikowane jako „mało prawdopodobne powiązane” i „niezwiązane” z serplulimabem lub placebo.

W głównej publikacji pełnotekstowej do badania (Cheng 2022), przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od progresji, wskaźniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie i czasu trwania odpowiedzi przeprowadzone jedynie przez niezależną komisję ds. przeglądu radiologicznego; nie przedstawiono wyników uzyskanych przez badaczy przy użyciu RECIST w wersji 1.1. Wyniki uzyskane przez badaczy przedstawiono podczas drugiej analizy okresowej w publikacji Cheng 2025. Dodatkowe, nieujawnione drugorzędowe punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, immunogenności serplulimabu, innych biomarkerów, obciążenia mutacjami oraz wyniki dotyczące jakości życia nie zostały opisane w głównej publikacji do badania ASTRUM-005.

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu ASTRUM-005 przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych z badania ASTRUM-005, zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ASTRUM-005	- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> , OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> , PFS), - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> , ORR), - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>), - jakość życia, - bezpieczeństwo leczenia.

4.2 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka I^2 :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg $I^2=50\%$. Jeżeli wartość I^2 była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

W zakresie analizy populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania do analizy włączono 1 badanie dotyczące porównania serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią (ASTRUM-005) oraz 2 badania dla komparatorów, w tym badanie dotyczące porównania atezolizumabu z chemioterapią (IMPower133) i badanie dotyczące porównania durwalumabu z chemioterapią (CASPIAN). Charakterystykę badań komparatorów omówiono w aneksie 8.3. Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (Bucher 1997).

Włączone do analizy badanie serplulimabu + CHT (ASTRUM-005) i badania komparatorów tj. atezolizumabu + CHT i durwalumabu + CHT (odpowiednio IMPower133 i CASPIAN) były porównywalne pod względem projektu badań (RCT, III faza, wieloośrodkowe, międzynarodowe). Badanie serplulimabu + CHT oraz atezolizumabu + CHT stanowiły randomizowane badania kliniczne podwójnie zaślepione, z kolei badanie dla durwalumabu + CHT miało charakter otwarty. Schematy leczenia w poszczególnych badaniach były podobne. W badaniu głównym

dotyczącym serplulimabu + CHT oraz w każdym z badań dla komparatorów immunoterapię porównano z chemioterapią opartą na związkach platyny (na karboplatynie i etopozydzie w przypadku serplulimabu i atezolizumabu oraz na karboplatynie lub cisplatynie i etopozydzie w przypadku durwalumabu). Pacjenci włączeni do badania ASTRUM-005 i IMPower133 otrzymywali odpowiednią immunoterapię i cztery 21-dniowe cykle chemioterapii składające się z karboplatyny (obszar pod krzywą 5 mg na mililitr na minutę, podawanej dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) i etopozydu (w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała, podawanego dożylnie od 1. do 3. dnia każdego cyklu). W badaniu CASPIAN chemioterapia składała się z etopozydu w dawce 80-100 mg/m² (podawanego od 1. do 3. dnia każdego 21-dniowego cyklu) w skojarzeniu z karboplatiną (obszar pod krzywą 5-6 mg/ml na minutę) lub cisplatyną (w dawce 75-80 mg/m²), podawanych w 1. dniu każdego cyklu. Pacjenci mogli otrzymać dodatkowe dwa cykle platyny-etopozydu (łącznie do sześciu cykli) i profilaktyczne napromienianie czaszki po chemioterapii a co więcej, mogli otrzymywać karboplatinę lub cisplatynę według uznania badacza. Warto zwrócić uwagę na to, że w grupie kontrolnej badania CASPIAN ponad połowa pacjentów otrzymała sześć cykli platyny-etopozydu, w porównaniu z maksymalnie czterema cyklami w grupie kontrolnej badania wnioskowanego ASTRUM-005, jak i badania IMPower133. W badaniu dla durwalumabu w ramieniu kontrolnym nie zostało uwzględnione placebo, a jedynie chemioterapia, co różniło ten schemat badania od badania głównego nad serplulimabem. Niemniej jednak, nieobecność placebo nie wywiera wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oraz nie ingeruje w sytuację kliniczną pacjentów a także z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano żadnych innych badań umożliwiających porównanie interwencji wnioskowanej z durwalumabem, badanie CASPIAN włączono do porównania pośredniego.

Poszczególne badania różniły się okresem obserwacji. W badaniu głównym dotyczącym serplulimabu + CHT dostępne są dane z mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3, 19,7 i 31,6 miesięcy. W badaniach komparatorów dane dostępne są dla median w zakresie od 13,9 do 26,4 miesięcy w przypadku atezolizumabu + CHT oraz w zakresie od 14,2 do 39,4 miesiąca w przypadku durwalumabu + CHT.

Kryteria kwalifikacji do każdego z badania były podobne. Do wszystkich badań włączono pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (IV stadium zaawansowania, jednak do badania CASPIAN włączono także 10% pacjentów z III stadium zaawansowania). W każdym z badań chorzy nie mogli być wcześniej leczeni systemowo z powodu DRP. Dodatkowo, do badania dla durwalumabu + CHT (CASPIAN) kwalifikowano tylko pacjentów ważących co najmniej 30 kg i z oczekiwaną długością życia co najmniej 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Do badania ASTRUM-005 włączono także pacjentów z bezobjawowymi i stabilnymi przerzutami do mózgu, do badania IMPower133 - pacjentów z leczonymi bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego a do badania CASPIAN - bezobjawowych lub leczonych i stabilizujących się pod wpływem sterydów i leków przeciwdrgawkowych przez co najmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania pacjentów z przerzutami do mózgu.

W zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania oceniającego serplulimab + CHT i przyjętych komparatorów zidentyfikowano wiele podobieństw. W każdym badaniu większość pacjentów stanowili mężczyźni, z medianą wieku dla całej populacji na poziomie od 62 do 64 lat. W badaniu ASTRUM-005 wzięli udział w większości pacjenci pochodzenia azjatyckiego (67,4%) a w badaniu CASPIAN - pochodzenia innego niż azjatyckie (86%). W każdym z badań większość zakwalifikowanych pacjentów posiadało stan sprawności oceniany przez ECOG na poziomie 1 (81,7% w badaniu dla serplulimabu, 63,7% w badaniu dla

atezolizumabu i 63% w badaniu dla durwalumabu). Największą podgrupę w każdym badaniu stanowili pacjenci identyfikujący się jako byli palacze.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych badań należały przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) i/lub przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS).

Pomimo powyższych różnic pomiędzy schematem dawkowania oraz populacjami pacjentów włączonych do badania nad serplulimabem + CHT i zidentyfikowanymi komparatorami, przeprowadzono porównanie pośrednie tych leków przez wspólną referencję - chemioterapię. Główne kryteria włączenia badań były zbieżne i pozwalały na przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie serplulimabu + CHT z atezolizumabem i durwalumabem + CHT przeprowadzono w zakresie tylko tych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki zarówno w badaniu głównym nad interwencją badaną w leczeniu skojarzonym (ASTRUM-005), jak i w badaniach dla komparatorów (IMPower133 i CASPIAN) w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowanym wskazaniem tj. u pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania. Wobec powyższego przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności serplulimabu + CHT względem atezolizumabem + CHT i durwalumabem + CHT było możliwe w zakresie:

- przeżycia ogólnego,
- przeżycia wolnego od progresji choroby,
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.,
- profilu bezpieczeństwa.

Porównanie metodyki badania oraz charakterystyki pacjentów dla serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz badań dla atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Porównanie charakterystyki badania dla serplulimabu skojarzonego z chemioterapią (ASTRUM-005) z komparatorami przyjętymi w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Parametr	ASTRUM-005	IMPower133	CASPIAN
Metodyka badania			
Lokalizacja	Wieloośrodkowe (ośrodek w Chinach, Gruzji, Polsce, Rosji, Turcji i na Ukrainie)	Wieloośrodkowe (106 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Austrii, Brazylii, Chile, Chinach, Czechach, Francji, Niemczech, Grecji, na Węgrzech, we Włoszech, Japonii, Korei, Meksyku, Polsce, Rosji, Serbii, Hiszpanii, Tajwanu, Wielkiej Brytanii)	Wieloośrodkowe (209 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Argentynie, Austrii, Brazylii, Bułgarii, Chinach, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Izraelu, we Włoszech, w Japonii, Korei, Holandii, Polsce, Rumunii, Rosji, Słowacji, Hiszpanii, Tajwanie, Turcji, Ukrainie)
Metoda badania	RCT, DB, faza III	RCT, DB, faza I/III	RCT, otwarte, faza III
Ramiona badania	Serplulimab w dawce 4,5 mg/kg w co 3 tygodnie w	Atezolizumab w dawce 1200 mg w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu	Durwalumab co 3 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 4 tygodnie

	ChT oparta na związkach platyny	ChT oparta na związkach platyny	ChT oparta na związkach platyny
Liczebność populacji	535, w tym 389 pacjentów leczonych serplulimabem w skojarzeniu z ChT	403, w tym 201 pacjentów leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z ChT	805*, w tym 268 pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z ChT
Populacja	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania		
I-rzędowy punkt końcowy	OS	OS, PFS	OS
Mediana okresu obserwacji, miesiące	12,3 19,7 31,6	13,9 22,9 26,4	14,2 25,1 39,4
Charakterystyka pacjentów			
Wiek, mediana (zakres [lata])	63 (28; 76)	64 (28; 90)	62 (58; 68)
Płeć męska, n (%)	317 (81,5%)	129 (64,2%)	190 (71%)
Rasa, n (%)			
Azjatycka	262 (67,4%)	40 (19,9%)	36 (29%)
Nieazjatycka	127 (32,6%)	313 (77,7%)	231 (86%)
Stadium choroby, n (%)			
III	-	-	28 (10%)
IV	-	-	240 (90%)
Skala stanu sprawności według ECOG, n (%)			
0	71 (18,3%)	73 (36,3%)	99 (37%)
1	318 (81,7%)	128 (63,7%)	169 (63%)
Rodzaj przerzutów, n (%)			
Mózg	50 (12,9%)	17 (8,5%)	28 (10%)
Wątroba	99 (25,4%)	-	108 (40%)
Historia palenia, n (%)			
Nigdy	81 (20,8%)	9 (4,5%)	22 (8%)
Aktualny palacz	102 (26,2%)	74 (36,8%)	120 (45%)
Były palacz	206 (53%)	118 (58,7%)	126 (47%)

* do badania włączono ogółem 805 pacjentów, losowo przydzielono do grupy otrzymującej durwalumab z platyną-etopozydem (n=268), durwalumab z tremelimumabem i platyną-etopozydem (n=268) oraz samą platyną-etopozyd (n=269).

^ Brak danych możliwych do oceny lub brak danych dla 20 pacjentów (3,4%). Wynikało to głównie z niewłaściwego podziału na sekcje lub złej jakości próbki (niewystarczająca liczba komórek nadających się do oceny).

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ChT - chemioterapia.

4.3 Analiza skuteczności

4.3.1 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie

Skuteczność leczenia serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie względem placebo w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ASTRUM-005.

W ramach analizy skuteczności oceniano wystąpienie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*), zdefiniowanego jako czas od randomizacji do zgonu, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego (do około 24 miesięcy), będącego pierwszorzędnym punktem końcowym. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) i jakość życia.

Wyniki skuteczności leczenia zostały opisane w pełnotekstowej publikacji głównej (Cheng 2022) wraz z suplementem (Cheng 2022 suplement) i protokołem do badania (Cheng 2022 protokół), w pełnotekstowej publikacji Cheng 2025, w abstrakcie konferencyjnym Cheng 2024 i Cheng 2022a oraz w rejestrze badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063163>).

Dla ułatwienia opisywania wyników, grupę pacjentów otrzymujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na etopozydzie i karboplatynie nazywano „grupą otrzymującą serplulimab + CHT” a grupę pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z chemioterapią nazywano „grupą otrzymującą CHT”.

4.3.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy z zakresu skuteczności w badaniu ASTRUM-005. Przeżycie całkowite definiowano jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, niezależnie od przyczynowo-skutkowego związku z badanym leczeniem (do około 24 miesięcy).

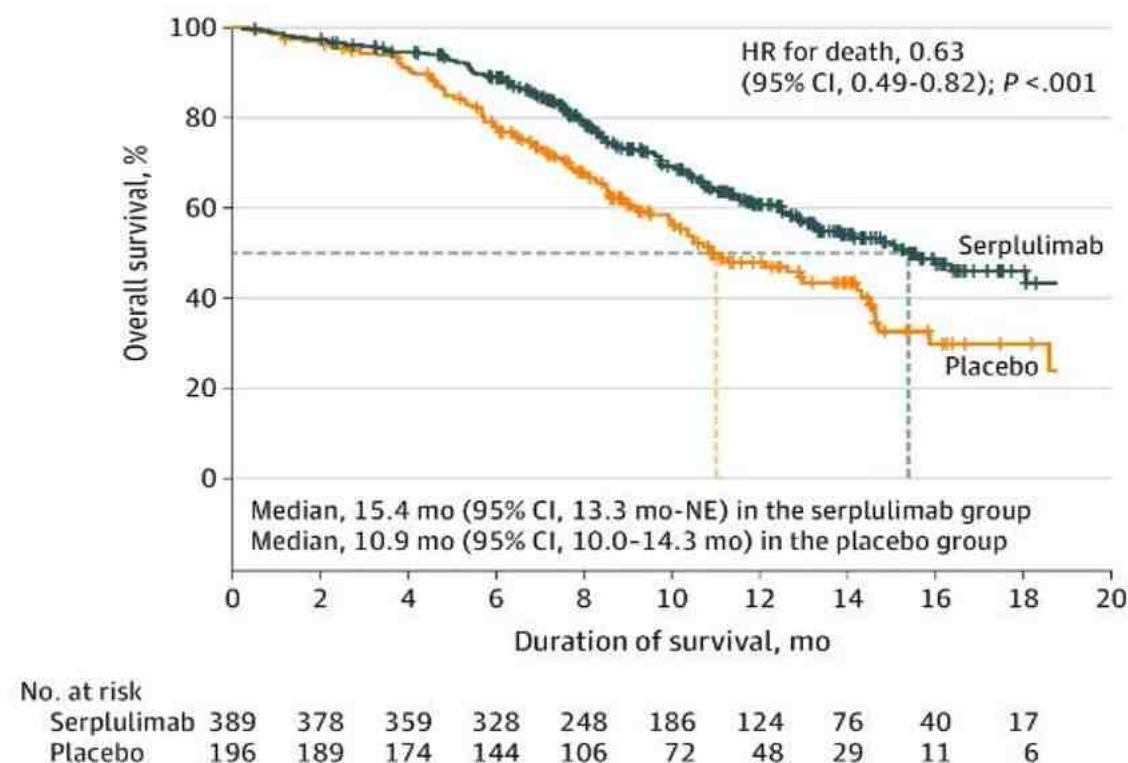
4.3.1.1.1 Pierwsza analiza okresowa

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), po 12,3 miesiącach obserwacji, 146 pacjentów (37,5%) w grupie otrzymującej serplulimab + CHT w porównaniu ze 100 pacjentami (51,0%) w grupie otrzymującej CHT zmarło. **Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 15,4 miesiąca (95% CI: 13,3;**

niemożliwe do oceny) w grupie otrzymującej serplulimab + CHT w porównaniu z 10,9 miesiąca (95% CI: 10,0; 14,3) w grupie otrzymującej CHT (Cheng 2022).

Mediana czasu trwania obserwacji w celu uzyskania całkowitego przeżycia w analizie okresowej wynosiła 12,5 miesiąca (IQR: 8,9 - 15,5 miesiąca) w grupie serplulimabu + CHT z CHT i 12,3 miesiąca (IQR: 8,6 - 14,9 miesiąca) w grupie otrzymującej standardową CHT. Pierwotny wynik przeżycia całkowitego osiągnął wstępnie określoną istotność statystyczną pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi, **wykazując istotne statystycznie korzyści z leczenia serplulimabem + CHT, przy istotnym statystycznie zmniejszeniu ryzyka zgonu o 37%** (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,82; $p<0,001$).

Ryc. 2. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).



Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT i wyniósł 60,7% (95% CI: 54,9%; 66,0%) w porównaniu z 47,8% (95% CI: 39,6%; 55,6%) w grupie pacjentów otrzymujących CHT. **Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia był istotnie wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT i wyniósł odpowiednio 43,1% (95% CI: 34,1%; 51,7%) i 7,9% (95% CI: 0,7%; 27,2%)** (Cheng 2022).

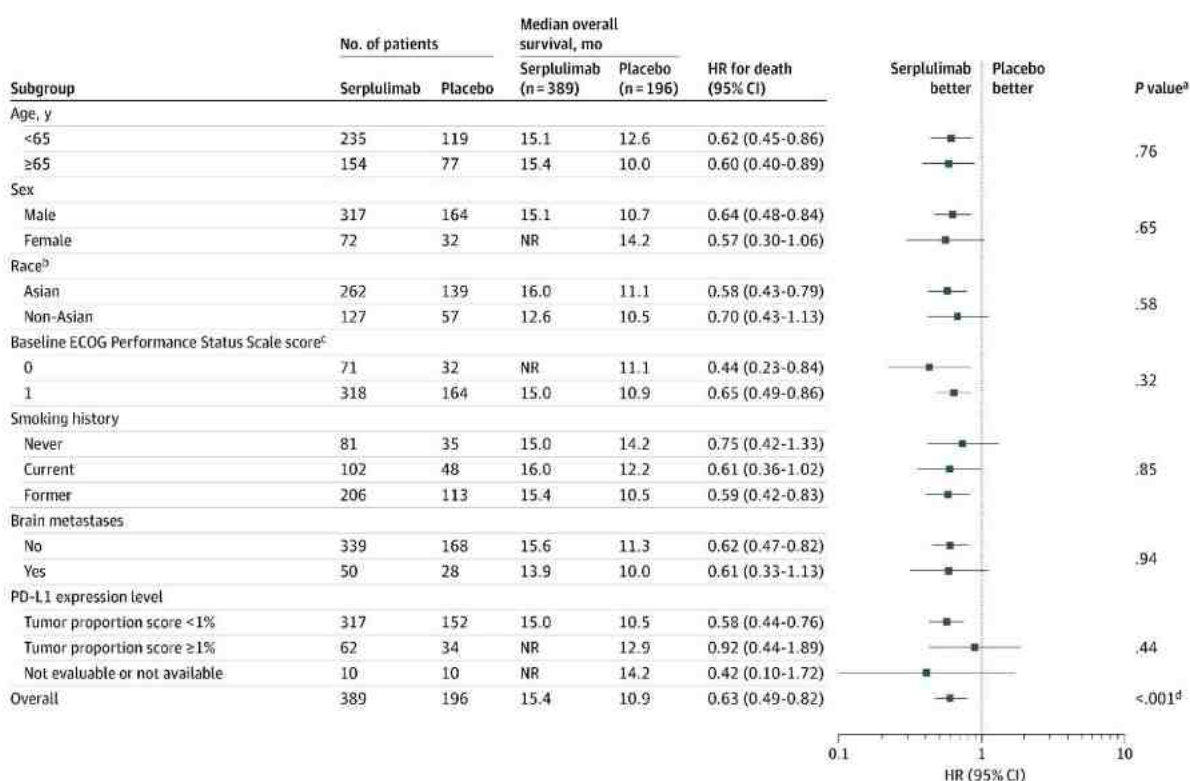
W Tab. 13 przedstawiono współczynnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 13. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: współczynnik przeżycia całkowitego (OS) podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Współczynnik przeżycia całkowitego, % [95% CI]		
Po 12. miesiącach	60,7% [54,9; 66,0]	47,8% [39,6; 55,6]
Po 24. miesiącach	43,1% [34,1; 51,7]	7,9% [0,7; 27,2]

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); NC - niemożliwe do obliczenia.

Ryc. 3. Porównanie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) z podziałem na podgrupy podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).



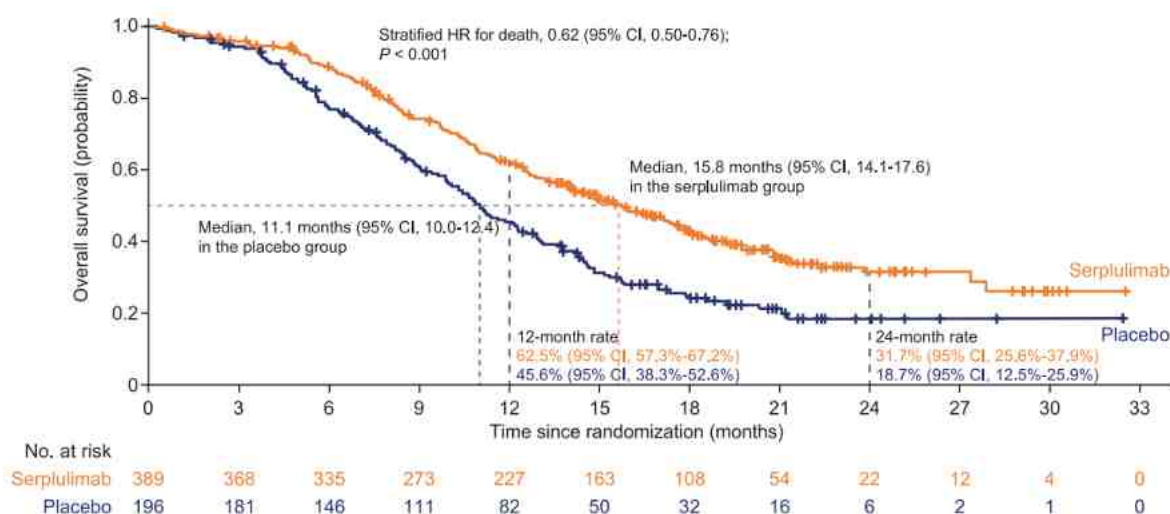
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego konsekwentnie wykazywał przewagę pacjentów z grupy otrzymującej serplulimab + CHT wśród wstępnie określonych podgrup. U pacjentów z przerzutami do mózgu mediana całkowitego przeżycia wyniosła 13,9 miesiąca (95% CI: 9,0; niemożliwe do oceny) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 10,0 miesiąca (95% CI: 7,2; 12,7) w grupie otrzymującej CHT (HR=0,61; 95% CI: 0,33; 1,13). U pacjentów bez przerzutów do mózgu mediana całkowitego przeżycia wyniosła 15,6 miesiąca (95% CI: 13,3; niemożliwe do oceny) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 11,3 miesiąca (95% CI: 10,0; 14,6) w grupie otrzymującej CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,47; 0,82) (Cheng 2022).

Wydawało się, że występowała nierównowaga w medianie całkowitego przeżycia u pacjentów z wynikiem poziomu ekspresji PD-L1 mniejszym niż 1% (15,0 miesiący w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 10,5 miesiąca w grupie otrzymującej CHT; HR=0,58; 95% CI: 0,44; 0,76) oraz u pacjentów z wynikiem proporcji guza wynoszącym 1% lub więcej (odpowiednio mediana nieosiągnięta w porównaniu z 12,9 miesiąca; HR=0,92; 95% CI: 0,44; 1,89). Jednak przeprowadzona analiza *post hoc* nie wykazała istotnych interakcji między czynnikami podgrupy a grupą leczoną (Cheng 2022).

4.3.1.1.2 Druga analiza okresowa

Do czasu drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, zmarło 223 (57,3%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 140 (71,4%) pacjentów należących do grupy przyjmującej CHT. Zgodnie z pierwszą analizą okresową, serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią nadal wykazywał korzyść w zakresie OS w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 15,8 miesiąca (95% CI: 14,1; 17,6) w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu do 11,1 miesiąca (95% CI: 10,0; 12,4) w grupie pacjentów przyjmujących CHT, co wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 38% (HR=0,62; 95% CI: 0,50; 0,76; $p<0,001$) (Cheng 2022a, Cheng 2025).

Ryc. 4. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025).



Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT i wyniósł 62,5% (95% CI: 57,3%; 67,2%) w porównaniu z 45,6% (95% CI: 38,3%; 52,6%) w grupie pacjentów otrzymujących CHT. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia także był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT i wyniósł odpowiednio 31,7% (95% CI: 25,6%; 37,9%) i 18,7% (95% CI: 12,5%; 25,9%) (Cheng 2025).

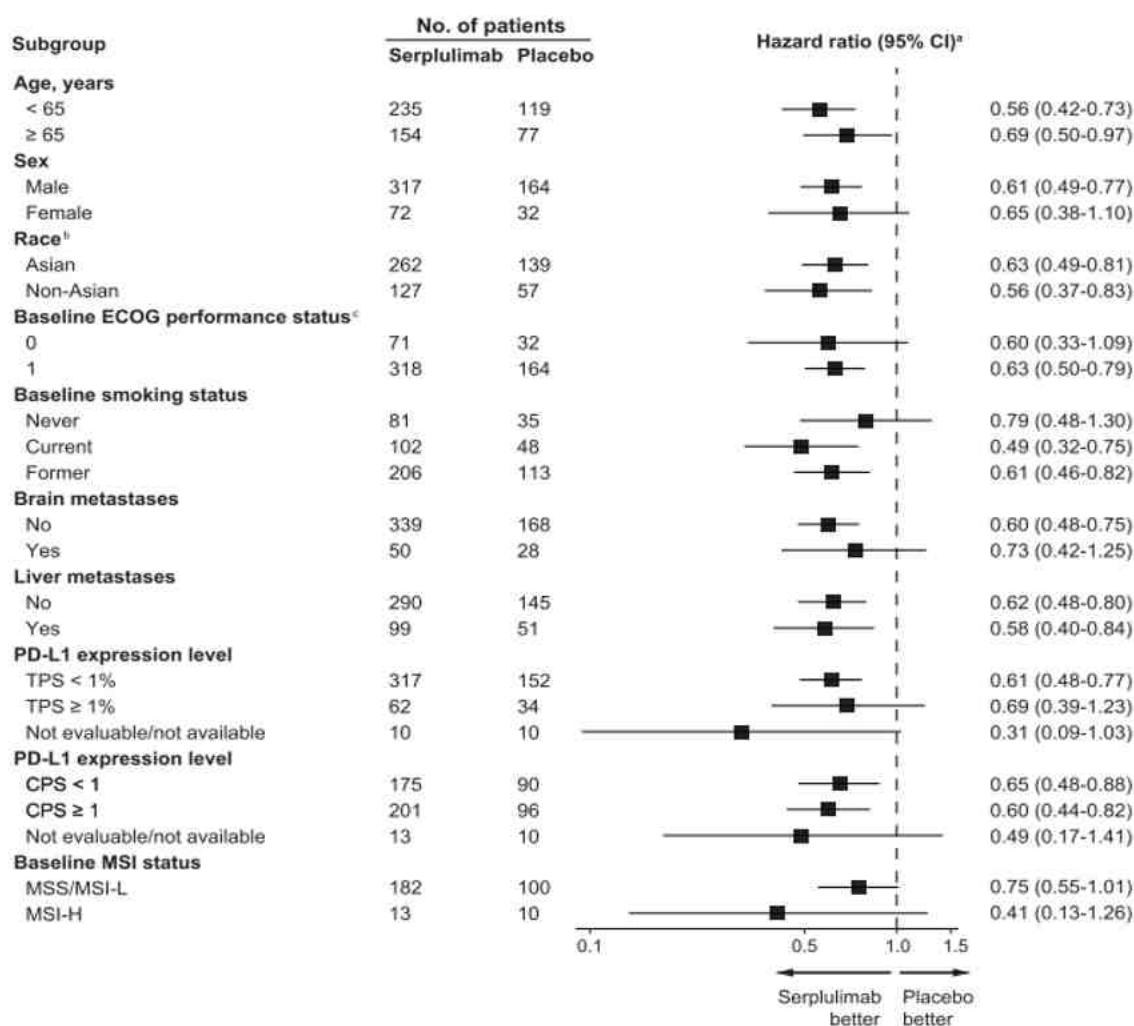
W Tab. 14 przedstawiono współczynnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 14. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: współczynnik przeżycia całkowitego (OS) podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Współczynnik przeżycia całkowitego, % [95% CI]		
Po 12. miesiącach	62,5% [57,3; 67,2]	45,6% [38,3; 52,6]
Po 24. miesiącach	31,7% [25,6; 37,9]	18,7% [12,5; 25,9]

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

Ryc. 5. Porównanie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) z podziałem na podgrupy podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2022).



Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego podczas drugiej analizy okresowej również wykazywał przewagę wśród pacjentów z grupy otrzymującej serplulimab + CHT wśród wstępnie określonych podgrup, w tym w podgrupie w zależności od wieku, płci, pochodzenia, statusu sprawności wg ECOG oraz obecności przerzutów do mózgu i wątroby (Cheng 2022).

4.3.1.1.3 Trzecia analiza okresowa

W momencie odcięcia danych dla trzeciej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2023 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 31,6 miesiąca, 267 (68,6%) pacjentów z grupy przyjmującej serplulimab + CHT i 160 (81,6%) z grupy przyjmującej CHT zmarło. **Mediana przeżycia całkowitego była dłuższa w ramieniu otrzymującym serplulimab + CHT niż w grupie otrzymującej CHT (15,8 w porównaniu do >11,1 miesiący), przy istotnym statystycznie zmniejszeniu ryzyka zgonu o 39% (HR=0,61, 95% CI: 0,50; 0,74).** Współczynnik 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosił 24,6% (95% CI: 19,5; 30,1) i 9,8% (95% CI: 5,6; 15,4) w odpowiednich grupach terapeutycznych (Cheng 2024).

W Tab. 15 przedstawiono współczynnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas trzeciej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2023 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 15. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemoterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: współczynnik przeżycia całkowitego (OS) podczas trzeciej analizy okresowej (Cheng 2024).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Współczynnik całkowitego przeżycia [95% CI], %		
Po 36. miesiącach	24,6% [19,5; 30,1]	9,8% [5,6; 15,4]

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

Analiza podgrup według rasy wykazała podobne tendencje wydłużonej mediany przeżycia całkowitego u Azjatów (niestratyfikowany HR=0,61, 95% CI: 0,48; 0,77) i osób niebędących Azjatami (wszyscy byli biali; niestratyfikowany HR=0,57, 95% CI: 0,39; 0,83) (Cheng 2024).

Podsumowując, we wszystkich trzech punktach czasowych zaobserwowano istotną poprawę i wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów stosujących serplulimab + CHT w porównaniu do grupy stosującej standardową CHT. Im dłuższy czas obserwacji, tym większa tendencja w kierunku wydłużania przeżycia całkowitego.

W Tab. 16 przedstawiono podsumowanie wyników przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania z badania ASTRUM-005.

Tab. 16. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) (Cheng 2022, Cheng 2022a, Cheng 2024, Cheng 2025).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Pierwsza analiza okresowa (data odcięcia danych: 22 października 2021)		
Odsetek pacjentów, którzy zmarli, n (%)	146/389 (37,5%)	100/196 (51,0%)
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące	15,4 [13,3; NC]	10,9 [10,0; 14,3]
Współczynnik ryzyka (HR) zgonu [95% CI], wartość p	0,63 [0,49; 0,82] p<0,001	
Druga analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022)		
Odsetek pacjentów, którzy zmarli, n (%)	223/389 (57,3%)	140/196 (71,4%)
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące	15,8 [14,1; 17,6]	11,1 [10,0; 12,4]
Współczynnik ryzyka (HR) zgonu [95% CI], wartość p	0,62 [0,50; 0,76] p<0,001	
Trzecia analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2023)		
Odsetek pacjentów, którzy zmarli, n (%)	267/389 (68,6%)	160/196 (81,6%)
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące	15,8	>11,1
Współczynnik ryzyka (HR) zgonu [95% CI], wartość p	0,61 [0,50; 0,74] p<0,001	

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

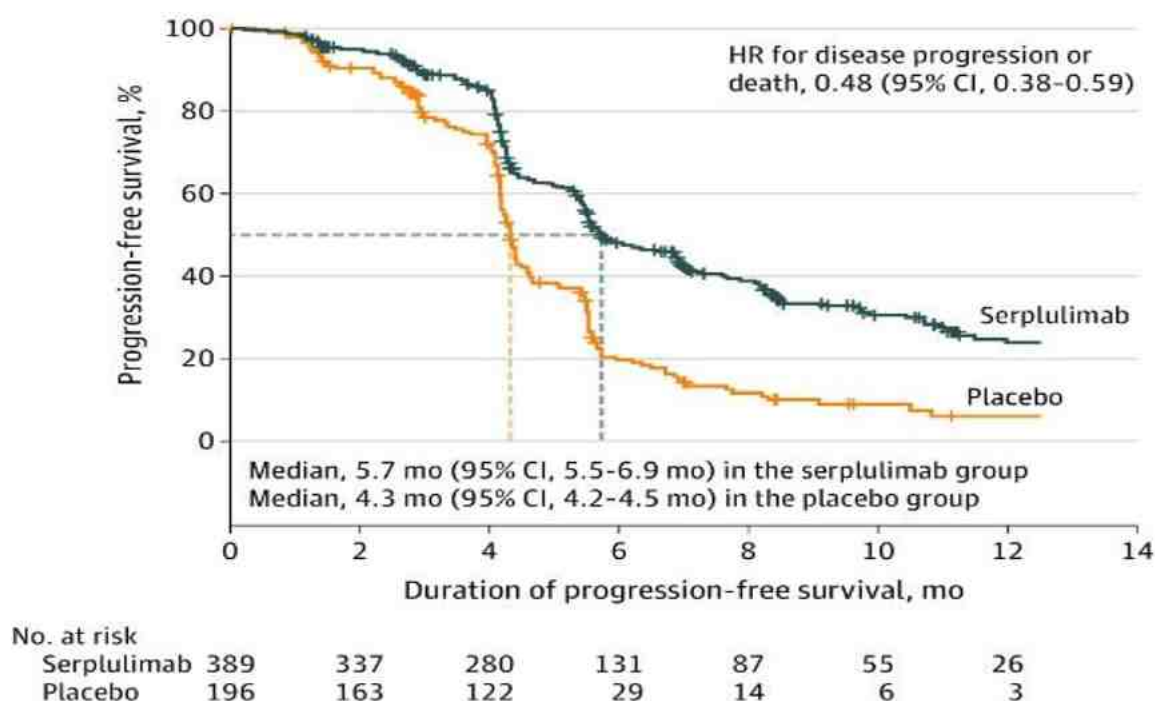
Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005. Czas przeżycia wolny od progresji definiowany jest jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

4.3.1.2.1 Pierwsza analiza okresowa

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), po 12,3 miesiącach obserwacji, u 223 pacjentów (57,3%) w grupie serplulimabu + CHT wystąpiła progresja choroby lub zgon w porównaniu ze 151 pacjentami (77,0%) w grupie otrzymującej CHT, a mediana przeżycia bez progresji wyniosła odpowiednio 5,7 miesiąca (95% CI: 5,5; 6,9) w porównaniu z 4,3 miesiąca (95% CI: 4,2; 4,5). Leczenie serplulimabem + CHT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 52% (HR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,59; p<0,001) (Cheng 2022). Mediana czasu trwania obserwacji w celu uzyskania przeżycia bez progresji wynosiła 9,5 miesiąca

(IQR: 5,6 - 13,2 miesiąca) w grupie serplulimabu + CHT i 8,4 miesiąca (IQR: 7,0 - 13,0 miesiąca) w grupie CHT (Cheng 2022).

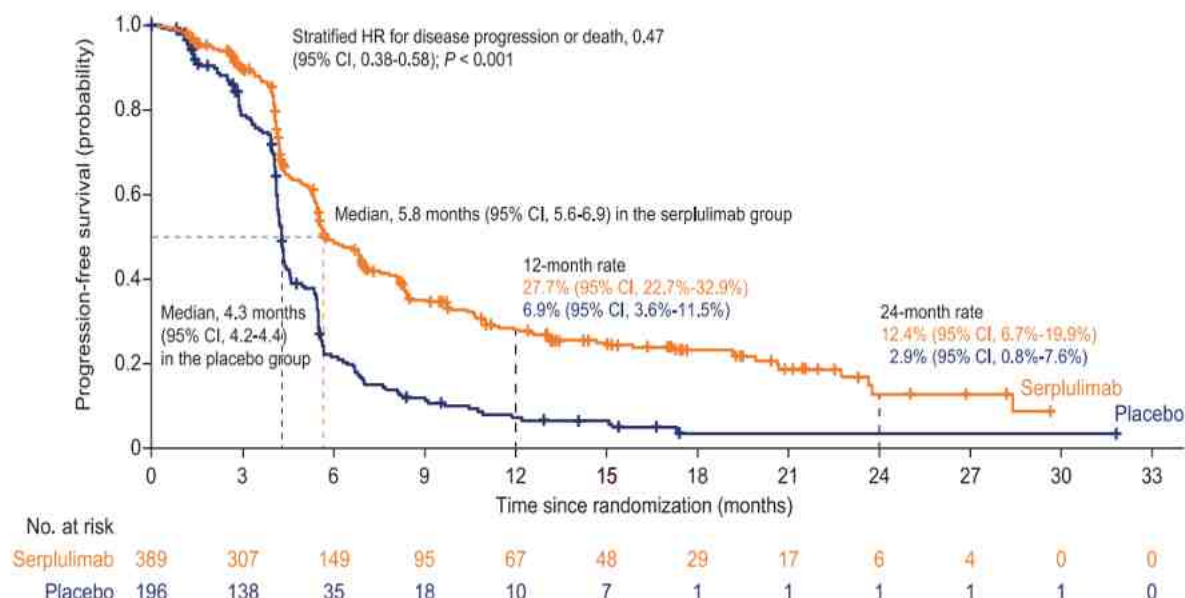
Ryc. 6. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu przeżycia wolnego od progresji podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).



4.3.1.2.2 Druga analiza okresowa

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca i podczas oceny przeprowadzonej przez IRRC, u 248 (63,8%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i u 164 (83,7%) w grupie CHT doszło do progresji choroby lub zgonu. **Mediana przeżycia wolnego od progresji była dłuższa w grupie pacjentów stosujących serplulimab + CHT w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących CHT (5,8 w porównaniu z 4,3 miesiąca).** Leczenie serplulimabem + CHT powodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 53% w porównaniu z leczeniem CHT w analizowanej populacji chorych (HR=0,47, 95% CI: 0,38; 0,58; $p<0,001$) (Cheng 2022a, Cheng 2025).

Ryc. 7. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu przeżycia wolnego od progresji podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025).



Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT i wyniósł 27,7% (95% CI: 22,7%; 32,9%) w porównaniu z 6,9% (95% CI: 3,6%; 11,5%) w grupie pacjentów otrzymujących CHT. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji był także wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT i wyniósł odpowiednio 12,4% (95% CI: 6,7%; 19,9%) i 2,9% (95% CI: 0,8%; 7,6%) (Cheng 2025).

W Tab. 17 przedstawiono współczynnik przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 czerwca 2022 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 17. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: współczynnik przeżycia wolnego od progresji (PFS) podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Współczynnik przeżycia wolnego od progresji [95% CI], %		
Po 12. miesiącach	27,7% [22,7; 32,9]	6,9% [3,6; 11,5]
Po 24. miesiącach	12,4% [6,7; 19,9]	2,9% [0,8; 7,6]

PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

Oceny przeprowadzone przez badaczy również konsekwentnie wykazały wydłużenie mediany PFS w grupie serplulimabu + CHT niż w grupie CHT (Cheng 2025).

Podsumowując, we obu punktach czasowych zaobserwowano istotną poprawę i wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie pacjentów stosujących serplulimab + CHT w porównaniu do grupy stosującej standardową CHT. Im dłuższy czas obserwacji, tym większa tendencja w kierunku wydłużania przeżycia wolnego od progresji.

W Tab. 18 przedstawiono podsumowanie wyników przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania z badania ASTRUM-005.

Tab. 18. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji (PFS) (Cheng 2022, Cheng 2022a, Cheng 2025).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Pierwsza analiza okresowa (data odcięcia danych: 22 października 2021)		
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli progresji lub zmarli, n (%)	223/389 (57,3%)	151/196 (77,0%)
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), miesiące	5,7 [5,5; 6,9]	4,3 [4,2; 4,5]
Współczynnik ryzyka (HR) [95% CI], wartość p	0,48 [0,38; 0,59] p<0,001	
Druga analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022)		
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli progresji lub zmarli, n (%)	248/389 (63,8%)	164/196 (83,7%)
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), miesiące	5,8 [5,6; 6,9]	4,3 [4,2; 4,4]
Współczynnik ryzyka (HR) [95% CI], wartość p	0,47 [0,38; 0,58] p<0,001	

PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

4.3.1.3 Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) stanowił drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005.

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca i ocenie przeprowadzonej przez IRRC, odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 80,2% (95% CI: 75,9; 84,1) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu do 70,4% (95% CI: 63,5;

76,7) w grupie otrzymującej CHT. Zdecydowana większość pacjentów w każdej grupie terapeutycznej wykazała odpowiedź częściową (odpowiednio 309/370, 83,5% w grupie otrzymującej serplulimab + CHT i 138/186, 74,2% w grupie otrzymującej CHT) (Cheng 2022).

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku), przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca i ocenie przeprowadzonej przez IRRC, wykazano **ORR wynoszący 68,9%** (95% CI: 64,0; 73,5) dla grupy serplulimabu + CHT i 58,7% (95% CI: 51,4; 65,6) dla grupy CHT, przy czym jedynie u 6 (1,5%) i 0 pacjentów w odpowiedniej grupie uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Ponad połowa pacjentów w każdej grupie terapeutycznej wykazała odpowiedź częściową (odpowiednio 262/389, 67,4% w grupie otrzymującej serplulimab + CHT i 115/196, 58,7% w grupie otrzymującej CHT) (Cheng 2025).

W Tab. 19 przedstawiono wskaźniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania z badania ASTRUM-005.

Tab. 19. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) (Cheng 2022, Cheng 2025).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Pierwsza analiza okresowa (data odcięcia danych: 22 października 2021)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), całkowita lub częściowa odpowiedź, n (%) [95% CI]	312/389 (80,2%) [75,9; 84,1]	138/196 (70,4%) [63,5; 76,7]
Odpowiedź całkowita, n (%)	3/370 (0,8%)	0/186 (0%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	309/370 (83,5%)	138/186 (74,2%)
Stabilizacja choroby, n (%)	49/370 (13,2%)	37/186 (19,9%)
Postęp choroby, n (%)	9/370 (2,4%)	11/186 (5,9%)
Druga analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), całkowita lub częściowa odpowiedź, n (%) [95% CI]	268/389 (68,9%) [64,0; 73,5]	115/196 (58,7%) [51,4; 65,6]
Odpowiedź całkowita, n (%)	6/389 (1,5%)	0/196 (0%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	262/389 (67,4%)	115/196 (58,7%)
Stabilizacja choroby, n (%)	94/389 (24,2%)	60/196 (30,6%)
Postęp choroby, n (%)	9/389 (2,3%)	11/196 (5,6%)
Brak danych, n (%)	18/389 (4,6%)	10/196 (5,1%)

ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*).

Konsekwentnie, oceniany przez badaczy wskaźnik ORR faworyzował grupę pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT (Cheng 2025).

4.3.1.4 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DoR) stanowił drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005, zdefiniowany jako czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią nowotworu na leczenie.

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca i w ocenie przeprowadzonej przez IRRC, wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią guza na leczenie, **mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 5,6 miesiąca** (95% CI: 4,2; 6,8 miesiąca) **w grupie pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT w porównaniu z 3,2 miesiąca** (95% CI: 2,9; 4,2 miesiąca) w grupie pacjentów przyjmujących CHT (Cheng 2022).

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca i w ocenie przeprowadzonej przez IRRC, **mediana DOR w grupie serplulimabu była istotnie dłuższa niż w grupie placebo** (6,5 miesiąca w porównaniu z 4,2 miesiąca; $p < 0,001$). W grupie leczonej serplulimabem + CHT osiągnięto również wyższe szacowane prawdopodobieństwo wystąpienia DOR w ciągu 1 roku (32,1% w porównaniu z 10,0%) i 2 lat (17,2% w porównaniu z 4,9%) w porównaniu z grupą CHT (Cheng 2025).

W Tab. 20 przedstawiono czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania z badania ASTRUM-005.

Tab. 20. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: czas trwania odpowiedzi (DoR) (Cheng 2022, Cheng 2025).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Pierwsza analiza okresowa (data odcięcia danych: 22 października 2021)		
Czas trwania odpowiedzi (DoR), mediana [95% CI]	5,6 [4,2; 6,8]	3,2 [2,9; 4,2]
Odpowiedź trwająca ≥ 12 miesięcy, % [95% CI] *	24,0% [17,3; 31,4]	8,9 [3,6; 17,0]
Druga analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022)		
Czas trwania odpowiedzi (DoR), mediana [95% CI]	6,5 [5,5; 7,5]	4,2 [3,1; 4,2]
Współczynnik ryzyka (HR) [95% CI], wartość p	0,45 [0,35; 0,59] $p < 0,001$	
Szacowany roczny czas trwania prawdopodobieństwa odpowiedzi, % [95% CI]	32,1% [25,8; 38,5]	10,0% [5,1; 16,9]
Szacowany 2-letni czas trwania prawdopodobieństwa odpowiedzi, % [95% CI]	17,2% [9,5; 26,8]	4,9% [1,3; 12,2]

* obliczono na podstawie estymacji granicznej iloczynu Kaplana-Meiera, która była prawdopodobieństwem skumulowanym. DoR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*).

4.3.1.5 Jakość życia

Jakość życia, rozumiana jako wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PRO), stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca - *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (QLQ-LC13).

Zmiany długoterminowe we wszystkich domenach kwestionariuszy były porównywalne między pacjentami przyjmującymi serplulimab + CHT a pacjentami otrzymującymi CHT. Zmiany obliczone metodą średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*, LSM) od wartości wyjściowych do 18. tygodnia leczenia w domenie czynnościowej i objawowej kwestionariusza QLQ-C30, domenach objawowych kwestionariusza QLQ-LC13 i w skali EQ-5D-5L VAS były podobne i ogólnie uległy poprawie w obu grupach terapeutycznych, przy czym wyraźniejsza i trwalsza poprawa wystąpiła w domenie „ból w innych częściach ciała” w grupie pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT (różnica w zmianie <26,37; 95% CI: 21,59; 21,15; p=0,0170). Czas do pogorszenia samopoczucia i tym samym jakości życia był podobny w obu grupach terapeutycznych. Mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup dla ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (HR=0,90, 95% CI: 0,59; 1,39), funkcjonowania fizycznego (HR=1,01, 95% CI: 0,61; 1,65) i pełnienia ról społecznych (HR=1,17, 95% CI: 0,74; 1,87) (Cheng 2024).

W Tab. 21 przedstawiono wyniki jakości życia w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2023 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 21. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: jakość życia podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2024).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Ból w innych częściach ciała		
Zmiana [95% CI], wartość p	<26,37 [21,59; 21,15] p=0,0170	
Ogólny stan zdrowia/jakość życia		
Współczynnik ryzyka (HR) [95% CI], wartość p	0,90 [0,59; 1,39] p>0,05	
Funkcjonowanie fizyczne		
Współczynnik ryzyka (HR) [95% CI], wartość p	1,01 [0,61; 1,65] p>0,05	
Pełnienie ról społecznych		
Współczynnik ryzyka (HR) [95% CI], wartość p	1,17 [0,74; 1,87] p>0,05	

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

4.3.2 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z komparatorami - porównanie pośrednie

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane dla komparatorów ekstrahowano dla populacji chorych zgodnej z aktualnym statusem refundacyjnym. Wyniki z poszczególnych badań oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa komparatorów w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca przedstawiono w aneksie 8.3.2.

Do ocenianych punktów końcowych należały: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Dla ułatwienia opisywania wyników, grupę pacjentów otrzymujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na etopozydzie i karboplatynie nazywano „grupą otrzymującą serplulimab + CHT” a grupę pacjentów otrzymujących atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią nazywano odpowiednio „grupą otrzymującą atezolizumab lub durwalumab + CHT”.

4.3.2.1 Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs. atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie serplulimabu + CHT (karboplatyna + etopozyd) z atezolizumabem + CHT (karboplatyna + etopozyd) przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną oraz wskazanie rejestracyjne wnioskowanej interwencji, **porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania** (w obowiązującym PL B.6. atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wskazany jest w leczeniu pierwszej linii pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium choroby rozległej).

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności serplulimabu + CHT z atezolizumabem + CHT dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu vs. 13,9 miesiąca dla atezolizumabu). Przedstawiono również dane dla drugiej i trzeciej analizy okresowej w przypadku leczenia serplulimabem + CHT (odpowiednio po 19,7 i 31,6 miesiącach obserwacji) oraz dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia atezolizumabem + CHT (po 22,9 miesiącach obserwacji).

4.3.2.1.1 Przeżycie całkowite

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia atezolizumabem + CHT w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania dla mediany

okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,90; 95% CI: 0,62; 1,30). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 19,7 miesiąca obserwacji w badaniu serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla badania atezolizumabu + CHT oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji w przypadku leczenia serplulimabem + CHT – 31,6 miesiąca w porównaniu z 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w zakresie przeżycia całkowitego (odpowiednio HR=0,82; 95% CI: 0,60; 1,11 oraz HR=0,80; 95% CI: 0,59; 1,09).

W Tab. 22 przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Tab. 22. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Atezolizumab + ChT vs placebo + ChT	Serplulimab + ChT vs atezolizumab + ChT
0,63 (0,49; 0,82) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,70 (0,54; 0,91) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,90 (0,62; 1,30)
0,62 (0,50; 0,76) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,76 (0,60; 0,95) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	0,82 (0,60; 1,11)
0,61 (0,50; 0,74) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 31,6 miesiąca	0,76 (0,60; 0,95) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	0,80 (0,59; 1,09)

4.3.2.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Porównanie pośrednie wykazało istotną przewagę leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia atezolizumabem + CHT w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,85) oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,61; 95% CI: 0,45; 0,82).

W Tab. 23 przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Tab. 23. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Atezolizumab + ChT vs placebo + ChT	Serplulimab + ChT vs atezolizumab + ChT
0,48 (0,38; 0,59) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,77 (0,62; 0,96) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,62 (0,46; 0,85)
0,47 (0,38; 0,58) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,77 (0,63; 0,95) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	0,61 (0,45; 0,82)

4.3.2.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu z atezolizumabem + CHT w analizowanej populacji chorych na DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (RR=1,21; 95% CI: 1,01; 1,46) oraz 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (RR=1,24; 95% CI: 1,01; 1,53). Co więcej, porównanie pośrednie wykazało, że w grupie leczonej serplulimabem + CHT zaobserwowano więcej pacjentów wykazujących odpowiedź częściową oraz mniejszy odsetek pacjentów doświadczających postępu choroby w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących atezolizumab + CHT przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT oraz 13,9 dla atezolizumabu + CHT (odpowiednio RR=1,24; 95% CI: 1,03; 1,50 oraz RR=0,26; 95% CI: 0,09; 0,77). Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą oraz stabilizację choroby, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic podczas leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia atezolizumabem + CHT.

W Tab. 24 przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Tab. 24. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Atezolizumab + ChT vs placebo + ChT	Serplulimab + ChT vs atezolizumab + ChT
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi		
1,14 (1,03; 1,26) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,94 (0,80; 1,09) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,21 (1,01; 1,46)
1,17 (1,03; 1,34) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,94 (0,80; 1,09) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	1,24 (1,01; 1,53)
Odpowiedź całkowita		
3,53 (0,18; 67,95) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	2,51 (0,49; 12,80) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	3,76 [0,19; 73,26]
Odpowiedź częściowa		
1,13 (1,02; 1,24) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,91 (0,78; 1,07) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,24 [1,03; 1,50]
Stabilizacja choroby		
0,67 (0,45; 0,98) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,98 (0,67; 1,43) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,68 [0,40; 1,18]
Postęp choroby		
0,41 (0,17; 0,98) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,58 (0,83; 3,00) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,26 [0,09; 0,77]

4.3.2.2 Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs. durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie serplulimabu + CHT (karboplatyna + etopozyd) z durwalumabem + CHT (cisplatyna lub karboplatyna + etopozyd) przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Biorąc pod uwagę aktualną sytuację

refundacyjną oraz wskazanie rejestracyjne wnioskowanej interwencji, **porównanie przeprowadzono w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania** (w obowiązującym PL B.6. durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią wskazany jest w leczeniu pierwszej linii pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium choroby rozległej).

Główną analizę stanowi porównanie skuteczności serplulimabu + CHT z durwalumabem + CHT dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT vs. 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT). Przedstawiono również dane dla drugiej i trzeciej analizy okresowej w przypadku leczenia serplulimabem + CHT (odpowiednio po 19,7 i 31,6 miesiącach obserwacji) oraz dla drugiej i trzeciej analizy okresowej w przypadku leczenia durwalumabem + CHT (odpowiednio po 25,1 i 39,4 miesiącach obserwacji).

4.3.2.2.1 Przeżycie całkowite

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia durwalumabem + CHT w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,86; 95% CI: 0,62; 1,21). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 19,7 miesiąca obserwacji dla oceny serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla oceny durwalumabu + CHT oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji- 31,6 miesiąca w przypadku leczenia serplulimabem + CHT w porównaniu z 39,5 miesiącami dla durwalumabu + CHT także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (odpowiednio HR=0,83; 95% CI: 0,62; 1,10 oraz HR=0,86; 95% CI: 0,66; 1,12).

W Tab. 25 przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Tab. 25. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Durwalumab + ChT vs ChT	Serplulimab + ChT vs Durwalumab + ChT
0,63 (0,49; 0,82) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,73 (0,59; 0,91) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,86 (0,62; 1,21)
0,62 (0,50; 0,76) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,75 (0,62; 0,91) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	0,83 (0,62; 1,10)

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
0,61 (0,50; 0,74)	0,71 (0,60; 0,86)	0,86 (0,66; 1,12)
1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 31,6 miesiąca	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 39,4 miesiąca	

4.3.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę leczenia serplulimabem w + CHT względem leczenia durwalumabem + CHT w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,82) oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,59; 95% CI: 0,44; 0,78).

W Tab. 26 przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Tab. 26. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Porównanie bezpośrednie, HR (95%CI)		Porównanie pośrednie, HR (95%CI)
Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Durwalumab + ChT vs ChT	Serplulimab + ChT vs Durwalumab + ChT
0,48 (0,38; 0,59)	0,78 (0,65; 0,94)	
1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,62 (0,46; 0,82)
0,47 (0,38; 0,59)	0,80 (0,66; 0,96)	
1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	0,59 (0,44; 0,78)

4.3.2.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu z durwalumabem + CHT w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania nie różniło się istotnie statystycznie pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=0,97; 95%CI: 0,82; 1,14) oraz dla 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=1,00; 95% CI: 0,84; 1,20). Co więcej, w przypadku pozostałych punktów końcowych, tj. dla odsetka

pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, stabilizację choroby i postęp choroby porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic podczas leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia durwalumabem + CHT.

W Tab. 27 przedstawiono porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Tab. 27. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Durwalumab + ChT vs ChT	Serplulimab + ChT vs Durwalumab + ChT
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi		
1,14 (1,03; 1,26) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,18 (1,02; 1,34) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,97 (0,82; 1,14)
1,17 (1,03; 1,34) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,17 (1,03; 1,33) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	1,00 (0,84; 1,20)
Odpowiedź całkowita		
3,53 (0,18; 67,95) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	3,01 (0,61; 14,79) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,17 (0,04; 34,03)
Odpowiedź częściowa		
1,13 (1,02; 1,24) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,15 (1,01; 1,32) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,98 (0,83; 1,16)
Stabilizacja choroby		
0,67 (0,45; 0,98) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,48 (0,29; 0,79) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,40 (0,74; 2,63)
Postęp choroby		
0,41 (0,17; 0,98) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,04 (0,65; 1,65) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,39 (0,15; 1,06)

4.4 Analiza bezpieczeństwa

4.4.1 Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią - porównanie bezpośrednie

Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie względem placebo w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ASTRUM-005.

W ramach profilu bezpieczeństwa oceniano wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), częstych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAE). Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, związane z leczeniem, a także zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podzielono na dwie kategorie z uwzględnieniem dowolnego stopnia nasilenia objawów oraz ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (zestaw danych do analizy bezpieczeństwa). Ogółem do analizy bezpieczeństwa włączono 585 pacjentów (n=389 pacjentów w grupie otrzymującej serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią i n=196 pacjentów w grupie otrzymującej samą chemioterapię).

Profil bezpieczeństwa przedstawiono w pełnotekstowej publikacji głównej (Cheng 2022) wraz z suplementem (Cheng 2022 suplement) i protokołem do badania (Cheng 2022 protokół), w publikacji pełnotekstowej Cheng 2025, w abstrakcie konferencyjnym Cheng 2022a oraz w rejestrze badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04063163>).

Dla ułatwienia opisywania wyników, grupę pacjentów otrzymujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na etopozydzie i karboplatynie nazywano „grupą otrzymującą serplulimab + CHT” a grupę pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z chemioterapią nazywano „grupą otrzymującą CHT”.

4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane

4.4.1.1.1 Pierwsza analiza okresowa

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), przy medianie okresu obserwacji 12,3 miesiąca, mediana liczby podanych cykli leczenia wynosiła 8 (zakres: od 1 do 32) w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu z 6 (zakres: od 1 do 36) w grupie pacjentów otrzymujących

CHT. Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła odpowiednio 22,0 tygodnie (zakres: od 0,1 do 107,7 tygodnia) i 16,4 tygodnia (zakres: od 0,1 do 106,1 tygodnia) (Cheng 2022).

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 95,6% pacjentów w grupie serplulimabu + CHT (82,5% w przypadku ≥ 3 stopnia nasilenia) w porównaniu z 97,4% pacjentów w grupie otrzymującej CHT (80,1% w przypadku ≥ 3 stopnia nasilenia). Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 35,0% pacjentów w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 35,2% pacjentami w grupie otrzymującej CHT (Cheng 2022).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłosiło 272 pacjentów (69,9%) w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu do 110 pacjentów (56,1%) w grupie otrzymującej CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia wystąpiły u 129 pacjentów (33,2%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 54 pacjentami (27,6%) w grupie przyjmującej CHT. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia była zmniejszona liczba neutrofili (14,1% w grupie serplulimabu + CHT vs 13,8% w grupie otrzymującej CHT), zmniejszona liczba białych krwinek (8,5% vs 8,7%), zmniejszona liczba płytek krwi (6,2% vs 8,2%) i anemia (5,4% vs 5,6%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 17,0% pacjentów w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 13,8% pacjentów w grupie otrzymującej CHT (Cheng 2022).

Leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu do standardowej CHT wiązało się z **istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem** (RR=1,25; 95%CI: 1,08; 1,43; p=0,002). Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu zaawansowania i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (Cheng 2022).

W Tab. 28 przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia oraz związane z leczeniem w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 28. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia oraz związane z leczeniem podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)				
Dowolne AE, n (%)	372 (95,6%)	191 (97,4%)	0,98 [0,95; 1,01] p=0,234	-0,02 [-0,05; 0,01] p=0,235

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE o ≥ 3 . stopniu nasilenia, n (%)	321 (82,5%)	157 (80,1%)	1,03 [0,95; 1,12] p=0,485	0,02 [-0,04; 0,09] p=0,482
AE o 5. stopniu nasilenia, n (%)	30 (7,7%)	20 (10,2%)	0,76 [0,44; 1,30] p=0,309	-0,02 [-0,07; 0,03] p=0,329
Ciężkie AE, n (%)	136 (35,0%)	69 (35,2%)	0,99 [0,79; 1,25] p=0,954	0,00 [-0,08; 0,08] p=0,954
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)				
Dowolne AE, n (%)	272 (69,9%)	110 (56,1%)	1,25 [1,08; 1,43] p=0,002	0,14 [0,05; 0,22] p=0,001
AE o ≥ 3 . stopniu nasilenia, n (%)	129 (33,2%)	54 (27,6%)	1,20 [0,92; 1,57] p=0,174	0,06 [-0,02; 0,13] p=0,159
AE o 5. stopniu nasilenia, n (%)	3 (0,8%)	1 (0,5%)	1,51 [0,16; 14,44] p=0,720	0,00 [-0,01; 0,02] p=0,699
Ciężkie AE, n (%)	66 (17,0%)	27 (13,8%)	1,23 [0,81; 1,86] p=0,323	0,03 [-0,03; 0,09] p=0,305

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

W zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, występujących u 10% lub więcej pacjentów w obu grupach terapeutycznych, nie odnotowano istotnej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą przyjmującą CHT. **Odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zmniejszonego apetytu (RR=1,83; 95% CI: 1,44; 2,32; p=0,000), obniżonego poziomu sodu we krwi (RR=1,80; 95% CI: 1,21; 2,69; p=0,004), obniżonego poziomu potasu (RR=1,98; 95% CI: 1,13; 3,47; p=0,017), obniżonego poziomu wapnia (RR=1,97; 95% CI: 1,00; 3,85; p=0,049), ogólnych zaburzeń układu endokrynologicznego (RR=2,93; 95% CI: 1,77; 4,84; p=0,000) i niedoczynności, jak i nadczynności tarczycy (RR=4,53; 95% CI: 2,12; 9,71; p=0,000; RR=3,69; 95% CI: 1,60; 8,52; p=0,0002) oraz mniejsze ryzyko wystąpienia wymiotów (RR=0,65; 95% CI: 0,48; 0,88; p=0,005) i duszności (RR=0,49; 0,29; 0,81; p=0,005) w grupie pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT w porównaniu do leczenia CHT.**

W Tab. 29 przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (występujące u 10% lub więcej pacjentów w obu grupach terapeutycznych) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 29. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do placebo w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiania: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022 suplement).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego, n (%)	324 (83,3%)	165 (84,2%)	0,99 [0,92; 1,07] p=0,781	-0,01 [-0,07; 0,05] p=0,782
Niedokrwistość, n (%)	278 (71,5%)	138 (70,4%)	1,02 [0,91; 1,13] p=0,791	0,01 [-0,07; 0,09] p=0,791
Neutropenia, n (%)	114 (29,3%)	62 (31,2%)	0,93 [0,72; 1,20] p=0,561	-0,02 [-0,10; 0,06] p=0,565
Leukopenia, n (%)	95 (24,4%)	40 (20,4%)	1,20 [0,86; 1,66] p=0,282	0,04 [-0,03; 0,11] p=0,266
Trombocytopenia, n (%)	71 (18,3%)	29 (14,8%)	1,23 [0,83; 1,83] p=0,299	0,03 [-0,03; 0,10] p=0,281
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, n (%)	312 (80,2%)	151 (77,0%)	1,04 [0,95; 1,14] p=0,386	0,03 [-0,04; 0,10] p=0,382
Zmniejszona liczba neutrofili, n (%)	218 (56,0%)	100 (51,0%)	1,10 [0,93; 1,29] p=0,259	0,05 [-0,04; 0,14] p=0,250
Zmniejszona liczba krwinek białych, n (%)	208 (53,5%)	100 (51,0%)	1,05 [0,89; 1,24] p=0,579	0,02 [-0,06; 0,11] p=0,576
Zmniejszona liczba płytek krwi, n (%)	157 (40,4%)	88 (44,9%)	0,90 [0,74; 1,09] p=0,288	-0,05 [-0,13; 0,04] p=0,295
Podwyższony poziom ALT, n (%)	70 (18,0%)	37 (18,9%)	0,95 [0,67; 1,37] p=0,794	-0,01 [-0,08; 0,06] p=0,796
Zmniejszona liczba limfocytów, n (%)	69 (17,7%)	29 (14,8%)	1,20 [0,80; 1,79] p=0,372	0,03 [-0,03; 0,09] p=0,357
Podwyższony poziom AST, n (%)	62 (15,9%)	33 (16,8%)	0,95 [0,64; 1,39] p=0,781	-0,01 [-0,07; 0,05] p=0,782
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, n (%)	46 (11,8%)	17 (8,7%)	1,36 [0,80; 2,31] p=0,251	0,03 [-0,02; 0,08] p=0,224
Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, n (%)	42 (10,8%)	17 (8,7%)	1,24 [0,73; 2,13] p=0,424	0,02 [-0,03; 0,07] p=0,406

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Zwiększona masa ciała, n (%)	40 (10,3%)	14 (7,1%)	1,44 [0,80; 2,58] p=0,221	0,03 [-0,02; 0,08] p=0,191
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, n (%)	253 (65,0%)	111 (56,6%)	1,15 [1,00; 1,32] p=0,057	0,08 [0,00; 0,17] p=0,050
Zmniejszony apetyt, n (%)	103 (26,5%)	56 (28,6%)	1,83 [1,44; 2,32] p=0,000	0,24 [0,16; 0,32] p=0,000
Obniżony poziom sodu, n (%)	93 (23,9%)	26 (13,3%)	1,80 [1,21; 2,69] p=0,004	0,11 [0,04; 0,17] p=0,001
Obniżony poziom albumin, n (%)	71 (18,3%)	28 (14,3%)	1,28 [0,85; 1,91] p=0,233	0,04 [-0,02; 0,10] p=0,212
Obniżony poziom trójglicerydów, n (%)	64 (16,5%)	24 (12,2%)	1,34 [0,87; 2,08] p=0,185	0,04 [-0,02; 0,10] p=0,161
Obniżony poziom potasu, n (%)	55 (14,1%)	14 (7,1%)	1,98 [1,13; 3,47] p=0,017	0,07 [0,02; 0,12] p=0,006
Zwiększony poziom glukozy, n (%)	48 (12,3%)	15 (7,7%)	1,61 [0,93; 2,81] p=0,091	0,05 [0,00; 0,10] p=0,064
Zwiększony poziom cholesterolu, n (%)	43 (11,1%)	18 (9,2%)	1,20 [0,71; 2,03] p=0,487	0,02 [-0,03; 0,07] p=0,473
Zwiększony poziom kwasu moczowego, n (%)	40 (10,3%)	17 (8,7%)	1,19 [0,69; 2,04] p=0,537	0,02 [-0,03; 0,07] p=0,525
Obniżony poziom wapnia, n (%)	39 (10,0%)	10 (5,1%)	1,97 [1,00; 3,85] p=0,049	0,05 [0,01; 0,09] p=0,024
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, n (%)	233 (59,9%)	127 (64,8%)	0,92 [0,81; 1,05] p=0,241	-0,05 [-0,13; 0,03] p=0,246
Nudności, n (%)	138 (35,5%)	85 (43,4%)	0,82 [0,66; 1,01] p=0,059	-0,08 [-0,16; 0,01] p=0,066
Zaparcia, n (%)	93 (23,9%)	56 (28,6%)	0,84 [0,63; 1,11] p=0,218	-0,05 [-0,12; 0,03] p=0,230
Wymioty, n (%)	75 (19,3%)	58 (29,6%)	0,65 [0,48; 0,88] p=0,005	-0,10 [-0,18; -0,03] p=0,007
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, n (%)	234 (60,2%)	115 (58,7%)	1,03 [0,89; 1,18] p=0,732	0,01 [-0,07; 0,10] p=0,731

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Łysienie, n (%)	210 (54,0%)	111 (56,6%)	0,95 [0,82; 1,11] p=0,540	-0,03 [-0,11; 0,06] p=0,543
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	169 (43,4%)	91 (46,4%)	0,94 [0,78; 1,13] p=0,489	-0,03 [-0,12; 0,06] p=0,494
Gorączka, n (%)	56 (14,4%)	26 (13,3%)	1,09 [0,70; 1,67] p=0,711	0,01 [-0,05; 0,07] p=0,707
Przewlekłe zmęczenie, n (%)	40 (10,3%)	25 (12,8%)	0,81 [0,50; 1,29] p=0,368	-0,02 [-0,08; 0,03] p=0,384
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	115 (29,6%)	65 (33,2%)	0,89 [0,69; 1,15] p=0,370	-0,04 [-0,12; 0,04] p=0,378
Kaszel, n (%)	42 (10,8%)	23 (11,7%)	0,92 [0,57; 1,48] p=0,733	-0,01 [-0,06; 0,05] p=0,736
Duszność, n (%)	26 (6,7%)	27 (13,8%)	0,49 [0,29; 0,81] p=0,005	-0,07 [-0,13; -0,02] p=0,010
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, n (%)	97 (24,9%)	46 (23,5%)	1,06 [0,78; 1,44] p=0,698	0,01 [-0,06; 0,09] p=0,695
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)	93 (23,9%)	40 (20,4%)	1,17 [0,84; 1,63] p=0,345	0,03 [-0,04; 0,11] p=0,331
Zaburzenia serca, n (%)	82 (21,1%)	33 (16,8%)	1,25 [0,87; 1,80] 0,228	0,04 [-0,02; 0,11] p=0,209
Zaburzenia układu nerwowego, n (%)	82 (21,1%)	33 (16,8%)	1,25 [0,87; 1,80] 0,228	0,04 [-0,02; 0,11] p=0,209
Zaburzenia układu endokrynologicznego, n (%)	93 (23,9%)	16 (8,2%)	2,93 [1,77; 4,84] p=0,000	0,16 [0,10; 0,21] p=0,000
Niedoczynność tarczycy, n (%)	63 (16,2%)	7 (3,6%)	4,53 [2,12; 9,71] p=0,000	0,13 [0,08; 0,17] p=0,000
Nadczynność tarczycy, n (%)	44 (11,3%)	6 (3,1%)	3,69 [1,60; 8,52] p=0,002	0,08 [0,04; 0,12] p=0,000
Zaburzenia psychiczne, n (%)	58 (14,9%)	30 (15,3%)	0,97 [0,65; 1,46] p=0,889	0,00 [-0,07; 0,06] p=0,900
Bezsenność, n (%)	43 (11,1%)	17 (8,7%)	1,27 [0,75; 2,18] p=0,375	0,02 [-0,03; 0,07] p=0,353

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Zaburzenia nerek i dróg moczowych, n (%)	49 (12,6%)	21 (10,7%)	1,18 [0,73; 1,90] p=0,510	0,02 [-0,04; 0,07] p=0,498
Zaburzenia naczyniowe, n (%)	34 (8,7%)	21 (10,7%)	0,82 [0,49; 1,37] p=0,439	-0,02 [-0,07; 0,03] p=0,453
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, n (%)	29 (7,5%)	20 (10,2%)	0,73 [0,42; 1,26] p=0,257	-0,03 [-0,08; 0,02] p=0,279

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT - aminotransferaza alaminowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

W przypadku zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu zaawansowania związanych z leczeniem i występujących u 10% lub więcej pacjentów w obu grupach terapeutycznych, w zdecydowanej większości nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą przyjmującą CHT. Odnotowano **istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ogólnych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu zaawansowania** (RR=1,25; 95% CI: 1,08; 1,43; p=0,002), **niedoczynności tarczycy** (RR=5,84; 95% CI: 2,38; 14,23; p=0,000) i **nadczynności tarczycy** (RR=3,96; 95% CI: 1,60; 8,52; p=0,002) w grupie pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT niż w grupie pacjentów przyjmujących CHT.

W Tab. 30 przedstawiono zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu zaawansowania związane z leczeniem (występujące u 10% lub więcej pacjentów w obu grupach terapeutycznych) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 30. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu zaawansowania związane z leczeniem podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE, n (%)	272 (69,9%)	110 (56,1%)	1,25 [1,08; 1,43] p=0,002	0,14 [0,05; 0,22] p=0,001
Niedokrwistość, n (%)	84 (21,6%)	36 (18,4%)	1,18 [0,83; 1,67] p=0,366	0,03 [-0,04; 0,10] p=0,352
Zmniejszona liczba krwinek białych, n (%)	78 (20,1%)	33 (16,8%)	1,19 [0,82; 1,72] p=0,353	0,03 [-0,03; 0,10] p=0,338
Zmniejszona liczba neutrofili, n (%)	77 (19,8%)	35 (17,9%)	1,11 [0,77; 1,59]	0,02 [-0,05; 0,09]

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
			p=0,576	p=0,509
Zmniejszona liczba płytek krwi, n (%)	59 (15,2%)	36 (18,4%)	0,83 [0,57; 1,20] p=0,320	-0,03 [-0,10; 0,03] p=0,334
Niedoczynność tarczycy, n (%)	58 (14,9%)	5 (2,6%)	5,84 [2,38; 14,34] p=0,000	0,12 [0,08; 0,17] p=0,000
Mdłości, n (%)	50 (12,9%)	28 (14,3%)	0,90 [0,59; 1,38] p=0,630	-0,01 [-0,07; 0,04] 0,635
Podwyższony poziom ALT, n (%)	46 (11,3%)	19 (9,7%)	1,22 [0,74; 2,02] p=0,442	0,02 [-0,03; 0,07] p=0,425
Nadczynność tarczycy, n (%)	44 (11,3%)	6 (3,1%)	3,96 [1,60; 8,52] p=0,002	0,08 [0,04; 0,12] p=0,000
Podwyższony poziom AST, n (%)	38 (9,8%)	21 (10,7%)	0,91 [0,55; 1,51] p=0,720	-0,01 [-0,06; 0,04] p=0,724
Zmniejszona liczba limfocytów, n (%)	26 (6,7%)	8 (4,1%)	1,64 [0,76; 3,55] p=0,211	0,03 [-0,01; 0,06] p=0,170
Neutropenia, n (%)	25 (6,4%)	10 (5,1%)	1,26 [0,62; 2,57] p=0,526	0,01 [-0,03; 0,05] p=0,509
Hiperglikemia, n (%)	24 (6,2%)	6 (3,1%)	2,02 [0,84; 4,85] p=0,118	0,03 [0,00; 0,07] p=0,073
Leukopenia, n (%)	21 (5,4%)	9 (4,6%)	1,18 [0,55; 2,52] p=0,677	0,01 [-0,03; 0,04] p=0,668
Hiponatremia, n (%)	17 (4,4%)	5 (2,6%)	1,71 [0,64; 4,57] p=0,283	0,02 [-0,01; 0,05] p=0,235

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT - aminotransferaza alaminowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia, nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą przyjmującą CHT.

W Tab. 31 przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia (występujące u 2% lub więcej pacjentów w obu grupach terapeutycznych) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 31. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE, n (%)	129 (33,2%)	54 (27,6%)	1,20 [0,92; 1,57] p=0,174	0,06 [-0,02; 0,13] p=0,159
Niedokrwistość, n (%)	21 (5,4%)	11 (5,6%)	0,96 [0,47; 1,95] p=0,915	0,00 [-0,04; 0,04] p=0,915
Zmniejszona liczba krwinek białych, n (%)	33 (8,5%)	17 (8,7%)	0,98 [0,56; 1,71] p=0,938	0,00 [-0,05; 0,05] p=0,938
Zmniejszona liczba neutrofili, n (%)	55 (14,1%)	27 (13,8%)	1,03 [0,67; 1,57] p=0,905	0,00 [-0,06; 0,06] p=0,905
Zmniejszona liczba płytek krwi, n (%)	24 (6,2%)	16 (8,2%)	0,76 [0,41; 1,39] p=0,367	-0,02 [-0,07; 0,03] p=0,387
Niedoczynność tarczycy, n (%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1,52 [0,06; 37,03] p=0,799	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,589
Mdłości, n (%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1,52 [0,06; 37,03] p=0,799	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,589
Podwyższony poziom ALT, n (%)	4 (1,0%)	1 (0,5%)	2,02 [0,23; 17,91] p=0,529	0,01 [-0,01; 0,02] p=0,473
Podwyższony poziom AST, n (%)	2 (0,5%)	2 (1,0%)	0,50 [0,07; 3,55] p=0,491	-0,01 [-0,02; 0,01] p=0,529
Zmniejszona liczba limfocytów, n (%)	8 (2,1%)	2 (1,0%)	2,02 [0,43; 9,40] p=0,372	0,01 [-0,01; 0,03] p=0,308
Neutropenii, n (%)	17 (4,4%)	9 (4,6%)	0,95 [0,43; 2,10] p=0,902	0,00 [-0,04; 0,03] p=0,903
Hiperglikemia, n (%)	8 (2,1%)	0 (0%)	8,59 [0,50; 148,02] p=0,139	0,02 [0,00; 0,04] p=0,012
Leukopenia, n (%)	10 (2,6%)	4 (2,0%)	1,26 [0,40; 3,97] p=0,693	0,01 [-0,02; 0,03] p=0,681
Hiponatremia, n (%)	9 (2,3%)	2 (1,0%)	2,27 [0,49; 10,39] p=0,292	0,01 [-0,01; 0,03] p=0,217

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT - aminotransferaza alaminowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

4.4.1.1.2 Druga analiza okresowa

W publikacji Cheng 2025 i abstrakcie konferencyjnym Cheng 2022a podano wyniki bezpieczeństwa dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 22,0 tygodni (zakres: od 0,1 do 139,0) dla grupy serplulimabu + CHT i 16,4 tygodni (zakres: od 0,1 do 139,0) dla grupy CHT. Mediana liczby cykli wynosiła 8 (zakres: od 1 do 42) dla serplulimabu + CHT i 6 (zakres: od 1 do 46) dla grupy CHT (Cheng 2025).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 373 (95,9%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 191 (97,4%) w grupie CHT, podczas gdy zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopnia nasilenia wystąpiły odpowiednio u 324 (83,3%) i 160 (81,6%) pacjentów. TEAE związane z serplulimabem lub CHT o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszano u 273 (70,2%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 113 (57,7%) w grupie CHT a TEAE związane leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia - odpowiednio u 133 (34,2%) i 57 (29,1%) pacjentów; w obu grupach terapeutycznych zdarzenia te były głównie związane z toksycznością hematologiczną, taką jak zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość i neutropenia (Cheng 2025).

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 146 (37,5%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 71 (36,2%) w grupie CHT, podczas gdy zdarzenia niepożądane związane z serplulimabem lub CHT wystąpiły odpowiednio u 71 (18,3%) i 28 (14,3%) pacjentów. Reakcje związane z infuzją występowały rzadko (1,8% w grupie serplulimabu w porównaniu z 0,5% w grupie placebo) (Cheng 2025).

W przypadku niemal wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą przyjmującą CHT. Leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu do standardowej CHT wiązało się z **istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych** (RR=1,22; 95%CI: 1,06; 1,40; p=0,004) oraz **niedoczynności** (RR=6,05; 95% CI: 2,47; 15,81; p=0,000) i **nadczynności tarczycy** (RR=3,78; 95% CI: 1,64; 8,70; p=0,002).

W Tab. 32 i Tab. 33 przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o dowolnym i ≥ 3 . stopniu nasilenia w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 32. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025)^.

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Dowolne AE, n (%)	273 (70,2%)	113 (57,7%)	1,22 [1,06; 1,40] p=0,004	0,13 [0,4; 0,21] p=0,003
Ciężkie AE, n (%)	146/389 (37,5%)	71/196 (36,2%)	1,04 [0,83; 1,30] p=0,758	0,01 [-0,07; 0,10] p=0,757
Ciężkie AE związane z leczeniem, n (%)	71/389 (18,3%)	28/196 (14,3%)	1,28 [0,85; 1,91] p=0,233	0,04 [-0,02; 0,10] p=0,212
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)				
Anemia, n (%)	85 (21,9%)	37 (18,9%)	1,16 [0,82; 1,64] p=0,407	0,03 [-0,04; 0,10] p=0,395
Zmniejszenie liczby białych krwinek, n (%)	79 (20,3%)	33 (16,8%)	1,21 [0,83; 1,74] p=0,318	0,03 [-0,03; 0,10] p=0,302
Zmniejszenie liczby neutrofili, n (%)	76 (19,5%)	35 (17,9%)	1,09 [0,76; 1,57] p=0,626	0,02 [-0,05; 0,08] p=0,621
Zmniejszenie liczby płytek krwi, n (%)	61 (15,7%)	36 (18,4%)	0,85 [0,59; 1,24] p=0,408	-0,03 [-0,09; 0,04] p=0,419
Nudności, n (%)	51 (13,1%)	28 (14,3%)	0,92 [0,60; 1,41] p=0,694	-0,01 [-0,07; 0,05] p=0,698
Zwiększenie aktywności ALT, n (%)	48 (12,3%)	19 (9,7%)	1,27 [0,77; 2,10] p=0,347	0,03 [-0,03; 0,08] p=0,326
Niedoczynność tarczycy, n (%)	60 (15,4%)	5 (2,6%)	6,05 [2,47; 15,81] p=0,000	0,13 [0,09; 0,17] p=0,000
Zwiększenie aktywności AST, n (%)	38 (9,8%)	21 (10,7%)	0,91 [0,55; 1,51] p=0,720	-0,01 [-0,06; 0,04] p=0,724
Zmniejszony apetyt, n (%)	39 (10,0%)	19 (9,7%)	1,03 [0,61; 1,74] p=0,899	0,00 [-0,05; 0,05] p=0,899
Nadczynność tarczycy, n (%)	45 (11,6%)	6 (3,1%)	3,78 [1,64; 8,70] p=0,002	0,09 [0,05; 0,12] p=0,000
Neutropenia, n (%)	26 (6,7%)	10 (5,1%)	1,31	0,02

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
			[0,64; 2,66] p=0,455	[-0,02; 0,06] p=0,433
Zmniejszenie liczby limfocytów, n (%)	27 (6,9%)	8 (4,1%)	1,70 [0,79; 3,67] p=0,177	0,03 [-0,01; 0,07] p=0,135
Leukopenia, n (%)	22 (5,7%)	10 (5,1%)	1,11 [0,54; 2,29] p=0,781	0,01 [-0,03; 0,04] p=0,778
Hiperglikemia, n (%)	25 (6,4%)	6 (3,1%)	2,10 [0,88; 5,03] p=0,096	0,03 [0,00; 0,07] p=0,054
Hiponatremia, n (%)	18 (4,6%)	5 (2,6%)	1,81 [0,68; 4,81] p=0,232	0,02 [-0,01; 0,05] p=0,180

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. ^ Zdarzenia ≥ 3 . stopnia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów w dowolnej grupie, oraz zdarzenia dowolnego stopnia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej grupie. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

W żadnym z raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą przyjmującą CHT.

Tab. 33. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025)^.

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)				
Dowolne AE, n (%)	133 (34,2%)	57 (29,1%)	1,18 [0,91; 1,52] p=0,220	0,05 [-0,03; 0,13] p=0,206
Anemia, n (%)	21 (5,4%)	11 (5,6%)	0,96 [0,47; 1,95] p=0,915	0,00 [-0,04; 0,04] p=0,915
Zmniejszenie liczby białych krwinek, n (%)	33 (8,5%)	17 (8,7%)	1,11 [0,62; 1,99] p=0,730	0,01 [-0,04; 0,05] p=0,726
Zmniejszenie liczby neutrofili, n (%)	55 (14,1%)	27 (13,8%)	1,03 [0,67; 1,57] p=0,905	0,00 [-0,06; 0,06] p=0,905
Zmniejszenie liczby płytek krwi, n (%)	24 (6,2%)	16 (8,2%)	0,76 [0,41; 1,39] p=0,367	-0,02 [-0,07; 0,03] p=0,387

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Nudności, n (%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,52 [0,06; 37,03] p=0,799	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,589
Zwiększenie aktywności ALT, n (%)	4 (1,0%)	1 (0,5%)	2,02 [0,23; 17,91] p=0,529	0,01 [-0,01; 0,02] p=0,473
Niedoczynność tarzycy, n (%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,52 [0,06; 37,03] p=0,799	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,589
Zwiększenie aktywności AST, n (%)	2 (0,5%)	2 (1,0%)	0,50 [0,07; 3,5] p=0,491	-0,01 [-0,02; 0,01] p=0,529
Zmniejszony apetyt, n (%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	2,53 [0,12; 52,36] p=0,549	0,01 [-0,01; 0,02] 0,341
Neutropenia, n (%)	17 (4,4%)	9 (4,6%)	0,95 [0,43; 2,10] p=0,902	0,00 [-0,04; 0,03] p=0,903
Zmniejszenie liczby limfocytów, n (%)	8 (2,1%)	2 (1,0%)	2,02 [0,43; 9,40] p=0,372	0,01 [-0,01; 0,03] p=0,308
Leukopenia, n (%)	10 (2,6%)	4 (2,0%)	1,26 [0,40; 3,97] p=0,693	0,01 [-0,02; 0,03] p=0,681
Hiperglikemia, n (%)	8 (2,1%)	0 (0,0%)	8,59 [0,50; 148,02] p=0,139	0,02 [0,00; 0,04] p=0,012
Hiponatremia, n (%)	10 (2,6%)	2 (1,0%)	2,52 [0,56; 11,39] p=0,230	0,02 [-0,01; 0,04] p=0,150

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. ^ Zdarzenia ≥ 3 . stopnia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów w dowolnej grupie, oraz zdarzenia dowolnego stopnia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej grupie. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu

4.4.1.2.1 Pierwsza analiza okresowa

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca, częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia, była podobna w obu grupach (8,0% w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 7,7% w grupie CHT) (Cheng 2022).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia doprowadziły do przerwania leczenia lub u 31 (8,0%) pacjentów stosujących serplulimab + CHT i u 15 (7,7%) pacjentów w grupie

otrzymującej CHT. Dziewiętnastu pacjentów (4,9%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 8 pacjentami (4,1%) w grupie stosującej CHT przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do zgonu u 30 pacjentów (7,7%) stosujących serplulimab + CHT i u 20 pacjentów (10,2%) w grupie otrzymującej CHT. Trzech pacjentów (0,8%) zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych przypisywanych serplulimabowi + CHT, w tym pacjent z ostrym zespołem wieńcowym, gorączką i zmniejszoną liczbą płytek krwi. Jeden pacjent (0,5%) zmarł z powodu zdarzenia niepożądanego (trombocytopenia) przypisywanego samej CHT. Wszystkie 4 działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu miały związek z układem odpornościowym (Cheng 2022).

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą przyjmującą CHT w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu podczas pierwszej analizy okresowej.

W Tab. 34 przedstawiono odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie lub zmarli z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia i związanych z leczeniem w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 34. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu w pierwszej analizie okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	31 (8,0%)	15 (7,7%)	1,04 [0,58; 1,88] p=0,893	0,00 [-0,04; 0,05] p=0,893
AE związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	19 (4,9%)	8 (4,1%)	1,20 [0,53; 2,68] p=0,663	0,01 [-0,03; 0,04] p=0,653
AE związane z leczeniem i prowadzące do zgonu, n (%)	30 (7,7%)	20 (10,2%)	0,76 [0,44; 1,30] p=0,309	-0,02 [-0,07; 0,03] p=0,329

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

4.4.1.2.2 Druga analiza okresowa

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, łącznie 38 (9,8%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 18 (9,2%) w grupie CHT przerwało leczenie z powodu TEAE; spośród tych pacjentów odpowiednio u 23 (5,9%) i 10 (5,1%) występowały TEAE związane z serplulimabem

lub CHT. Zgony z powodu TEAE wystąpiły u 35 (9,0%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 22 (11,2%) w grupie CHT, spośród których 5 (1,3%) uznano za związane z serplulimabem + CHT (ostry zespół wieńcowy, gorączka, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym i choroba płuca o podłożu immunologicznym), podczas gdy 1 (0,5%) uznano za związany z CHT (małopłytkowość). Po wykluczeniu zgonu wynikającego z progresji choroby, częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu zmniejszyła się do 6,2% w grupie serplulimabu + CHT i 7,7% w grupie CHT. Ponadto, po wykluczeniu zgonów wynikających z progresji choroby lub COVID-19, częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu w naszym badaniu zmniejszyła się do 5,4% i 6,6% w odpowiednich grupach (Cheng 2025).

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą przyjmującą CHT w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu podczas drugiej analizy okresowej.

W Tab. 35 przedstawiono odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie lub zmarli z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 35. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu w drugiej analizie okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	38/389 (9,8%)	18/196 (9,2%)	1,06 [0,62; 1,81] p=0,821	0,01 [-0,04; 0,06] p=0,819
AE związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	23/389 (5,9%)	10/196 (5,1%)	1,16 [0,56; 2,39] p=0,689	0,01 [-0,03; 0,05] p=0,681
AE prowadzące do zgonu, n (%)	35/389 (9,0%)	22/196 (11,2%)	0,80 [0,48; 1,33] p=0,391	-0,02 [-0,07; 0,03] p=0,406
AE związane z leczeniem i prowadzące do zgonu, n (%)	5/389 (1,3%)	1/196 (0,5%)	2,52 [0,30; 21,42] p=0,397	0,01 [-0,01; 0,02] p=0,311
Po wykluczeniu zgonów wynikających z progresji choroby				
AE związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	24/389 (6,2%)	15/196 (7,7%)	0,81 [0,43; 1,50] p=0,497	-0,01 [-0,06; 0,03] p=0,511
Po wykluczeniu zgonów wynikających z progresji choroby i COVID-19				
AE związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	21/389 (5,4%)	13/196 (6,6%)	0,81 [0,42; 1,59] p=0,547	-0,01 [-0,05; 0,03] p=0,559

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

4.4.1.3.1 Pierwsza analiza okresowa

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 144 pacjentów (37,0%) w grupie przyjmującej serplulimab + CHT w porównaniu z 36 pacjentami (18,4%) w grupie stosującej CHT. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o 3. lub wyższym stopniu nasilenia wystąpiły u 37 pacjentów (9,5%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 11 pacjentami (5,6%) w grupie stosującej CHT. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o częstotliwości występowania na poziomie 5% lub wyższym w dowolnej grupie to niedoczynność tarczycy (11,6% w grupie serplulimabu + CHT vs 1,5% w grupie CHT) i nadczynność tarczycy (odpowiednio 9,0% vs 3,1%). Reakcje związane z wlewem wystąpiły u 7 pacjentów (1,8%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 1 pacjentem (0,5%) stosującym CHT (Cheng 2022).

Odnotowano istotne statystycznie zwiększenie zakresu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym (RR=2,02; 95% CI: 1,46; 2,78; p=0,000) i 1. i 2. stopniu nasilenia (RR=2,16; 95% CI: 1,45; 3,22; p=0,000) w grupie pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT w porównaniu do leczenia CHT. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu zaawansowania.

W Tab. 36 przedstawiono zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 36. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE o podłożu immunologicznym, n (%)	144 (37,0%)	36 (18,4%)	2,02 [1,46; 2,78] p=0,000	0,19 [0,11; 0,26] p=0,000
AE o podłożu immunologicznym o 1 i 2. stopniu nasilenia, n (%)	107 (27,5%)	25 (12,8%)	2,16 [1,45; 3,22] p=0,000	0,15 [0,08; 0,21] p=0,000
AE o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia, n (%)	37 (9,5%)	11 (5,6%)	1,69 [0,88; 3,25] p=0,112	0,04 [0,00; 0,08] p=0,079

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

Zapalenie płuc zgłoszono u 8,2% pacjentów w każdej z grup terapeutycznych (32 przypadki w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 16 przypadkami w grupie stosującej CHT). Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w postaci zapalenia płuc o 3. lub wyższym stopniu nasilenia zgłoszono u 1% pacjentów (4 przypadki w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 2 przypadkami w grupie CHT). Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym zgłoszono u 3 pacjentów (0,8%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 1 pacjentem (0,5%) w grupie CHT. U jednego pacjenta w każdej z grup terapeutycznych wystąpiło zapalenie płuc o 3. lub wyższym stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym (Cheng 2022).

4.4.1.3.2 Druga analiza okresowa

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE) zgłoszono u 147 (37,8%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 38 (19,4%) w grupie CHT, a większość tych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem niedoczynności tarczycy (11,8% w porównaniu z 1,5%) i nadczynności tarczycy (9,3% w porównaniu z 3,1%), wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów w którejkolwiek z grup. Działania irAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłaszano u 40 (10,3%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i u 13 (6,6%) w grupie CHT (Cheng 2025).

Odnotowano istotne statystycznie zwiększenie zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,95; 95% CI: 1,43; 2,66; $p=0,000$) w grupie pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT w porównaniu do leczenia CHT. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu zaawansowania.

W Tab. 37 przedstawiono zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 37. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2022).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE o podłożu immunologicznym, n (%)	147 (37,8%)	38 (19,4%)	1,95 [1,43; 2,66] $p=0,000$	0,18 [0,11; 0,26] $p=0,000$
AE o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia, n (%)	40 (10,3%)	13 (6,6%)	1,55 [0,85; 2,83] $p=0,153$	0,04 [-0,01; 0,08] $p=0,121$

* Obliczenia wykonane przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

4.4.2 Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z komparatorami - porównanie pośrednie

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane dla komparatorów ekstrahowano dla populacji chorych zgodnej z aktualnym statusem refundacyjnym. Wyniki z poszczególnych badań oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa komparatorów w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca przedstawiono w aneksie 8.3.2.

Do ocenianych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa należały: zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia (związane z leczeniem lub zaistniałe w trakcie leczenia), zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu.

Dla ułatwienia opisywania wyników, grupę pacjentów otrzymujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na etopozydzie i karboplatynie nazywano „grupą otrzymującą serplulimab + CHT” a grupę pacjentów otrzymujących atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią nazywano odpowiednio „grupą otrzymującą atezolizumab lub durwalumab + CHT”.

4.4.2.1 Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs. atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie serplulimabu + CHT (karboplatyna + etopozyd) z atezolizumabem + CHT (karboplatyna + etopozyd) przez wspólny komparator - chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych terapii stanowili pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Główną analizę stanowi porównanie profilu bezpieczeństwa + CHT z atezolizumabem + CHT dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT vs. 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT). Przedstawiono również dane dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia serplulimabem + CHT (po 19,7 miesiącach obserwacji) oraz dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia atezolizumabem + CHT (po 22,9 miesiącach obserwacji).

Porównanie pośrednie wykazało **większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,20; 95% CI: 1,03; 1,40) podczas leczenia serplulimabem + CHT** względem leczenia atezolizumabem + CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia dla mediany okresu obserwacji 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT, zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia atezolizumabem + CHT.

W Tab. 38 przedstawiono porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium.

Tab. 38. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Atezolizumab + ChT vs placebo + ChT	Serplulimab + ChT vs atezolizumab + ChT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia	1,25 (1,08; 1,43) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,04 (0,98; 1,11) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,20 (1,03; 1,40)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Atezolizumab + ChT vs placebo + ChT	Serplulimab + ChT vs atezolizumab + ChT
	1,22 (1,06; 1,40) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,29 (1,09; 1,53) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	0,95 (0,76; 1,18)
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia	1,20 (0,92; 1,57) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,02 (0,86; 1,21) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,18 (0,86; 1,62)
	1,18 (0,91; 1,52) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,02 (0,86; 1,21) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	1,16 (0,85; 1,58)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1,23 (0,81; 1,86) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,22 (0,83; 1,80) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,01 (0,57; 1,78)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	0,61 (0,50; 0,74) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,65 (1,22; 2,23) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,98 (0,68; 1,40)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,20 (0,53; 2,68) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	3,68 (1,53; 8,90) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,33 (0,10; 1,08)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0,76 (0,44; 1,30) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,00 (0,21; 4,92) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,76 (0,14; 4,03)
	2,52 (0,30; 21,42) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,00 (0,21; 4,92) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	2,52 (0,18; 35,80)

4.4.2.2 Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs. durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie serplulimabu + CHT (karboplatyna + etopozyd) z durwalumabem + CHT (karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd) przez wspólny komparator – chemioterapię. Porównanie przeprowadzono metodą Buchera (Bucher 1997) zaadoptowaną przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003). Populację badań porównywanych terapii stanowili pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Główną analizę stanowi porównanie profilu bezpieczeństwa serplulimabu + CHT z durwalumabem + CHT dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT vs. 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT). Przedstawiono również dane dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia durwalumabem + CHT (po 25,1 miesiącach obserwacji).

Porównanie pośrednie wykazało na **większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia** ($RR=1,21$; 95% CI: 1,05; 1,39) **podczas leczenia serplulimabem + CHT** względem leczenia durwalumabem + CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Ponadto, **podczas leczenia serplulimabem + CHT** względem leczenia durwalumabem + CHT wykazano **większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia** ($RR=1,26$; 95% CI: 1,09; 1,47) oraz **ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia**, zarówno dla porównania okresu obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT ($RR=0,27$; 95% CI: 0,12; 0,62), jak i 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT ($RR=0,26$; 95% CI: 0,11; 0,59) oraz **zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia** dla porównania mediany okresu obserwacji 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT ($RR=0,12$; 0,01; 0,98).

Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla wszystkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zgonu oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia durwalumabem + CHT.

W Tab. 39 przedstawiono porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium.

Tab. 39. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95%CI)		Porównanie pośrednie, RR (95%CI)
	Serplulimab + ChT vs placebo + ChT	Durwalumab + ChT vs ChT	Serplulimab + ChT vs Durwalumab + ChT
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia			
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia	0,98 (0,95; 1,01)	1,01 (0,98; 1,04)	
	1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,97 (0,93; 1,01)
	1,22 (1,06; 1,40)	1,01 (0,98; 1,04)	
	1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	1,21 (1,05; 1,39)
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia	1,03 (0,95; 1,12)	0,99 (0,86; 1,13)	
	1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,04 (0,89; 1,22)
	1,18 (0,91; 1,52)	0,99 (0,87; 1,13)	
	1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	1,19 (0,89; 1,59)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,99 (0,79; 1,25)	0,86 (0,67; 1,09)	
	1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,15 (0,82; 1,61)
	1,04 (0,83; 1,30)	0,88 (0,69; 1,11)	
	1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	1,18 (0,85; 1,65)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,04 (0,58; 1,88)	1,00 (0,59; 1,70)	
	1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,33 (0,10; 1,08)
	1,06 (0,62; 1,81)	1,08 (0,65; 1,82)	
	1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	0,98 (0,47; 2,05)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia	1,25 (1,08; 1,43) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,99 (0,94; 1,05) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,26 (1,09; 1,47)
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia	1,20 (0,92; 1,57) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,88 (0,74; 1,05) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,36 (0,99; 1,88)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1,23 (0,81; 1,86) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,70 (0,47; 1,05) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,76 (0,99; 3,13)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,20 (0,53; 2,68) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,16 (0,56; 2,39) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,03 (0,35; 3,07)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0,76 (0,44; 1,30) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	2,51 (0,49; 12,82) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,30 (0,05; 1,69)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	2,02 (1,46; 2,78) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	7,46 (3,45; 16,11) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,27 (0,12; 0,62)
	1,95 (1,43; 2,66) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	7,60 (3,52; 16,41) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	0,26 (0,11; 0,59)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia	1,69 (0,88; 3,25) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	12,05 (1,58; 91,98) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,14 (0,02; 1,19)
	1,55 (0,85; 2,83) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	13,05 (1,72; 99,05) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	0,12 (0,01; 0,98)

4.5 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 28.04.2025 r. w wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zidentyfikowano i włączano do analizy klinicznej 7 przeglądów systematycznych.

Badania wtórne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.11, natomiast badania wykluczone wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.12.

Dla ułatwienia opisywania wyników, grupę pacjentów otrzymujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na etopozydzie i karboplatynie nazywano „grupą otrzymującą serplulimab + CHT” a grupę pacjentów otrzymujących atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią nazywano odpowiednio „grupą otrzymującą atezolizumab lub durwalumab + CHT”.

4.5.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria kwalifikacji: Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Zhu 2023, Wang 2023, Li 2023 oraz Du 2023, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich obecnie dostępnych schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu I linii drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, w tym skojarzenia inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych z chemioterapią opartą na związkach platyny.

Wszystkie zakwalifikowane przeglądy systematyczne obejmowały populację pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania. Dodatkowo, w przeglądzie Gong 2024 uwzględniono badanie oceniające populację z DRP o ograniczonym stadium zaawansowania (n=1), populację z nawrotowym DRP (n=2) i populację z DRP, bez wyróżnienia stadium zaawansowania (n=1). Każdy z przeglądów systematycznych obejmował jakościową i ilościową syntezę wyników (metaanalizy proste lub sieciowe). Dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów terapeutycznych, w zidentyfikowanych przeglądach porównywano schematy adebrelimabu, atezolizumabu, niwolumabu, durwalumabu, durwalumabu z tremelimumabem, ipilimumabu, pembrolizumabu, serplulimabu, tiragolumabu z atezolizumabem, tislelizumab i toripalimabu w skojarzeniu z chemioterapią. W przeglądzie Yang 2024 uwzględniono także nowy lek angiogenne zawierający skojarzenie bemelstobaru z anlotynibem i chemioterapią. Zgodnie z przyjętymi w niniejszej analizie komparatorami, niniejszej analizie uwzględnione jedynie ogólną ocenę immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz porównanie serplulimabu względem atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Zakwalifikowane do analizy przeglądy obejmowały od 6 badań RCT (Do 2023, Li 2023, Wang 2023) do 16 (Gong 2024) czy 17 badań (Kang 2024). Przeglądem z największą ilością włączy-

nych do oceny badań był przegląd Kang 2024, w którym uwzględniono zarówno badania randomizowane (n=9), jak i obserwacyjne (n=8) przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE). Liczba pacjentów włączonych do poszczególnych przeglądów wahała się od 2 600 (Li 2023) do 5 989 (Gong 2024). We wszystkich zidentyfikowanych wykorzystano dane z badania ASTRUM-005 dla oceny serplulimabu + CHT, z badania IMPower133 dla atezolizumabu + CHT oraz z badania CASPIAN dla durwalumabu + CHT. Ostatnia data wyszukiwania dla badań RCT to 13.11.2023 r. (Gong 2024).

W ramach oceny skuteczności w badaniach oceniano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), stabilność odpowiedzi (SOR), czas trwania odpowiedzi (DOR). Ocena bezpieczeństwa obejmowała następujące punkty końcowe: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub wyższym stopniu nasilenia, o 3. i 4. stopniu nasilenia, o 3.-5. stopniu nasilenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), w tym prowadzące do przerwania leczenia i zgonu oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR (aneks 8.5), w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji danych z badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Większość (n=6/7) z zakwalifikowanych do analizy przeglądów charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR. W przypadku pozostałego badania jakość oceniano na wysoką wg skali AMSTAR. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR umieszczono w aneksie 8.5.1.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 40. Wyniki przeglądów systematycznych wraz z metaanalizami przedstawiono w oddzielnych podrozdziałach: 4.5.2 (ocena skuteczności) i 4.5.3 (ocena bezpieczeństwa).

Tab. 40. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Yang 2024 Źródło finansowania: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2020LZL018), Hui Lan Public Welfare Foundation Project (HLZY-20231128001) and Health Field Research Program (grant no. 2-26).	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa obecnie dostępnych schematów leczenia, w tym kombinacji opartych na chemioterapii i inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych oraz schematu zawierającego lek przeciwnowotworowy, jako leczenie pierwszego rzutu. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: brak danych.	Populacja: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (ES-SLCC). Porównywane interwencje: schematy leczenia obejmowały adefrelimab, atezolizumab, durwalumab, durwalumab z tremelimumabem, ipilimumab, pembrolizumab, serplulimab, benmelstobart z anlotynibem, tislelizumab, tiragolumab z atezolizumabem i toripalimab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia. Punkty końcowe: • Przżycie całkowite (OS), • Przżycie wolne od progresji (PFS), • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), • Zdarzenia niepożądane o 3. lub wyższym stopniu nasilenia. Metodyka włączonych badań: badania RCT.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 10 badań RCT, z udziałem 5 544 pacjentów.	7/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości
Kang 2024 Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China (Grant/Award Numbers 81972199 and 82141107) and National High	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: PubMed, Web of Science, Embase, clinicaltrials.gov.	Populacja: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (ES-SLCC). Porównywane interwencje: schematy leczenia obejmowały serplulimab, pembrolizumab, niwolumab, toripalimab, tislezumab, adefrelimab, durwalumab, durwalumab z tremelimumabem, atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia. Punkty końcowe:	Włączone badania: Do przeglądu włączono 9 badań RCT i 8 badań RWE, co wiąże się z włączeniem do oceny odpowiednio 3 624 i 1 581 pacjentów.	7/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Level Hospital Clinical Research Funding (Grant/Award Numbers BJ-2022-101, and BJ-2023-069).	Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: brak danych.	- Przeżycie całkowite (OS), - Przeżycie wolne od progresji (PFS), - Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), - Zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Metodyka włączonych badań: badania RCT i RWE.		
Gong 2024 Źródło finansowania: Talents Cultivation Program of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Central Guidance for Local Projects, National Natural Science Foundation of Sichuan Province, National Natural Science Foundation of China, National Natural Science Foundation of China (Key Program).	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych immunoterapii w połączeniu z chemioterapią w leczeniu I linii. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od początku do 11 listopada 2023 roku.	Populacja: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (ES-SLCC). Porównywane interwencje: schematy leczenia obejmowały ipilimumab, atezolizumab, durwalumab, pembrolizumab, adebrelimab, serplulimab, niwolumab, durwalumab + tremelimumab, niwolumab, ipilimumab + niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia. Punkty końcowe: - Przeżycie całkowite (OS), - Przeżycie wolne od progresji (PFS), - Stabilność odpowiedzi (SOR), - Czas trwania odpowiedzi (DOR), - Zdarzenia niepożądane o 3. lub wyższym stopniu nasilenia. Metodyka włączonych badań: badania RCT.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 16 badań RCT, co wiąże się z włączeniem do oceny 5 989 pacjentów.	8/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości
Zhu 2023 Źródło finansowania: brak danych.	Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nowych kombinacji opartych na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią.	Populacja: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (ES-SLCC). Porównywane interwencje: schematy leczenia obejmowały ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, durwaluma +	Włączone badania: Do przeglądu włączono 7 badań RCT, co wiąże się z włączeniem do oceny 3 822 pacjentów.	9/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania	Ocena jakości badań wg skali AMSTAR
	Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2000 roku do 27 listopada 2022 roku.	tremelimumab, adebrelimab, serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia. Punkty końcowe: • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), w tym prowadzące do przerwania leczenia i zgonu, • Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE). Metodyka włączonych badań: badania RCT.		
Wang 2023 Źródło finansowania: brak sponsora.	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w skojarzeniu z chemioterapią jako leczeniem pierwszego rzutu. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Web of Science Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do lipca 2022 roku.	Populacja: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (ES-SLCC). Porównywane interwencje: schematy leczenia obejmowały ipilimumab, pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, durwalumab + tremelimumab, adebrelimab, serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia. Punkty końcowe: • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), • Zdarzenia niepożądane o dowolnym lub 3. lub wyższym stopniu nasilenia. Metodyka włączonych badań: badania RCT.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 6 badań RCT, co wiąże się z włączeniem do oceny 3 662 pacjentów.	8/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Li 2023 Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Jiangsu Province, the Social Development Foundation of China.	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych kombinacji opartych na inhibitorach PD-1/PD-L1 w leczeniu I linii. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: Pubmed, Cochrane Library, clinicaltrials.gov Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 6 lipca 2022 roku.	Populacja: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (ES-SLCC). Porównywane interwencje: schematy leczenia obejmowały atezolizumab, durwalumab, pembrolizumab, niwolumab, adebrelimab, serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia. Punkty końcowe: • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o dowolnym lub 3. lub wyższym stopniu nasilenia. Metodyka włączonych badań: badania RCT.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 6 badań RCT, co wiąże się z włączeniem do oceny 2 600 pacjentów.	8/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości
Du 2023 Źródło finansowania: Department of Science and Technology of Jilin Province [YDZJ202102CXJD 020]; Development and Reform Commission of Jilin Province [2021C023]; Department of Finance of Jilin Province [2020SCZT035].	Cel: określenie, która strategia leczenia skojarzonego jest optymalna w I linii leczenia. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane Library. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 31 października 2022 roku.	Populacja: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (ES-SLCC). Porównywane interwencje: schematy leczenia obejmowały adebrelimab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab, niwolumab, durwalumab i tremelimumab, durwalumab i serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia. Punkty końcowe: • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o 3.-5. lub stopniu nasilenia. Metodyka włączonych badań: badania RCT.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 6 badań RCT, co wiąże się z włączeniem do oceny 4 037 pacjentów.	8/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości

4.5.2 Analiza skuteczności

Skuteczność terapii serplulimabem (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium została oceniona na podstawie 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą. W analizach uwzględniano porównanie wszystkich obecnie dostępnych schematów terapeutycznych, w tym terapii skojarzonych opartych na immunoterapii i chemioterapii, jednak w niniejszej analizie uwzględnione jedynie ogólną ocenę chemioimmunoterapii względem chemioterapii oraz porównanie serplulimabu względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

W ramach oceny skuteczności w badaniach oceniano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), stabilizację odpowiedzi (SOR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Wyniki metaanaliz z poszczególnych badań wtórnych prezentowane były w różny sposób tzn. jako iloraz ryzyka (HR) lub iloraz szans (OR) dla zmiennych dychotomicznych lub średniej różnicy (MD) dla zmiennych ciągłych. Dane ekstrahowano wyłącznie dla wyników porównania serplulimabu z danym komparatorem. Wyniki metaanaliz, o ile było to możliwe, uzupełniano o ocenę heterogeniczność badań włączonych do danej metaanalizy.

Wyniki przedstawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego, oddzielnie dla porównania ogólnego immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz dla porównania serplulimabu z atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Dla ułatwienia posługiwano się skrótem „+ CHT” w odniesieniu do skojarzenia z chemioterapią.

4.5.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

W Tab. 41 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

- Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oceniono w 7 przeglądach systematycznych z metaanalizą (Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Zhu 2023, Wang 2023, Li 2023, Du 2023).

Yang 2024: Zastosowanie serplulimabu + CHT wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z CHT, a tym samym zmniejszone ryzyko zgonu o 37% (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,82).

Kang 2024: Dodanie dowolnego inhibitora PD-1/PD-L1 do CHT wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z standardową CHT (HR=0,74; 95% CI: 0,68; 0,80). Skojarzenie serplulimabu + CHT wiązało się z osiągnięciem najlepszej korzyści w zakresie wydłużenia OS w porównaniu do standardowej CHT spośród wszystkich analizowanych schematów terapeutycznych (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,81). W grupie badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWS), zauważalną poprawę przeżycia pod

względem OS (HR=0,65; 0,57; 0,74) osiągnięto po dodaniu dowolnego inhibitora PD-1/PD-L1 do standardowej CHT.

Gong 2024: W porównaniu do CHT, skojarzenie serplulimabu + CHT istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite (OS) (MD=-4,49; 95% CI: -7,97; -1,03).

Zhu 2023: Ocenę OS zgłoszono w siedmiu badaniach, w ramach których analizowano osiem strategii leczenia ($I^2 = 29,9\%$; 95% CI: 0%; 68,3%). Serplulimab + CHT istotnie statystycznie wydłużało przeżycie całkowite (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,82), tym samym obniżając ryzyko zgonu o 37% w porównaniu z CHT.

Wang 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z CHT, a tym samym zmniejszone ryzyko zgonu o 37% (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,81).

Li 2023: Dodanie dowolnego inhibitora PD-1/PD-L1 do CHT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z CHT (HR=0,72; 95% CI: 0,66; 0,79). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w OS pomiędzy PD-L1 + CHT a PD-1 + CHT (HR=0,99, 95% CI: 0,91; 1,08). Skojarzenie serplulimabu z CHT wiązało się z osiągnięciem najlepszej korzyści w zakresie wydłużenia OS w porównaniu do standardowej CHT spośród wszystkich analizowanych schematów terapeutycznych (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,82).

Du 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z CHT, a tym samym zmniejszone ryzyko zgonu o 37% (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,82).

- Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w 7 przeglądach systematycznych (Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Zhu 2023, Wang 2023, Li 2023, Du 2023).

Yang 2024: Serplulimab + CHT wykazał poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,83; 95% CI: 0,59; 1,17) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,84; 95% CI: 0,61; 1,16), jednak wyniki te nie były istotne statystycznie.

Kang 2024: Dodanie serplulimabu do CHT wykazało zauważalną, ale nieistotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,91; 95% CI: 0,63; 1,3) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,86; 95% CI: 0,62; 1,2).

Gong 2024: Dodanie serplulimabu do CHT nie wykazało istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (MD=-2,79; 95% CI: -7,45; 1,82) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (MD=-2,07; 95% CI: -6,7; 2,49).

Zhu 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT nie wykazało istotnych statystycznie zmian w czasie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,83; 95% CI: 0,59; 1,17) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,89; 95% CI: 0,65; 1,12).

Wang 2024: Serplulimab + CHT wykazał poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,83; 95% CI: 0,59; 1,17) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,84; 95% CI: 0,61; 1,16), jednak wyniki te nie były istotne statystycznie.

Li 2023: Dodanie serplulimabu do CHT wykazało zauważalną, ale nieistotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,84; 95% CI: 0,59; 1,19) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,88; 95% CI: 0,65; 1,21).

Du 2023: Serplulimab + CHT wykazał poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,83; 95% CI: 0,59; 1,17) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,84; 95% CI: 0,61; 1,15), jednak wyniki te nie były istotne statystycznie.

Tab. 41. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: przeżycie całkowite (OS).

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs chemioterapia				
Yang 2024	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,49; 0,82]	bd
Kang 2024	Dowolna immunochemioterapia vs CHT	RCT	HR=0,74 [95% CI: 0,68; 0,80]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,49; 0,81]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RWE	HR=0,65 [95% CI: 0,57; 0,74]	bd
Gong 2024	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	MD=-4,49 [95% CI: -7,97; -1,03]	Bd
Zhu 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,49; 0,82]	I ² = 29,9% [95% CI: 0%; 68,3%]
Wang 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,49; 0,81]	bd
Li 2023	Dowolna immunochemioterapia vs CHT	RCT	HR=0,72 [95% CI: 0,66; 0,79]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,49; 0,82]	bd
Du 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,49; 0,82]	Bd
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Yang 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,83 [95% CI: 0,59; 1,17]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,84 [95% CI: 0,61; 1,16]	bd
Kang 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,91 [95% CI: 0,63; 1,3]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,86 [95% CI: 0,62; 1,2]	bd
Gong 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	MD=-2,79 [95% CI: -7,45; 1,82]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	MD=-2,07 [95% CI: -6,7; 2,49]	bd
Zhu 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,83 [95% CI: 0,59; 1,17]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,89 [95% CI: 0,65; 1,12]	bd

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Wang 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,83 [95% CI: 0,59; 1,17]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,84 [95% CI: 0,61; 1,16]	bd
Li 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,84 [95% CI: 0,59; 1,19]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,88 [95% CI: 0,65; 1,21]	bd
Du 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,83 [95% CI: 0,59; 1,17]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,84 [95% CI: 0,61; 1,15]	bd

4.5.2.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W Tab. 42 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

- Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oceniono w 7 przeglądach systematycznych z metaanalizą (Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Zhu 2023, Wang 2023, Li 2023, Du 2023).

Yang 2024: Zastosowanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z CHT (HR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,60), odpowiadając za 52% mniejsze ryzyko zgonu lub progresji choroby.

Kang 2024: Dodanie dowolnego inhibitora PD-1/PD-L1 do CHT wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z CHT (HR=0,68; 95% CI: 0,61; 0,76). Immunochemioterapia oparta na serplulimabie wykazała największą poprawę w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z CHT (HR=0,48; 95% CI: 0,39; 0,60) wśród wszystkich schematów immunochemioterapeutycznych. W grupie badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWS), zauważalną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) (HR=0,58; 95% CI: 0,41; 0,82) osiągnięto przy skojarzeniu inhibitora PD-1/PD-L1 ze standardową CHT.

Gong 2024: Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy immunochemioterapią opartą na serplulimabie a CHT (MD=-1,39; 95% CI: -5,06; 2,29), w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS). Spośród wszystkich immunoterapii pierwszego rzutu, serplulimab miał najlepsze wyniki dotyczące wydłużenia PFS (79,40%).

Zhu 2023: Ocenę PFS zgłoszono w siedmiu badaniach, w których analizowano osiem strategii leczenia ($I^2 = 76,5\%$; 95% CI: 44,5%; 86,7%). Serplulimab + CHT istotnie statystycznie wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby (HR=0,48; 95% CI: 0,39; 0,60), tym samym obniżając ryzyko zgonu lub progresji o 52% w porównaniu z CHT.

Wang 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z CHT (HR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,60), odpowiadając za 52% mniejsze ryzyko zgonu lub progresji choroby.

Li 2023: Dodanie dowolnego inhibitora PD-1/PD-L1 do CHT wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z CHT (HR=0,69; 95% CI: 0,63; 0,75). W porównaniu z CHT, pacjenci otrzymujący PD-L1 + CHT (HR=0,75, 95% CI: 0,67; 0,84) lub PD-1 + CHT (HR=0,62, 95% CI: 0,54; 0,71) wykazywali znacznie dłuższy PFS. Immunoterapia oparta na serplulimabie wykazała największą poprawę w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z CHT (HR=0,47; 95% CI: 0,38; 0,59) wśród wszystkich schematów immunoterapeutycznych.

Du 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z CHT (HR=0,48; 95% CI: 0,39; 0,60), odpowiadając za 52% mniejsze ryzyko zgonu lub progresji choroby.

- Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w 7 przeglądach systematycznych (Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Zhu 2023, Wang 2023, Li 2023, Du 2023).

Yang 2024: Zastosowanie serplulimabu + CHT wykazało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,84) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,6; 95% CI: 0,45; 0,80).

Kang 2024: Dodanie serplulimabu do CHT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,85) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,82).

Gong 2024: Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy serplulimabem + CHT a atezolizumabem + CHT (MD=-1,95; 95% CI: -6,79; 2,4) i durwalumabem + CHT (MD=-1,7; 95% CI: -6,93; 3,58), w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Zhu 2023: Serplulimab + CHT wydłużał przeżycie wolne od progresji, zmniejszając ryzyko zgonu lub progresji odpowiednio o 40% i 38% w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,60; 95% CI: 0,45; 0,80) i atezolizumabem + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,85).

Wang 2024: Serplulimab + CHT wykazał istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,84) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,60; 95% CI: 0,45; 0,80).

Li 2023: Dodanie serplulimabu do CHT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,61; 95% CI: 0,46; 0,84) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,59; 95% CI: 0,44; 0,79).

Du 2023: Dodanie serplulimabu do CHT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=0,63; 95% CI: 0,47; 0,83) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=0,6; 95% CI: 0,45; 0,8).

Tab. 42. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: przeżycie wolne od progresji (PFS).

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Yang 2024	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,48 [95% CI: 0,38; 0,60]	bd
Kang 2024	Dowolna immunochemioterapia vs CHT	RCT	HR=0,68 [95% CI: 0,61; 0,76]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,48 [95% CI: 0,39; 0,60]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RWE	HR=0,58 [95% CI: 0,41; 0,82]	bd
Gong 2024	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	MD=-1,39 [95% CI: -5,06; 2,29]	bd
Zhu 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,48 [95% CI: 0,39; 0,60]	I ² = 76,5% [95% CI: 44,5%; 86,7%]
Wang 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,48 [95% CI: 0,38; 0,60]	bd
Li 2023	Dowolna immunochemioterapia vs CHT	RCT	HR=0,69 [95% CI: 0,63; 0,75]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,47 [95% CI: 0,38; 0,59]	bd
Du 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	HR=0,48 [95% CI: 0,39; 0,60]	Bd
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Yang 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,62 [95% CI: 0,46; 0,84]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,60 [95% CI: 0,45; 0,80]	bd
Kang 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,62 [95% CI: 0,46; 0,85]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,62 [95% CI: 0,46; 0,82]	bd
Gong 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	MD=-1,95 [95% CI: -6,79; 2,4]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	MD=-1,7 [95% CI: -6,93; 3,58]	bd
Zhu 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,62 [95% CI: 0,46; 0,85]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,60 [95% CI: 0,45; 0,80]	bd
Wang 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,62 [95% CI: 0,46; 0,84]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,60 [95% CI: 0,45; 0,80]	bd
Li 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,61 [95% CI: 0,46; 0,84]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,59 [95% CI: 0,44; 0,79]	bd

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Du 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,47; 0,83]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	HR=0,60 [95% CI: 0,45; 0,8]	bd

4.5.2.3 Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

W Tab. 43 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

- Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oceniono w 4 przeglądach systematycznych z metaanalizą (Yang 2024, Kang 2024, Zhu 2023, Li 2023).

Yang 2024: Zastosowanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie wykazało statystycznie istotną poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z CHT (OR=1,70; 95% CI: 1,14; 2,52).

Kang 2024: Dodanie dowolnego inhibitora PD-1 do CHT wykazało statystycznie istotną poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z CHT (OR=1,46; 95% CI: 1,18; 1,81) ale w przypadku skojarzenia inhibitorów PD-L1 z CHT nie zaobserwowano podobnej poprawy ORR (OR=1,20; 95% CI: 0,97; 1,50). Spośród terapii skojarzonych, połączenie serplulimabu z CHT przyniosło największe korzyści w ORR w porównaniu z CHT (OR=1,7; 95% CI: 1,15; 2,54). Wyniki badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWS), wykazały, że dodanie inhibitora PD-1/PD-L1 do CHT wiązało się z istotną statystycznie poprawą wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) (OR=1,74; 95% CI: 1,11; 2,73) w porównaniu z CHT.

Zhu 2023: Wskaźnik ORR zgłoszono w siedmiu badaniach, w których analizowano osiem strategii leczenia ($I^2=31,5\%$; 95% CI: 0%; 68,9%). Większość terapii wykazała znaczną przewagę w zakresie obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu z CHT, przy czym serplulimab + CHT wykazywał największą przewagę (OR=0,48; 95% CI: 0,39; 0,60).

Li 2023: W porównaniu ze standardową CHT, kombinacje inhibitorów PD-1/PD-L1 z CHT wykazały lepszy ORR (OR=1,32, 95% CI: 1,12; 1,56). Dodanie dowolnego inhibitora PD-1 do CHT wykazało statystycznie istotną poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z CHT (OR=1,52; 95% CI: 1,18; 1,96) ale w przypadku skojarzenia inhibitorów PD-L1 z CHT nie zaobserwowano podobnej poprawy ORR (OR=1,20; 95% CI: 0,96; 1,49). Nie zauważono także różnicy w zakresie ORR między schematami PD-L1 + CHT a PD-1 + CHT (OR=1,27, 95% CI: 0,91; 1,78). Spośród terapii skojarzonych, połączenie serplulimabu z CHT przyniosło największe korzyści w ORR w porównaniu z CHT (OR=1,7; 95% CI: 1,15; 2,53).

- Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w 4 przeglądach systematycznych (Yang 2024, Kang 2024, Zhu 2023, Li 2023).

Yang 2024: Serplulimab + CHT wykazał istotną statystycznie poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (OR=2,03; 95% CI: 1,16; 3,55) oraz zauważalną, ale nieistotną statystycznie poprawę ORR w porównaniu z durwalumabem + CHT (OR=1,11; 95% CI: 0,65; 1,88).

Kang 2024: Dodanie serplulimabu do CHT wykazało istotną statystycznie poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=2,04; 95% CI: 1,16; 3,6) oraz brak istotnych statystycznie różnic w ORR w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=1,09; 95% CI: 0,64; 1,86).

Zhu 2023: Serplulimab + CHT wykazał istotną statystycznie poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (OR=2,04; 95% CI: 1,15; 3,57) oraz zauważalną, ale nieistotną statystycznie poprawę ORR w porównaniu z durwalumabem + CHT (OR=1,11; 95% CI: 0,65; 1,98).

Li 2023: Dodanie serplulimabu do CHT wykazało istotną statystycznie poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (HR=2,03; 95% CI: 1,16; 3,6) oraz brak istotnych statystycznie różnic w ORR w porównaniu z durwalumabem + CHT (HR=1,11; 95% CI: 0,65; 1,87).

Tab. 43. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR).

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Yang 2024	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	OR=1,70 [95% CI: 1,14; 2,52]	bd
Kang 2024	Dowolna immunochemioterapia vs CHT	RCT	OR=1,46 [95% CI: 1,18; 1,81]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	OR=1,70 [95% CI: 1,15; 2,54]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RWE	OR=1,74 [95% CI: 1,11; 2,73]	bd
Zhu 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	OR=0,48 [95% CI: 0,39; 0,60]	I ² = 31,5% [95% CI: 0%; 68,9%]
Li 2023	Dowolna immunochemioterapia vs CHT	RCT	OR=1,32 [95% CI: 1,12; 1,56]	bd
	Serplulimab + CHT vs CT	RCT	OR=1,70 [95% CI: 1,15; 2,53]	bd
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Yang 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=2,03 [95% CI: 1,16; 3,55]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=1,11 [95% CI: 0,65; 1,88]	bd

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Kang 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=2,04 [95% CI: 1,16; 3,6]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=1,09 [95% CI: 0,64; 1,86]	bd
Zhu 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=2,804 [95% CI: 1,15; 3,57]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=1,11 [95% CI: 0,65; 1,98]	bd
Li 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=2,03 [95% CI: 1,16; 3,6]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=1,11 [95% CI: 0,65; 1,87]	bd

4.5.2.4 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

W Tab. 44 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Porównanie ogólne immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w 1 przeglądzie systematycznym z metaanalizą (Gong 2024).

- Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Gong 2024: Zastosowanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie nie wykazało statystycznie istotnych różnic w czasie trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w porównaniu z CHT (MD=-2,4; 95% CI: -7,54; 2,74).

- Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT

Gong 2024: Zastosowanie serplulimabu + CHT nie wykazało statystycznie istotnej poprawy czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (MD=-2,11; 95% CI: -9,3; 5,11) ani w porównaniu z durwalumabem + CHT (MD=-1,26; 95% CI: -8,43; 5,9).

Tab. 44. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: czas trwania odpowiedzi (DOR).

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Gong 2024	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	MD=-2,4 [95% CI: -7,54; 2,74]	Bd

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Gong 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	MD=-2,11 [95% CI: -9,3; 5,11]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	MD=-1,26 [95% CI: -8,43; 5,9]	bd

4.5.2.5 Stabilność odpowiedzi (SOR)

W Tab. 45 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie uzyskania stabilnej odpowiedzi na leczenie (ang. *stability of response*, SOR) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Porównanie ogólne immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w 1 przeglądzie systematycznym z metaanalizą (Gong 2024).

- Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Gong 2024: Zastosowanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie nie wykazało statystycznie istotnych różnic w czasie uzyskania stabilnej odpowiedzi na leczenie (SOR) w porównaniu z CHT (MD=1,62; 95% CI: 0,44; 5,96).

- Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT

Gong 2024: Zastosowanie serplulimabu + CHT nie wykazało statystycznie istotnej różnicy w czasie uzyskania stabilnej odpowiedzi na leczenie (SOR) w porównaniu z atezolizumabem + CHT (MD=1,58; 95% CI: 0,25; 10,08) ani w porównaniu z durwalumabem + CHT (MD=0,7; 95% CI: 0,11; 4,48).

Tab. 45. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: stabilność odpowiedzi (SOR).

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Gong 2024	Serplulimab + CT vs CT	RCT	MD=1,62 [95% CI: 0,44; 5,96]	Bd
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Gong 2024	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	MD=1,58 [95% CI: 0,25; 10,08]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	MD=0,7 [95% CI: 0,11; 4,48]	bd

4.5.3 Analiza bezpieczeństwa

Serplulimabem (Hetronify®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium została oceniona na podstawie 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą. W analizach uwzględniano porównanie wszystkich obecnie dostępnych schematów terapeutycznych, w tym terapii skojarzonych opartych na immunoterapii i chemioterapii, jednak w niniejszej analizie uwzględnione jedynie ogólną ocenę immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz porównanie serplulimabu względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Ocena bezpieczeństwa obejmowała następujące punkty końcowe: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub wyższym stopniu nasilenia (Yang 2024, Gong 2024), zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia (Kang 2024), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym prowadzących do przerwania leczenia i zgonu (Zhu 2023) i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (Zhu 2023).

Wyniki metaanaliz z poszczególnych badań wtórnych prezentowane były w różny sposób tzn. jako iloraz ryzyka (HR), ryzyko względne (RR) czy iloraz szans (OR). Dane ekstrahowano wyłącznie dla wyników porównania serplulimabu z danym komparatorem. Wyniki metaanaliz, o ile było to możliwe, uzupełniano o ocenę heterogeniczności badań włączonych do danej metaanalizy.

Wyniki przedstawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego, oddzielnie dla porównania ogólnego immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz dla porównania serplulimabu z atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Dla ułatwienia posługiwano się skrótem „+ CHT” w odniesieniu do skojarzenia z chemioterapią.

4.5.3.1 Zdarzenia niepożądane o 3. lub większym stopniu nasilenia

W Tab. 46 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania. Dane dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia (Yang 2024, Gong 2024, Wang 2023), zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia (Kang 2024) i zdarzeń niepożądanych o 3.-5. stopniu nasilenia (Du 2023) przedstawiono w niniejszym podrozdziale.

- Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oceniono w 5 przeglądach systematycznych z metaanalizą (Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Wang 2023, Du 2023).

Yang 2024: Zastosowanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie nie wykazało statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia w porównaniu z CHT (OR=1,17; 95% CI: 0,75; 1,81).

Kang 2024: Wyniki wskazują, że nie ma statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia (OR=1,07; 0,91; 1,26) między immunochemioterapią opartą na dowolnym inhibitorze PD-1/PD-L1 a standardową CHT ani między immunochemioterapią opartą na serplulimabie (OR=1,29; 95% CI: 0,89; 1,90) a standardową CHT. Wyniki badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWS), wykazały, że dodanie immunoterapii do CHT nie zwiększało częstości występowania zdarzeń niepożądanych o 3.-4. stopniu nasilenia (OR=1,10; 95% CI: 0,89; 1,37).

Gong 2024: Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy immunochemioterapią opartą na serplulimabie a standardową CHT (OR=0,76; 95% CI: 0,02; 36,3).

Wang 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT nie wykazało statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia w porównaniu z CHT (OR=1,17; 95% CI: 0,75; 1,81).

Du 2023: Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5. nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy immunochemioterapią opartą na serplulimabie a standardową CHT (OR=1,1; 95% CI: 0,64; 1,92).

- Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w 5 przeglądach systematycznych (Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Wang 2023, Du 2023).

Yang 2024: Serplulimab + CHT nie wykazał statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia w porównaniu z atezolizumabem + CHT (OR=1,13; 95% CI: 0,6; 2,0,8) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (OR=1,19; 95% CI: 0,68; 2,1).

Kang 2024: Dodanie serplulimabu do CHT nie wykazało statystycznie istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia w porównaniu z atezolizumabem + CHT (OR=1,27; 95% CI: 0,73; 2,22) ani w porównaniu z durwalumabem + CHT (OR=1,37; 95% CI: 0,82; 2,31).

Gong 2024: Zastosowanie serplulimabu + CHT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia w porównaniu z atezolizumabem + CHT (OR=0,78; 95% CI: 0,0; 185,64) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (OR=0,75; 95% CI: 0,0; 181,72).

Wang 2024: Serplulimab + CHT nie wykazał statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia w porównaniu z atezolizumabem + CHT (OR=1,13; 95% CI: 0,61; 2,0,8) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (OR=1,2; 95% CI: 0,68; 2,1).

Du 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3.-5. stopniu nasilenia w porównaniu z atezolizumabem + CHT (OR=1,27; 95% CI: 0,71; 2,22) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (OR=1,35; 95% CI: 0,79; 2,27).

Tab. 46. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane o 3. lub większym stopniu nasilenia.

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Yang 2024	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	OR=1,17 [95% CI: 0,75; 1,81]	bd
Kang 2024	Dowolna immunochemioterapia vs CHT	RCT	OR=1,07 [95% CI: 0,91; 1,26]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	OR=1,29 [95% CI: 0,89; 1,90]	bd
	Serplulimab + CHT vs CHT	RWE	OR=1,10 [95% CI: 0,89; 1,37]	bd
Gong 2024	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	OR=0,76 [95% CI: 0,02; 36,3]	Bd
Wang 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	OR=1,17 [95% CI: 0,75; 1,81]	bd
Du 2023	Serplulimab + CHT vs CHT	RCT	OR=1,1 [95% CI: 0,64; 1,92]	Bd
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Yang 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=1,13 [95% CI: 0,60; 2,08]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=1,19 [95% CI: 0,68; 2,1]	bd
Kang 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=1,27 [95% CI: 0,73; 2,22]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=1,37 [95% CI: 0,82; 2,31]	bd
Gong 2024	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=0,78 [95% CI: 0,0; 185,64]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=0,75 [95% CI: 0,0; 181,72]	bd
Wang 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=1,13 [95% CI: 0,61; 2,08]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=1,2 [95% CI: 0,68; 2,1]	bd
Du 2023	Serplulimab + CHT vs Atezolizumab + CHT	RCT	OR=1,27 [95% CI: 0,71; 2,22]	bd
	Serplulimab + CHT vs Durwalumab + CHT	RCT	OR=1,35 [95% CI: 0,79; 2,27]	bd

4.5.3.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)

W Tab. 47 i Tab. 48 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE) o dowolnym i 3. lub większym stopniu nasilenia w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

- Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oceniono w 2 przeglądach systematycznych z metaanalizą (Zhu 2023, Li 2023).

Zhu 2023: Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oceniono w siedmiu badaniach obejmujących osiem różnych strategii leczenia i 3 797 pacjentów (TRAE o dowolnym stopniu nasilenia: $I^2=47,0\%$; 95% CI: 0%; 75,9% oraz TRAE o 3. lub wyższym stopniu nasilenia: $I^2=13,5\%$; 95% CI: 0%; 61,9%). Serplulimab + CHT wykazał istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia TRAE o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,25; 95% CI: 1,09; 1,43) oraz zauważalne, ale nieistotne zwiększenie ryzyka TRAE o 3. lub większym stopniu nasilenia (RR=1,20; 95% CI: 0,92; 1,57) w porównaniu ze standardową CHT.

Co istotne, w przeglądzie Zhu 2023 oceniono także ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia oraz do śmierci. Częstość występowania TRAE prowadzących do przerwania leczenia ($I^2=36,2\%$; 95% CI: 0%; 70,7%) i zgonu związanego z leczeniem ($I^2=0\%$; 95% CI: 0%; 56,3%) zgłoszono w siedmiu badaniach obejmujących osiem różnych strategii leczenia i 3 797 pacjentów. Terapia skojarzona serplulimabu + CHT nie wiązała się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia TRAE prowadzących do przerwania leczenia (RR=1,13; 95% CI: 0,50; 2,56) oraz TRAE prowadzących do śmierci (RR=1,51; 95% CI: 0,16; 14,44) w porównaniu ze standardową CHT.

Li 2023: Dodanie inhibitora PD-1/PD-L1 do CHT miało tendencję do zwiększania toksyczności w porównaniu ze CHT (OR=1,09, 95% CI: 0,92; 1,30), zwłaszcza gdy dodano inhibitor PD-1 (OR=1,30, 95% CI: 1,01; 1,68). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między PD-L1 + CHT a PD-1 + CHT w częstości występowania TRAE o 3. lub większym stopniu nasilenia (OR=1,39, 95% CI: 0,98; 1,97). Zastosowanie serplulimab + CHT wykazało istotne statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia w porównaniu z CHT (OR=2,08; 95% CI: 1,04; 4,35).

- Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią oceniono w 1 przeglądzie systematycznym (Zhu 2023).

Zhu 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT wykazało istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia TRAE o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,20; 95% CI: 1,04; 1,41) oraz zauważalne ale nieistotne zwiększenie ryzyka TRAE o 3. lub większym stopniu nasilenia (RR=1,19; 95% CI: 0,86; 1,61) w porównaniu z atezolizumabem + CHT. W porównaniu z durwalumabem + CHT, zastosowanie serplulimabu + CHT wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia TRAE o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,25; 95% CI: 1,08; 1,45) oraz zauważalne, ale nieistotne zwiększenie ryzyka TRAE o 3. lub większym stopniu nasilenia (RR=1,37; 95% CI: 0,99; 1,89).

Li 2024: Zastosowanie serplulimabu + CHT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia TRAE o 3. lub większym stopniu nasilenia w porównaniu z atezolizumabem + CHT (OR=1,27; 95% CI: 0,73; 2,17) oraz w porównaniu z durwalumabem + CHT (OR=1,59; 95% CI: 0,95; 2,63).

Tab. 47. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia.

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs CT	RCT	RR=1,25 [95% CI: 1,09; 1,43]	I ² = 47,0% [95% CI: 0%; 75,9%]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do przerwania leczenia				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs CT	RCT	RR=1,13 [95% CI: 0,50; 2,56]	I ² = 36,2% [95% CI: 0%; 70,7%]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) prowadzące do zgonu				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs CT	RCT	RR=1,51 [95% CI: 0,16; 14,44]	I ² = 0% [95% CI: 0%; 56,3%]
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	RR=1,20 [95% CI: 1,04; 1,41]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	RR=1,25 [95% CI: 1,08; 1,45]	bd

Tab. 48. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o 3. lub większym stopniu nasilenia.

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs CT	RCT	RR=1,20 [95% CI: 0,92; 1,57]	I ² = 13,5% [95% CI: 0%; 61,9%]
Li 2023	Dowolna immunochemioterapia vs CT	RCT	OR=1,09 [95% CI: 0,92; 1,30]	bd
	Serplulimab + CT vs CT	RCT	OR=2,08 [95% CI: 1,04; 4,35]	bd
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	RR=1,19 [95% CI: 0,86; 1,61]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	RR=1,37 [95% CI: 0,99; 1,89]	bd
Li 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	OR=1,27 [95% CI: 0,73; 2,17]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	OR=1,59 [95% CI: 0,95; 2,63]	bd

4.5.3.3 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE)

W Tab. 49 i Tab. 50 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*, irAE) o dowolnym i 3. lub większym stopniu nasilenia w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oceniono w 1 przeglądzie systematycznym z metaanalizą (Zhu 2023).

- Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Zhu 2024: Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (irAE) oceniono w sześciu badaniach obejmujących siedem różnych strategii leczenia i 3 637 pacjentów (irAE o dowolnym stopniu nasilenia: $I^2=46,1\%$; 95% CI: 0%; 75,6% oraz irAE o 3. lub wyższym stopniu nasilenia: $I^2=20,0\%$; 95% CI: 0%; 66,3%). Serplulimab + CHT wykazał istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia irAE o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,00; 95% CI: 1,45; 2,78) oraz zauważalne, ale nieistotne zwiększenie ryzyka irAE o 3. lub większym stopniu nasilenia (RR=1,69; 95% CI: 0,88; 3,23) w porównaniu ze standardową CHT.

- Serplulimab w + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT

Zhu 2023: Zastosowanie serplulimabu + CHT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w częstości występowania irAE o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,23; 95% CI: 0,79; 1,92) oraz o 3. lub większym stopniu nasilenia (RR=0,40; 95% CI: 0,12; 1,41) w porównaniu z atezolizumabem + CHT. W porównaniu z durwalumabem + CHT, zastosowanie serplulimabu + CHT wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia irAE o dowolnym stopniu nasilenia (RR=0,27; 95% CI: 0,12; 0,61) oraz zauważalnym, ale nieistotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia irAE o 3. lub większym stopniu nasilenia (RR=0,13; 95% CI: 0,02; 1,09).

Tab. 49. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) o dowolnym stopniu nasilenia.

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs CT	RCT	RR=2,00 [95% CI: 1,45; 2,78]	$I^2 = 46,1\%$ [95% CI: 0%; 75,6%]
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	RR=1,23 [95% CI: 0,79; 1,92]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	RR=0,27 [95% CI: 0,12; 0,61]	bd

Tab. 50. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) o 3. lub większym stopniu nasilenia.

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR/RR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs CT	RCT	RR=1,69 [95% CI: 0,88; 3,23]	I ² = 20,0% [95% CI: 0%; 66,3%]
Serplulimab + CHT vs atezolizumab lub durwalumab + CHT				
Zhu 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	RR=0,40 [95% CI: 0,12; 1,41]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	RR=0,13 [95% CI: 0,02; 1,09]	bd

4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do 28.04.2025 roku przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa serplulimabu. Przeszukano strony Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

4.6.1 Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*)

W dniu 19 września 2024 roku, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) przyjął pozytywną opinię, zalecając dopuszczenie do obrotu serplulimabu pod postacią produktu leczniczego Hetronifly®, przeznaczonego do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania (ang. *extensive-stage small-cell lung cancer, ES-SCLC*). Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano 03 lutego 2025 roku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. O ile nie wskazano inaczej, częstości występowania działań niepożądanych opierają się na częstości występowania działań niepożądanych z wszystkich przyczyn zidentyfikowanych w badaniu ASTRUM-005, w którym 389 pacjentów otrzymywało serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią przez medianę czasu trwania wynoszącą 22 tygodnie.

Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawiono według malejącego nasilenia.

Tab. 51. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Hetronifly* w badaniu ASTRUM-005 (ChPL Hetronifly).

	Serplulimab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc
Często	Zakażenie dróg moczowych, bezobjawowa bakteriiuria, zakażenie dróg oddechowych (obejmuje infekcję górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła i migdałków)
Niezbyt często	Wstrząs septyczny, zakażenie skóry, zakażne zapalenie jelit, zakażenie warg, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia
Często	Nieprawidłowy wynik testu funkcji krzepnięcia ^a , granulocytopenia
Niezbyt często	Zapalenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Reakcja związana z infuzją (obejmuje wrażliwość na lek)
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^b , nadczynność tarczycy, hiperglikemia lub cukrzyca ^c
Często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy ^d , zapalenie lub zaburzenia tarczycy
Niezbyt często	Niewydolność nadnerczy, obniżone lub zwiększone stężenie kortyzolu, inne zaburzenia tarczycy (zespół choroby tarczycy z eutyreozą, nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym), nadczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu, hipoproteinemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej ^e
Często	Zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia
Niezbyt często	Nieprawidłowe stężenie lipoprotein we krwi
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Parestezje, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa oraz czuciowo-ruchowa i o podłożu immunologicznym
Niezbyt często	Immunologiczne i autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zawroty głowy, neurotoksyczność, zaburzenia motoryczne
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Arytmia ^f
Często	Tachykardia zatokowa, zaburzenia przewodzenia ^g , bradykardia zatokowa, niewydolność serca, ostrą niewydolność serca, niewydolność lewej komory, zwiększenie stężenia N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego
Niezbyt często	Kardiomiopatia (w tym metaboliczna), niedokrwienie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zwiększenie stężenia markera martwicy mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń (w tym zapalenie żył i powierzchowne zapalenie żył)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel
Często	Zapalenie płuc, choroby płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższowa choroba płuc, duszność i ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, zaparcia, bóle brzucha, biegunka, wymioty
Często	Dysfagia, wzdęcia, zaburzenia żołądka i jelit (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego), zapalenie jamy ustnej, niestrawność

Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jelit (w tym o podłożu immunologicznym), zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym, krwawienie z dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Często	Hiperbilirubinemia, uszkodzenie wątroby ^h
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka (w tym wysypka plamisto-grudkowa, egzema, wysypka polekowa, rumień, toksyczność skórna) i łysienie
Często	Świąd, zapalenie skóry (w tym autoimmunologiczne, alergiczne, pęcherzowe i łojotokowe zapalenie skóry), nadmierna potliwość
Niezbyt często	zaburzenia pigmentacji, łuszczyca, suchość skóry
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból pleców, mięśni, mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, kręgosłupa i szyi)
Często	Ból stawów, ból kończyn, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy (w tym osłabienie mięśni i dyskomfort mięśniowo-szkieletowy)
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie mięśni, zapalenie stawów
Nieznana	Zapalenie mięśni (w tym o podłożu immunologicznym)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, obecność białka w moczu, krwimocz, uszkodzenie nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, cukromocz, obecność krwinek białych w moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka, astenia
Często	Zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk (w tym twarzy, obwodowy, opuchlizna obwodowa, obrzęk twarzy)
Niezbyt często	Dreszcze
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi
Często	Zwiększenie stężenia mioglobiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia troponiny

* Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiona w tabeli może nie być w pełni związana z samym produktem leczniczym Hetronifly®, ale może uwzględniać wpływ choroby zasadniczej lub innych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu. ^a obejmuje wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, skrócenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zmniejszenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie stężenia protrombiny. ^b obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny, ośrodkową niedoczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia trójjodotyroniny. ^c Obejmuje hiperglikemię, cukrzycę, cukrzycową kwasicę ketonową, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zaburzoną tolerancję glukozy, kwasicę ketonową. ^d Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększenie stężenia trójjodotyroniny, dodatni wynik przeciwciał przeciwartczycowych, zwiększenie stężenia tyreoglobuliny, zwiększenie stężenia tyroksyny. ^e Obejmuje hiponatremię, hipokalcemię, hipokaliemię, hipomagnezmię, hipofosfatemię, hipochloremię, hiperfosfatemię, hiperkaliemię, hipermagnezmię, hiperkalcemię. ^f Obejmuje dodatkowe skurcze nadkomorowe, częstoskurcz nadkomorowy, arytmie, dodatkowe skurcze komorowe, arytmie nadkomorową, migotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, bradyarytmie, zespół wczesnej repolaryzacji, arytmie komorową, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, nieprawidłowość repolaryzacji w elektrokardiogramie, nieprawidłowy załamek T w elektrokardiogramie. ^g Obejmuje blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, blok prawej odnogi pęczka Hisa, wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowego, blok lewej odnogi pęczka Hisa, ubytek przewodzenia śródkomorowego. ^h Obejmuje nieprawidłową czynność wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzenia czynności wątroby o podłożu immunologicznym, niewydolność wątroby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Działania niepożądane o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących serplulimab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym przypadki ciężkie i prowadzące do zgonu. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia była odwracalna i można je było złagodzić poprzez wstrzymanie leczenia, podanie kortykosteroidów i (lub) leczenie wspomagając. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały także w okresie do 3,6 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, wpływające na więcej niż jeden układ organizmu, mogą wystąpić jednocześnie. W przypadku podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać leczenie i podać kortykosteroidy. W przypadku większości działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2 i niektórych specyficznych działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 podawanie należy wstrzymać do momentu ustąpienia objawów lub poprawy do stopnia 1. Serplulimab należy trwale odstawić w przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4 i niektórych specyficznych działań niepożądanych stopnia 3. W przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3, 4 i niektórych specyficznych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2. (np. zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym) należy zastosować kortykosteroidy (1 - 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika) oraz inne leczenie objawowe zgodnie z kliniczną oceną objawów do momentu ustąpienia objawów lub poprawy do stopnia 1. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować ich podawanie przez co najmniej 1 miesiąc. Szybkie zmniejszenie dawki może prowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. Jeśli pomimo stosowania kortykosteroidów nastąpi pogorszenie lub brak poprawy, należy włączyć leczenie immunosupresyjne niezawierające kortykosteroidów (np. infliksymab).
- Choroba płuc o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Hetronifly® zgłaszano zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, takich jak zmiany radiograficzne (np. ogniskowe zmętnienia typu matowej szyby, niejednolite nacieki), duszność i niedotlenienie. Podejrzenie zapalenia płuc o podłożu immunologicznym należy potwierdzić w badaniu radiologicznym oraz wykluczyć inne przyczyny.
- Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Hetronifly® zgłaszano zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym, takich jak ból brzucha, biegunka, śluz lub krew w kale. Należy wykluczyć zakażenie oraz inną etiologię związaną z chorobą. Należy uwzględnić potencjalne ryzyko perforacji przewodu pokarmowego i, jeśli to konieczne, potwierdzić je za pomocą obrazowania radiologicznego i (lub) endoskopii.

- Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Hetronifly® zgłaszano zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy regularnie (co miesiąc) obserwować pod kątem zmian czynności wątroby oraz klinicznych objawów zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, takich jak zwiększenie aktywności aminotransferaz i całkowitego stężenia bilirubiny. Należy wykluczyć zakażenie oraz etiologię związaną z chorobą. W przypadku wystąpienia zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym należy zwiększyć częstość wykonywania badań czynności wątroby.
- Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Hetronifly® zgłaszano zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy regularnie (co miesiąc) obserwować pod kątem zmian czynności nerek oraz klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia nerek i zaburzeń czynności nerek o podłożu immunologicznym. W przypadku wystąpienia zapalenia nerek o podłożu immunologicznym należy zwiększyć częstość wykonywania badań czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologię związaną z chorobą.
- Choroby tarczycy: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zaburzenia tarczycy, w tym nadczynność, niedoczynność i zapalenie tarczycy. Pacjentów należy obserwować pod kątem zmian w czynności tarczycy oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób tarczycy. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć farmakoterapię. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia tarczycy należy wstrzymać podawanie serplulimabu i rozpocząć terapię hormonalną. Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów niedoczynności lub nadczynności tarczycy i osiągnięciu poprawy czynności tarczycy. W przypadku zagrażającej życiu nadczynności lub niedoczynności tarczycy serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy kontrolować czynność tarczycy, aby zapewnić odpowiednią suplementację hormonalną.
- Zaburzenia przysadki mózgowej: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie przysadki mózgowej. Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia przysadki mózgowej i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2 lub 3 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć terapię hormonozastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia przysadki mózgowej należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami. W przypadku zagrażającego życiu zapalenia przysadki stopnia 4. należy trwale przerwać podawanie serplulimabu.
- Niewydolność nadnerczy: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano niewydolność kory nadnerczy. Pacjentów należy obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku niewydolności nadnerczy stopnia 2 należy wstrzymać podawanie serplulimabu i, w razie konieczności, rozpocząć terapię hormonozastępczą. W przypadku zagrażającej życiu niewydolności nadnerczy stopnia 3 lub 4 serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy

kontrolować czynność nadnerczy i stężenie hormonów, aby zapewnić odpowiednią suplementację hormonalną.

- Hiperglikemia: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano hiperglikemię lub cukrzycę typu 1. Pacjentów należy obserwować pod kątem stężenia glukozy we krwi i powiązanych objawów klinicznych. W razie konieczności należy rozpocząć insulinoterapię zastępczą. W przypadku cukrzycy typu 1 ze słabą kontrolą stężenia glukozy we krwi należy wstrzymać podawanie serplulimabu i rozpocząć insulinoterapię zastępczą do momentu ustąpienia objawów. W przypadku zagrażającej życiu cukrzycy typu 1 stopnia 4 serplulimab należy trwale odstawić. W sposób ciągły należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, aby zapewnić odpowiednią suplementację insuliną.
- Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. W przypadku wysypki stopnia 1 lub 2 podawanie serplulimabu można kontynuować oraz zastosować leczenie objawowe lub miejscowe leczenie kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 3 podawanie serplulimabu należy wstrzymać i zastosować leczenie objawowe lub miejscowe leczenie kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 4, zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej martwicy naskórka (TEN) serplulimab należy trwale odstawić.
- Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym, w tym zwiększenie aktywności amylazy i lipazy w surowicy i przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem zmian w aktywności lipazy i amylazy w surowicy (na początku leczenia, regularnie w trakcie leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami na podstawie oceny klinicznej) oraz klinicznych objawów zapalenia trzustki. Podawanie serplulimabu należy wstrzymać w przypadku zwiększenia aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 oraz zapalenia trzustki stopnia 2 lub 3. W przypadku zapalenia trzustki 4 stopnia lub nawracającego zapalenia trzustki dowolnego stopnia serplulimab należy trwale odstawić.
- Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, w tym przypadki śmiertelne. Pacjentów należy obserwować pod kątem klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego. Podejrzanie zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym należy potwierdzić w badaniu enzymów mięśnia sercowego i wykluczyć inne przyczyny. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 2 podawanie serplulimabu należy wstrzymać i zastosować leczenie kortykosteroidami. Bezpieczeństwo ponownego leczenia serplulimabem u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, nie jest jasne. Przed ponownym rozpoczęciem stosowania serplulimabu u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego stopnia 2 zaleca się konsultację interdyscyplinarną, a decyzję należy podjąć na podstawie różnych czynników klinicznych, w tym stopnia powrotu serca do normy, odpowiedzi onkologicznej na leczenie, dostępności alternatywnych metod leczenia onkologicznego i rokowania. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3 lub 4 serplulimab należy trwale odstawić i rozpocząć leczenie kortykosteroidami. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia

mięśnia sercowego podawanie serplulimabu należy wstrzymać lub całkowicie go odstawić. Należy bardzo dokładnie kontrolować aktywność enzymów mięśnia sercowego i czynność serca pod kątem zapalenia mięśnia sercowego dowolnego stopnia.

- Zapalenie błony naczyniowej oka o podłożu immunologicznym: Jeśli jednocześnie wystąpi zapalenie błony naczyniowej oka i inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, takie jak zespół Vogta-Koyanagi-Harady, należy ogólnoustrojowo podać kortykosteroidy, aby zapobiec trwałej ślepcie.
- Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym: Biorąc pod uwagę mechanizm działania serplulimabu, mogą wystąpić inne potencjalne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych serplulimabem w różnych dawkach i z różnymi typami nowotworów obserwowano inne śmiertelne i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym: małopłytkowość, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i immunologiczne zapalenie mózgu. W przypadku innych podejrzewanych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia etiologii i wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działań niepożądanych, w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 2 lub 3, które występują po raz pierwszy, podawanie serplulimabu należy wstrzymać. W przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3 (z wyjątkiem endokrynopatii) i działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 4 serplulimab należy trwale odstawić. Stosowanie kortykosteroidów można rozpocząć według wskazań klinicznych.
- Reakcje związane z infuzją: U pacjentów otrzymujących serplulimab zgłaszano reakcje związane z infuzją. Pacjentów należy obserwować pod kątem klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia 1, mogą kontynuować przyjmowanie leku pod ścisłym nadzorem. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia 2 należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać leczenie. Można rozważyć zastosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych. Leczenie serplulimabem można wznowić pod ścisłym nadzorem, gdy reakcje związane z infuzją stopnia 2 zostaną opanowane. W przypadku reakcji związanych z infuzją stopnia ≥ 3 należy natychmiast przerwać infuzję, trwale przerwać podawanie leku oraz zastosować odpowiednie leczenie.

4.6.2 Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*)

Do 28.04.2025 roku na stronie Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie serplulimabu (pod postacią produktu leczniczego Hetronifly®).

4.6.3 Baza Vigibase

Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2021 roku do 28.04.2025 roku zgłoszono łącznie 3 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu substancji czynnej - serplulimab: zaburzenia krwi i układu chłonnego (n=2, 50%), infekcje i zakażenia pasożytnicze (n=1, 25%) i zaburzenia nerek i dróg moczowych (n=1, 25%). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu serplulimab.

Tab. 52. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu serplulimabu, raportowanych przez WHO (stan na maj 2025, *VigiBase*).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Serplulimab, n (%)
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2021
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 (50%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	1 (25%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 (25%)

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

Do dnia 28.04.2025 roku na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie serplulimabu (pod postacią produktu leczniczego Hetronifly®).

5 Ograniczenia

5.1 Badania pierwotne

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: 1 RCT dotyczące serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią oraz 2 badania RCT dla komparatorów, w tym badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu oraz durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami.

Badania ASTRUM-005 oraz IMPower133, włączone do zasadniczej części analizy, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich lub w większości ocenianych domen. Były to randomizowane badania kliniczne podwójnie zaślepiene. Randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny serplulimabu + CHT (ASTRUM-005) charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach, oprócz selektywnego raportowania, ponieważ w głównej publikacji do badania nie podano wyników dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. W badaniu dla atezolizumabu + CHT, ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane oceniono na niskie we wszystkich domenach. Badanie dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią, będącego drugim komparatorem, miało charakter otwarty i z tego względu ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie.

Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy klinicznej była niewielka ilość randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium. W związku z tym, iż celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii serplulimabem + CHT u dorosłych pacjentów z rozległym DRP poszukiwano badań, które zostały przeprowadzone wyłącznie w tej grupie pacjentów. W ramach powyższego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne ASTRUM-005. Nie zidentyfikowano także żadnych badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej w warunkach rzeczywistych. Warto jednak dodać, że nowoczesnych leków celowanych - inhibitorów PD-L1, takich jak atezolizumab i durwalumab, będących komparatorami względem interwencji wnioskowanej, również istnieje tylko jedno randomizowane badanie kliniczne a mimo to leki te przeszły pozytywnie ocenę przeprowadzoną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i znalazły się na liście refundacyjnej.

Badanie ASTRUM-005 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną dla porównania stosowania serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie względem samej chemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych na DRP w rozległym stadium. W badaniu ASTRUM-005 udział wzięło łącznie 585 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej serplulimab w dawce 4,5 mg/kg masy ciała + CHT (n=389 pacjentów) lub do grupy placebo + CHT (n=196 pacjentów). Wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie karboplatynę i etopozyd co 3 tygodnie przez okres do 12 tygodni.

Badanie ASTRUM-005 ma jednak kilka ograniczeń. Po pierwsze, czas trwania obserwacji był stosunkowo krótki w dniu odcięcia danych podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), zwłaszcza w przypadku populacji nieazjatyckiej (mediana wynosiła 9,1 miesiąca; zakres: od 0,2 do 18,0 miesięcy). Co więcej, karboplatyna, wybrana ze względu na swoją niższą toksyczność w porównaniu z cisplatyną, była jedynym lekiem na bazie platyny ocenianym w badaniu. Do badania włączono niewielką liczbę pacjentów z przerzutami do mózgu, co prawdopodobnie wynikało z wymogu bezobjawowych i stabilnych przerzutów do mózgu na etapie przystąpienia do badania. We wszystkich wcześniej określonych podgrupach badania ASTRUM-005 leczenie serplulimabem + CHT konsekwentnie wydłużało przeżycie całkowite. Korzyści w zakresie przeżycia wynikające z dodania serplulimabu do CHT obserwowano u pacjentów w obu podgrupach wiekowych (≥ 65 lat i < 65 lat), jednak dane były niejednoznaczne co do potencjału predykcyjnego ekspresji PD-L1, co jest zgodne z wynikami poprzednich badań. W badaniu ASTRUM-005, 19,8% pacjentów nigdy nie paliło a odsetek ten był wyższy niż odsetek pacjentów w przeprowadzonych badaniach międzynarodowych z większą frakcją pacjentów spoza Azji (zakres: 3,0%; 8,8%) (Spigel 2021), ale zgodny z tymi zgłoszonymi w badaniach klinicznych i obserwacyjnych przeprowadzonych w Chinach (zakres: 22,0%; 37,0%) (Cheng 2021, Fan 2021). W obecnym badaniu 68,4% pacjentów stanowili Chińczycy, a odsetek osób, które nigdy nie paliły w populacji chińskiej wynosił 25,0%. Wyższy odsetek osób, które nigdy nie paliły, wśród chińskich pacjentów z rozległym DRP jest prawdopodobnie spowodowany powszechnym narażeniem na bierne palenie.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie serplulimabu + CHT z przyjętymi w analizie komparatorami w populacji pacjentów określonej w PICO. Zidentyfikowane badanie nad interwencją wnioskowaną nie obejmowało bezpośredniego porównania serplulimabu z atezolizumabem lub durwalumabem + CHT, ponieważ atezolizumab lub durwalumab + CHT nie zostały zatwierdzone dla pacjentów DRP w stadium rozsiania w Chinach przed rozpoczęciem badania ASTRUM-005. W zakresie analizy populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania do analizy włączono 2 badania dla komparatorów, w tym badanie dotyczące porównania atezolizumabu + CHT (IMPower133) i badanie dotyczące porównania durwalumabu + CHT (CASPIAN). W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu + CHT z przyjętymi komparatorami przeprowadzono szereg porównań pośrednich metodą Buchera (1997). Włączone do analizy badanie serplulimabu + CHT (ASTRUM-005) i badania dla komparatorów tj. atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133 i CASPIAN) były porównywalne pod względem projektu badań oraz schematu leczenia. W badaniu głównym dotyczącym serplulimabu oraz w każdym z badań dla komparatorów immunoterapię porównano z chemioterapią opartą na związkach platyny (na karboplatynie i etopozydzie w przypadku serplulimabu i atezolizumabu oraz na karboplatynie lub cisplatynie i etopozydzie w przypadku durwalumabu). Pacjenci włączeni do badania ASTRUM-005 i IMPower133 otrzymywali odpowiednią immunoterapię i cztery 21-dniowe cykle chemioterapii składające się z karboplatyny i etopozydu. W badaniu CASPIAN pacjenci mogli otrzymać dodatkowe dwa cykle platyny-etopozydu (łącznie do sześciu cykli) i profilaktyczne napromienianie mózgowia po chemioterapii, a co więcej, mogli otrzymywać karboplatynę lub cisplatynę według uznania badacza. Należy z ostrożnością brać pod uwagę lepsze wyniki w grupie kontrolnej badania CASPIAN wynikające z faktu, że ponad połowa pacjentów w grupie leczonej samą chemioterapią otrzymała sześć cykli platyny-etopozydu, w porównaniu z maksymalnie czterema cyklami w grupie kontrolnej badania wnioskowanego ASTRUM-005, jak i badania IMpower133. Co więcej, w badaniu dla durwalumabu w ramieniu

kontrolnym nie zostało uwzględnione placebo, a jedynie chemioterapia, co różniło ten schemat badania od badania głównego nad serplulimabem. Niemniej jednak, nieobecność placebo w schemacie leczenia nie wywiera wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ani nie ingeruje w sytuację kliniczną pacjentów a także z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano żadnych innych badań umożliwiających porównanie interwencji wnioskowanej z durwalumabem, badanie CASPIAN włączono do porównania pośredniego.

Poszczególne badania włączone do porównania pośredniego różniły się okresem obserwacji. Dane pochodzące z badania wnioskowanego dotyczącego serplulimabu + CHT dostępne były dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3, 19,7 i 31,6 miesięcy. W badaniach dla komparatorów dane dostępne były dla median w zakresie od 13,9 do 26,4 miesięcy w przypadku atezolizumabu + CHT oraz w zakresie od 14,2 do 39,4 miesiąca w przypadku durwalumabu + CHT. W zakresie wykonanych porównań pośrednich dopasowywano dane dla median pochodzących z badań dla komparatorów do median obserwacji z badania ASTRUM-005, by te z badań dla komparatorów były do nich jak najbardziej zbliżone. W przypadku gdy nie udało się dopasować jednej mediany obserwacji z badania nad komparatorem, przedstawiano wyniki dla obu.

5.2 Badania wtórne

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria kwalifikacji: Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Zhu 2023, Wang 2023, Li 2023 oraz Du 2023, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich obecnie dostępnych schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu I linii DRP w rozległym stadium zaawansowania. Zgodnie z przyjętymi w niniejszej analizie komparatorami, uwzględniono jedynie ogólną ocenę immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz porównanie serplulimabu względem atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Zakwalifikowane do analizy przeglądy obejmowały od 6 badań RCT (Do 2023, Li 2023, Wang 2023) do 16 (Gong 2024) czy 17 badań (Kang 2024). Przeglądem z największą ilością włączonych do oceny badań był przegląd Kang 2024, w którym uwzględniono zarówno badania randomizowane (n=9), jak i obserwacyjne (n=8) przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE). Liczba pacjentów włączonych do poszczególnych przeglądów wahała się od 2 600 (Li 2023) do 5 989 (Gong 2024). We wszystkich zidentyfikowanych wykorzystano dane z badania ASTRUM-005 dla oceny serplulimabu + CHT, z badania IMPower133 dla atezolizumabu + CHT oraz z badania CASPIAN dla durwalumabu + CHT. Ostatnia data wyszukiwania dla badań RCT to 13.11.2023 r. (Gong 2024).

Większość, tj. 6 spośród 7, zakwalifikowanych do analizy przeglądów charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR. W przypadku pozostałego jednego badania jakość oceniano na wysoką wg skali AMSTAR.

Wyniki metaanaliz z poszczególnych badań wtórnych prezentowane były w różny sposób tzn. jako iloraz ryzyka (HR) lub iloraz szans (OR) dla zmiennych dychotomicznych lub średniej różnicy (MD) dla zmiennych ciągłych. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do danego punku

końcowego, oddzielnie dla porównania ogólnego immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem CHT oraz dla porównania serplulimabu + CHT z atezolizumabem i durwalumabem + CHT. Nie było możliwe uzupełnienie wyników metaanaliz o dane odnośnie liczby badań i liczby pacjentów włączonych do danego porównania, a także odsetków zdarzeń odnotowanych w analizowanych grupach ze względu na brak dostępnych danych. Uwzględniono ocenę heterogeniczności badań włączonych do metaanalizy Zhu 2023.

Wyniki metaanaliz przeprowadzanych w ramach zakwalifikowanych badań wtórnych pozwoliły na ocenę immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem CHT oraz porównanie serplulimabu względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabu i durwalumabu + CHT pod względem oceny skuteczności: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), stabilizację odpowiedzi (SOR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Ocena bezpieczeństwa obejmowała następujące punkty końcowe: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub wyższym stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym prowadzących do przerwania leczenia i zgonu i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją oraz badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook*. Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 28.04.2024 roku zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepiene, wieloośrodkowe badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium - ASTRUM-005 (NCT04063163),
- 2 badania RCT dla komparatorów, w tym badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu oraz durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią,
- 7 przeglądów systematycznych z metaanalizami, spełniające kryteria kwalifikacji, w ramach których porównywano immunochemioterapię opartą na skojarzeniu serplulimabu z chemioterapią względem standardowej chemioterapii oraz skojarzenie serplulimabu z chemioterapią względem skojarzenia atezolizumabu i durwalumabu z chemioterapią.

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania serplulimabu + CHT z przyjętymi w analizie komparatorami. Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu + CHT opartą na karboplatynie i etopozydzie z przyjętymi w analizie komparatorami tj. atezolizumabem i durwalumabem + CHT wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). Porównanie pośrednie poparto wynikami zakwalifikowanych badań wtórnych z metaanalizami. Metaanalizy na podstawie

wyników przeglądu systematycznego RCT stanowią najwyższy poziom klasyfikacji doniesień naukowych (IA).

Badania ASTRUM-005 oraz IMPower133, włączone do zasadniczej części analizy, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich lub w większości ocenianych domen. Były to randomizowane badania kliniczne podwójnie zaślepiene. Randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny serplulimabu + CHT (ASTRUM-005) charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach, oprócz selektywnego raportowania, ponieważ w głównej publikacji do badania nie podano wyników dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. W badaniu dla atezolizumabu + CHT, ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane oceniono na niskie we wszystkich domenach. Badanie dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią, będącego drugim komparatorem, miało charakter otwarty i z tego względu ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie.

Do badania ASTRUM-005 włączano pacjentów z rozpoznaniem rozległym DRP, potwierdzonym podczas badania histologicznego lub cytologicznego, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego. W wyniku randomizacji kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do jednej z dwóch grup terapeutycznych: serplulimabu + CHT w dawce 4,5 mg/kg lub placebo + CHT w postaci wlewów dożylnych co 3 tygodnie aż do progresji choroby, zgonu, niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub innych przyczyn określonych w protokole badania. Wszyscy pacjenci otrzymywali 100 mg/m² etopozyny w dniach 1., 2. i 3. oraz karboplatynę w obszarze pod krzywą stężenia leku w surowicy wynoszącą 5 mg/ml/min (do 750 mg) w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle w postaci wlewów dożylnych. Pacjenci kwalifikowali się do kontynuowania otrzymywania przypisanego leczenia po progresji choroby według uznania badaczy, jeśli spełnili określone wcześniej kryteria.

W badaniu ASTRUM-005 zakwalifikowanym do analizy pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS),
- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR),
- czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR),
- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca - *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (QLQ-LC13),
- zdarzenia niepożądane, częste zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

W ramach szeregu przeprowadzanych porównań pośrednich leczenia skojarzonego serplulimabu z CHT z przyjętymi w analizie komparatorami oceniano następujące punkty końcowe w ramach analizy skuteczności: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i wskaźnik obiektywnych odpowiedzi.

Bezpieczeństwo leczenia serplulimabem + CHT oraz komparatorów oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja *as-treated*). W badaniu ASTRUM-005 oceniono poddane zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowanym leczeniem, w ramach których oceniano zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym. W ramach porównań pośrednich bezpieczeństwo porównywano w zakresie następujących AE: zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, o ≥ 3 . stopnia nasilenia, o podłożu immunologicznym o dowolnym i ≥ 3 . stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu.

Przechodząc do badań wtórnych, wszystkie zakwalifikowane przeglądy systematyczne (PS) obejmowały populację pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania. Dodatkowo, w przeglądzie Gong 2024 uwzględniono badanie oceniające populację z DRP o ograniczonym stadium zaawansowania (n=1), populację z nawrotowym DRP (n=2) i populację z DRP, bez wyróżnienia stadium zaawansowania (n=1). Każdy z przeglądów systematycznych obejmował jakościową i ilościową syntezę wyników (metaanalizy proste lub sieciowe). Zakwalifikowane do analizy przeglądy obejmowały od 6 badań RCT (Do 2023, Li 2023, Wang 2023) do 16 (Gong 2024) czy 17 badań (Kang 2024). Przeglądem z największą ilością włączonych do oceny badań był przegląd Kang 2024, w którym uwzględniono zarówno badania randomizowane (n=9), jak i obserwacyjne (n=8) przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE). Liczba pacjentów włączonych do poszczególnych przeglądów wahała się od 2 600 (Li 2023) do 5 989 (Gong 2024). We wszystkich zidentyfikowanych wykorzystano dane z badania ASTRUM-005 dla oceny serplulimabu + CHT, z badania IMPower133 dla atezolizumabu + CHT oraz z badania CASPIAN dla durwalumabu + CHT. Ostatnia data wyszukiwania dla badań RCT to 13.11.2023 r. (Gong 2024). Większość, tj. 6 spośród 7, zakwalifikowanych do analizy przeglądów charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR. W przypadku jednego pozostałego badania jakość oceniano na wysoką wg skali AMSTAR.

Wyniki metaanaliz przeprowadzanych w ramach zakwalifikowanych badań wtórnych pozwoliły na ocenę immunochemioterapii względem CHT oraz porównanie serplulimabu względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabu i durwalumabu + CHT pod względem oceny skuteczności: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), stabilizację odpowiedzi (SOR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Ocena bezpieczeństwa obejmowała następujące punkty końcowe: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub wyższym stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym prowadzących do przerwania leczenia i zgonu i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią - porównanie bezpośrednie

Skuteczność leczenia serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego badania klinicznego ASTRUM-005:

- podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), po 12,3 miesiącach obserwacji, wykazano, że mediana **całkowitego przeżycia (OS)** była istotnie dłuższa w grupie pacjentów leczonych serplulimabem + CHT niż w grupie pacjentów otrzymujących CHT, z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 37% (HR=0,63; 95% CI: 0,49; 0,82; $p<0,001$; mediana czasu przeżycia całkowitego: 15,4 miesiąca vs. 10,9 miesiąca),
- podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2023 roku), po 19,7 miesiącach obserwacji, wykazano, że mediana **przeżycia całkowitego (OS)** była istotnie dłuższa w grupie pacjentów leczonych serplulimabem + CHT niż w grupie pacjentów otrzymujących CHT, przy istotnym statystycznie zmniejszeniu ryzyka zgonu o 38% (HR=0,62; 95% CI: 0,50; 0,76; $p<0,001$; mediana czasu przeżycia całkowitego: 15,8 miesiąca vs. 11,1 miesiąca),
- podczas trzeciej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2023 roku), po 31,6 miesiącach obserwacji, wykazano, mediana **przeżycia całkowitego (OS)** była istotnie dłuższa w grupie pacjentów leczonych serplulimabem + CHT niż w grupie pacjentów otrzymujących CHT, przy istotnym statystycznie zmniejszeniu ryzyka zgonu o 39% (HR=0,61; 95% CI: 0,50; 0,74; $p<0,001$; mediana czasu przeżycia całkowitego: 15,8 miesiąca vs. >11,1 miesiąca).

We wszystkich trzech punktach czasowych zaobserwowano istotną poprawę i wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów stosujących serplulimab + CHT w porównaniu do grupy stosującej standardową CHT. Im dłuższy czas obserwacji, tym większa tendencja w kierunku wydłużania przeżycia całkowitego.

Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT i wyniósł 62,5% (95% CI: 57,3%; 67,2%) w porównaniu z 45,6% (95% CI: 38,3%; 52,6%) w grupie pacjentów otrzymujących CHT. Współczynnik 24-miesięcznego i 36-miesięcznego przeżycia był również istotnie wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT i wyniósł odpowiednio 31,7% (95% CI: 25,6%; 37,9%) i 18,7% (95% CI: 12,5%; 25,9%) oraz 24,6% (95% CI: 19,5; 30,1) i 9,8% (95% CI: 5,6; 15,4) w odpowiednich grupach terapeutycznych.

Podczas pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku), po 12,3 miesiącach obserwacji, wykazano, że czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) był dłuższy w grupie leczonej serplulimabem + CHT niż w grupie pacjentów otrzymujących CHT, przy istotnym statystycznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 52%

(HR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,59; $p<0,0001$; mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby: 5,7 miesiąca vs. 4,3 miesiąca). Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, wykazano, że **leczenie serplulimabem + CHT powodowało istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 53% w porównaniu z leczeniem CHT w analizowanej populacji chorych** (HR=0,47, 95% CI: 0,38; 0,58; $p<0,001$; mediana czasu przeżycia wolnego od progresji: 5,8 vs. 4,3 miesiąca). **Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji był wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT i wyniósł 27,7% (95% CI: 22,7%; 32,9%) w porównaniu z 6,9% (95% CI: 3,6%; 11,5%) w grupie pacjentów otrzymujących CHT. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia był również istotnie wyższy w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT w porównaniu do pacjentów otrzymujących CHT i wyniósł odpowiednio 12,4% (95% CI: 6,7%; 19,9%) i 2,9% (95% CI: 0,8%; 7,6%) w odpowiednich grupach terapeutycznych.**

Obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u **80,2% pacjentów** (95% CI: 75,9; 84,1) w grupie serplulimabu + CHT i u 70,4% pacjentów (95% CI: 63,5; 76,7) w grupie CHT przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca podczas pierwszej analizy okresowej oraz u **68,9% pacjentów** (95% CI: 64,0; 73,5) w grupie serplulimabu + CHT i u 58,7% pacjentów (95% CI: 51,4; 65,6) w grupie CHT przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca podczas drugiej analizy okresowej.

Mediana czasu trwania odpowiedzi była **dłuższa w przypadku pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT niż w grupie stosującej CHT** (5,6 miesięcy; 95% CI: 4,2; 6,8 vs 3,2 miesiąca; 95% CI: 2,9; 4,2) podczas pierwszej analizy okresowej. Podczas drugiej analizy okresowej, mediana DOR w grupie serplulimabu była istotnie dłuższa niż w grupie placebo (6,5 miesiąca w porównaniu z 4,2 miesiąca; $p<0,001$). W grupie leczonej serplulimabem + CHT osiągnięto również wyższe szacowane prawdopodobieństwo wystąpienia DOR w ciągu 1 roku (32,1% w porównaniu z 10,0%) i 2 lat (17,2% w porównaniu z 4,9%) w porównaniu z grupą CHT.

Zmiany średniej najmniejszych kwadratów od wartości wyjściowych do 18. tygodnia leczenia w domenie czynnościowej i objawowej kwestionariusza QLQ-C30, domenach objawowych QLQ-LC13 i skali EQ-5D-5L VAS **były podobne i ogólnie uległy poprawie w obu grupach terapeutycznych**, przy czym wykazano **wyraźniejszą i trwalszą poprawę w domenie objawowej „ból w innych częściach ciała” w grupie serplulimabu w + CHT** (różnica w zmianie LSM <26,37; 95% CI: 21,59; 21,15; $p=0,0170$).

Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią

Podczas pierwszej analizy okresowej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca, **zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłosiło 272 pacjentów (69,9%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu do 110 pacjentów (56,1%) w grupie CHT**; najczęstszymi działaniami niepożądanymi były niedokrwistość, zmniejszona liczba białych krwinek, neutrofili i płytek krwi. **Leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu do CHT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem** (RR=1,25; 95%CI: 1,08; 1,43; $p=0,002$). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia wystąpiły u 129 pacjentów (33,2%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 54 pacjentami (27,6%) w grupie CHT. Dziewiętnastu pacjentów (4,9%) w grupie serplulimabu + CHT w porównaniu z 8 pacjentami

(4,1%) w grupie stosującej CHT przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do zgonu u 30 pacjentów (7,7%) stosujących serplulimab + CHT i u 20 pacjentów (10,2%) w grupie otrzymującej CHT. Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym (RR=2,02; 95% CI: 1,46; 2,78; p=0,000) i 1. i 2. stopniu nasilenia (RR=2,16; 95% CI: 1,45; 3,22; p=0,000), które było większe w grupie pacjentów przyjmujących serplulimab + CHT w porównaniu do leczenia wyłącznie CHT.

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, **zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszano u 273 (70,2%) pacjentów w grupie serplulimabu + CHT i 113 (57,7%) w grupie CHT**, podczas gdy te o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłaszano odpowiednio u 133 (34,2%) i 57 (29,1%) pacjentów. W obu grupach terapeutycznych zdarzenia te były głównie związane z toksycznością hematologiczną, taką jak zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość i neutropenia. **Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły odpowiednio u 71 (18,3%) i 28 (14,3%) pacjentów.** Leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu do standardowej CHT wiązało się z **istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych** (RR=1,22; 95%CI: 1,06; 1,40; p=0,004), **niedoczynności** (RR=6,05; 95% CI: 2,47; 15,81; p=0,000) i **nadczynności tarczycy** (RR=3,78; 95% CI: 1,64; 8,70; p=0,002) oraz **zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia** (RR=1,95; 95% CI: 1,43; 2,66; p=0,000). Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną serplulimabem + CHT a grupą przyjmującą CHT w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu.

6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z komparatorami - porównanie pośrednie

Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia atezolizumabem + CHT w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,90; 95% CI: 0,62; 1,30). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 19,7 miesiąca obserwacji w badaniu serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla badania atezolizumabu + CHT oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji w przypadku leczenia serplulimabem + CHT - 31,6 miesiąca w porównaniu z 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w zakresie przeżycia całkowitego (odpowiednio HR=0,82; 95% CI: 0,60; 1,11 oraz HR=0,80; 95% CI: 0,59; 1,09).

Porównanie pośrednie wykazało **istotną przewagę leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia atezolizumabem + CHT w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby** w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,85) oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (HR=0,61; 95% CI: 0,45; 0,82).

Porównanie pośrednie **wykazało istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu z atezolizumabem + CHT** w analizowanej populacji chorych na DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 13,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (RR=1,21; 95% CI: 1,01; 1,46) oraz 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT (RR=1,24; 95% CI: 1,01; 1,53). Co więcej, porównanie pośrednie wykazało, że w grupie leczonej serplulimabem + CHT zaobserwowano więcej pacjentów wykazujących odpowiedź częściową oraz mniejszy odsetek pacjentów doświadczających postępu choroby w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących atezolizumab + CHT przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT oraz 13,9 dla atezolizumabu + CHT (odpowiednio RR=1,24; 95% CI: 1,03; 1,50 oraz RR=0,26; 95% CI: 0,09; 0,77).

Porównanie pośrednie wykazało **większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,20; 95% CI: 1,03; 1,40) podczas leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia atezolizumabem + CHT dla okresu obserwacji około 1 roku**. Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia dla mediany okresu obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 22,9 miesiąca dla atezolizumabu + CHT, zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu porównanie pośrednie wykazało, że leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia atezolizumabem + CHT.

Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Porównanie pośrednie wykazało, że **leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia durwalumabem + CHT w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego** w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,86; 95% CI: 0,62; 1,21). Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji - 31,6 miesiąca w przypadku leczenia serplulimabem + CHT w porównaniu z 39,5 miesiącami dla durwalumabu + CHT także **nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego** (odpowiednio HR=0,83; 95% CI: 0,62; 1,10 oraz HR=0,86; 95% CI: 0,66; 1,12).

Porównanie pośrednie wykazało **istotną statystycznie przewagę leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia durwalumabem + CHT w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby** w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2

miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,62; 95% CI: 0,46; 0,82) oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (HR=0,59; 95% CI: 0,44; 0,78).

Porównanie pośrednie wykazało, że **leczenie serplulimabem + CHT w porównaniu z durwalumabem + CHT w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania nie różniło się istotnie statystycznie pod względem odsetka pacjentów, wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie** przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 oraz 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (odpowiednio RR=0,97; 95%CI: 0,82; 1,14 oraz RR=0,97; 95% CI: 0,83; 1,15).

Porównanie pośrednie wykazało na **większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,21; 95% CI: 1,05; 1,39) podczas leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia durwalumabem + CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Ponadto, podczas leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia durwalumabem + CHT wykazano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,26; 95% CI: 1,09; 1,47) oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia, zarówno dla porównania okresu obserwacji 12,3 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 14,2 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=0,27; 95% CI: 0,12; 0,62), jak i 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=0,26; 95% CI: 0,11; 0,59) oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla porównania mediany okresu obserwacji 19,7 miesiąca dla serplulimabu + CHT i 25,1 miesiąca dla durwalumabu + CHT (RR=0,12; 0,01; 0,98).**

6.3 Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki badań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich obecnie dostępnych schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu I linii drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, w tym skojarzenia inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych z chemioterapią opartą na związkach platyny. Zgodnie z przyjętymi w niniejszej analizie komparatorami, uwzględniono jedynie ogólną ocenę immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz porównanie serplulimabu względem atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Wyniki przedstawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego, oddzielnie dla porównania ogólnego immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz dla porównania serplulimabu z atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią. Dla ułatwienia posługiwano się skrótem „+ CHT” w odniesieniu do skojarzenia z chemioterapią.

Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs CHT

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach zakwalifikowanych do analizy badań wtórnych wskazały na:

- **statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT** względem CHT w zakresie:
 - przeżycia całkowitego (OS): 7/7 PS z metaanalizą, w tym jedna ocena pochodząca z porównania dowolnej immunochemioterapii z chemioterapią i jedna pochodząca z badań RWE,
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 6/7 PS z metaanalizą, w tym jedna ocena pochodząca z porównania dowolnej immunochemioterapii z chemioterapią i jedna pochodząca z badań RWE,
 - wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR): 4/4 PS z metaanalizą w tym jedna ocena pochodząca z porównania dowolnej immunochemioterapii z chemioterapią i jedna pochodząca z badań RWE,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o 3. i większym stopniu nasilenia: 1/2 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami,
- **brak statystycznie istotnej przewagi serplulimabu + CHT** względem CHT w zakresie:
 - czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia: 5/5 PS z metaanalizami, w tym w tym jedna ocena pochodząca z porównania dowolnej immunochemioterapii z chemioterapią i jedna pochodząca z badań RWE,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia, prowadzących do przerwania leczenia i prowadzących do śmierci: 1/1 PS z metaanalizami dla obu porównań,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o 3. i większym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami.

Wyniki metaanaliz zakwalifikowanych badań wtórnych wskazały jednoznacznie na przewagę bądź równowagę serplulimabu + CHT względem standardowej CHT w zakresie omówionych punktów końcowych. Jedynie w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki 1/7 przeglądów systematycznych z metaanalizą nie wykazał przewagi immunochemioterapii opartej na serplulimabie.

Serplulimab + CHT vs atezolizumab + CHT

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach zakwalifikowanych do analizy badań wtórnych wskazały na:

- **statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT** względem atezolizumabu + CHT w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 6/7 PS z metaanalizą,
 - wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR): 4/4 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 1/2 PS z metaanalizami,
- **brak statystycznie istotnej przewagi serplulimabu + CHT** względem atezolizumabu + CHT w zakresie:
 - przeżycia całkowitego (OS): 7/7 PS z metaanalizą,
 - czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR): 1/1 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 5/5 PS z metaanalizami,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym i 3. lub większym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizą dla obu porównań.

Wyniki metaanaliz zakwalifikowanych badań wtórnych wskazały jednoznacznie na przewagę bądź równoważność serplulimabu + CHT względem atezolizumabu + CHT w zakresie omówionych punktów końcowych. Jedynie w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o 3. lub więcej stopniu nasilenia wyniki 1/7 przeglądów systematycznych z metaanalizą nie wykazały przewagi serplulimabu + CHT względem atezolizumabu + CHT.

Serplulimab + CHT vs durwalumab + CHT

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach zakwalifikowanych do analizy badań wtórnych wskazały na:

- **statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT** względem durwalumabu + CHT w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): 6/7 PS z metaanalizą,
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizami,
- **brak statystycznie istotnej przewagi serplulimabu + CHT** względem durwalumabu + CHT w zakresie:
 - przeżycia całkowitego (OS): 7/7 PS z metaanalizą,

- wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR): 4/4 PS z metaanalizą,
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR): 1/1 PS z metaanalizą,
- stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR): 1/1 PS z metaanalizą,
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 5/5 PS z metaanalizami,
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o 3. lub więcej stopniu nasilenia: 2/2 PS z metaanalizami,
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym i o 3. lub większym stopniu nasilenia: 1/1 PS z metaanalizą dla obu porównań.

Wyniki metaanaliz zakwalifikowanych badań wtórnych wskazały jednoznacznie na przewagę bądź równowagę serplulimabu + CHT względem durwalumabu + CHT w zakresie omówionych punktów końcowych. Jedynie w przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniki 1/7 przeglądów systematycznych z metaanalizą nie wykazały przewagi serplulimabu + CHT względem durwalumabu + CHT.

Podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach zakwalifikowanych do analizy badań wtórnych wskazały na statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT względem standardowej CHT w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) a także na równość obu terapii pod względem czasu trwania (DOR) i stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR). W zakresie oceny bezpieczeństwa, serplulimab + CHT nie wykazywał zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym i 3. lub większym stopniu nasilenia i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia. Wyniki analizy wykazały równość obu schematów terapeutycznych w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub więcej stopniu nasilenia, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia, prowadzących do przerwania leczenia i prowadzących do śmierci i ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o 3. i większym stopniu nasilenia.

Wykazano statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT względem atezolizumabu + CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) a także na równość obu terapii pod względem przeżycia całkowitego (OS), czasu trwania (DOR) i stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR). W zakresie oceny bezpieczeństwa, serplulimab + CHT nie wykazywał zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym i 3. lub większym stopniu nasilenia względem atezolizumabu + CHT. Wyniki analizy wykazały równość obu schematów terapeutycznych w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub więcej stopniu nasilenia i ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym dowolnym oraz o 3. i większym stopniu nasilenia.

Wykazano statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT względem durwalumabu + CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) a w zakresie oceny bezpieczeństwa, pod kątem zmniejszonego ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o

dowolnym stopniu nasilenia. Wyniki analizy wykazały równość obu schematów terapeutycznych w zakresie przeżycia całkowitego, wskaźnika obiektywnych odpowiedzi, czasu trwania i stabilności odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub więcej stopniu nasilenia, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o 3. lub więcej stopniu nasilenia oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym i o 3. lub większym stopniu nasilenia

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w I linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Jak wskazują wyniki badania ASTRUM-005, leczenie serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią powoduje redukcję ryzyka zgonu o 38% podczas drugiej analizy okresowej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca, a ryzyka zgonu lub progresji choroby o 53%. Pozostałe drugorzędowe wyniki skuteczności, tj. odsetek obiektywnych odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi, a także jakość życia, faworyzowały grupę pacjentów otrzymujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, co sugeruje, że hamowanie PD-1 w połączeniu z chemioterapią może być korzystne podczas leczenia pierwszego rzutu pacjentów z rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca.

Profil bezpieczeństwa terapii serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią był zasadniczo możliwy do kontrolowania. Podczas stosowania serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym nadczynności i niedoczynności tarczycy. Serplulimab ze względu na mechanizm działania powodował także większe ryzyko zdarzeń o podłożu immunologicznym o dowolnym oraz 1. i 2. stopniu nasilenia. Leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się jednak istotnie statystycznie względem stosowania samej CHT w zakresie ryzyka wystąpienia zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu zaawansowania, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera wskazują na lepszą skuteczność serplulimabu + CHT z przyjętymi w analizie komparatorami tj. atezolizumabem i durwalumabem + CHT w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania. Porównanie pośrednie wykazało istotną przewagę leczenia serplulimabem + CHT względem leczenia atezolizumabem i durwalumabem + CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby przy medianie okresu obserwacji około 1 i 2,5 roku oraz odsetka pacjentów wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie w przypadku porównania z atezolizumabem + CHT. Co więcej, porównanie pośrednie wykazało przewagę odpowiedzi częściowej oraz zmniejszenie postępu choroby podczas leczenia serplulimabem + CHT w porównaniu do leczenia atezolizumabem + CHT. Leczenie serplulimabem + CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia atezolizumabem ani durwalumabem + CHT w zakresie przeżycia całkowitego dla każdej z analizowanych median okresu obserwacji.

Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa terapii serplulimabu + CHT z atezolizumabem i durwalumabem + CHT wykazało większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia podczas leczenia serplulimabem + CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Z kolei porównanie pośrednie z durwalumabem + CHT wykazało większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji około 1 roku, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym oraz o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Wyniki metaanaliz przeprowadzanych w ramach włączonych przeglądów systematycznych w zakresie skuteczności leczenia wskazały na przewagę serplulimabu + CHT względem standardowej CHT w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) a także na równość obu terapii pod względem czasu trwania (DOR) i stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR). W zakresie oceny bezpieczeństwa, serplulimab + CHT nie wykazywał zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym i 3. lub większym stopniu nasilenia i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia. Wykazano statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT względem atezolizumabu + CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) a także na równość obu terapii pod względem przeżycia całkowitego (OS), czasu trwania (DOR) i stabilności odpowiedzi na leczenie (SOR). Wykazano także statystycznie istotną przewagę serplulimabu + CHT względem durwalumabu + CHT w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) a w zakresie oceny bezpieczeństwa, pod kątem zmniejszonego ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia.

Pomimo dostępnych opcji leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na wdrożenie dodatkowej opcji terapeutycznej w pierwszej linii leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo. Z uwagi na opóźnienie w uzyskaniu diagnozy, agresywny przebieg choroby, szybki rozwój oporności na leczenie chemioterapią, zdarzenia niepożądane chemioterapii opartej na związkach platyny i niskie wskaźniki 5-letniego przeżycia **istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba medyczna uzyskania dostępu do leczenia istotnie wydłużającego przeżycie, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa**. Zoptymalizowanie pierwszej linii leczenia przez wprowadzenie skuteczniejszego, nowoczesnego leczenia, zwłaszcza wśród pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania, pozwoliłoby na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich - obecnie umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych serplulimabu

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 28.04.2025.

1.	carcinoma, small cell lung [MeSH Terms]	6 818
2.	carcinoma, small cell lung [Text Word]	65
3.	carcinoma, small-cell lung [tw]	65
4.	lung carcinoma, small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, small-cell [tw]	10
6.	small cell lung cancer [tw]	102 152
7.	small-cell lung cancer [tw]	102 152
8.	small cell lung carcinoma [tw]	15 108
9.	small-cell lung carcinoma [tw]	15 108
10.	small cell lung cancers [tw]	3 510
11.	small-cell lung cancers [tw]	3 510
12.	small cell lung carcinomas [tw]	1 531
13.	small-cell lung carcinomas [tw]	1 531
14.	SCLC [tw]	11 508
15.	extensive-stage [tw]	1 696
16.	extensive stage [tw]	1 696
17.	ES SCLC [tw]	632
18.	ES-SCLC [tw]	632
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	113 165
20.	serplulimab [Supplementary Concept]	0
21.	serplulimab [tw]	73
22.	Hetronify [tw]	0
23.	HLX10 [tw]	1
24.	#20 OR #21 OR #22 OR #23	74
25.	#19 AND #24	41

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 28.04.2025.

1.	'carcinoma, small cell lung' /exp	107
2.	'carcinoma, small cell lung':ab,ti,kw	107
3.	'carcinoma, small-cell lung':ab,ti,kw	107
4.	'lung carcinoma, small cell':ab,ti,kw	14
5.	'lung carcinoma, small-cell':ab,ti,kw	14
6.	'small cell lung cancer':ab,ti,kw	160 745
7.	'small-cell lung cancer':ab,ti,kw	160 745

8.	'small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	12 794
9.	'small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	12 794
10.	'small-cell lung cancers':ab,ti,kw	5 520
11.	'small cell lung cancers':ab,ti,kw	5 520
12.	'small-cell lung carcinomas':ab,ti,kw	2 114
13.	'small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	2 114
14.	'SCLC':ab,ti,kw	19 490
15.	'extensive-stage':ab,ti,kw	3 253
16.	'extensive stage':ab,ti,kw	3 253
17.	'ES SCLC':ab,ti,kw	1 415
18.	'ES-SCLC':ab,ti,kw	1 415
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	176 525
20.	'serplulimab'/exp	255
21.	'serplulimab':ab,ti,kw	129
22.	'Hetronify':ab,ti,kw	0
23.	'HLX10':ab,ti,kw	5
24.	#20 OR #21 OR #22 OR #23	263
25.	#19 AND #24	125
26.	#25 AND [Embase]/lim	122

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i serplulimabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 28.04.2025.

1.	MeSH descriptor: [carcinoma, small cell lung] explode all trees	679
2.	(carcinoma, small cell lung):ti,ab,kw	9 691
3.	(carcinoma, small-cell lung):ti,ab,kw	9 600
4.	(lung carcinoma, small cell):ti,ab,kw	9 691
5.	(lung carcinoma, small-cell):ti,ab,kw	9 600
6.	(small cell lung cancer):ti,ab,kw	19 705
7.	(small-cell lung cancer):ti,ab,kw	19 532
8.	(small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 691
9.	(small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 600
10.	(small cell lung cancers):ti,ab,kw	800
11.	(small-cell lung cancers):ti,ab,kw	765
12.	(small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 691
13.	(small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 600
14.	(SCLC):ti,ab,kw	1 817
15.	(extensive-stage):ti,ab,kw	723
16.	(extensive stage):ti,ab,kw	1 719
17.	(ES SCLC):ti,ab,kw	330
18.	(ES-SCLC):ti,ab,kw	320
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	21 476
20.	(serplulimab):ti,ab,kw	55
21.	(Hetronify):ti,ab,kw	0
22.	(HLX10):ti,ab,kw	15

23.	#20 OR #21 OR #22	67
*24.	#19 AND #23	34

* wynik pochodzi z bazy CENTRAL i dotyczy wyłącznie badań klinicznych, stąd nie było konieczności zastosowania w bazie Cochrane filtrów wyszukiujących badania randomizowane.

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów

8.2.1 Atezolizumab w leczeniu skojarzonym z chemioterapią

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 28.04.2025.

1.	carcinoma, small cell lung [MeSH Terms]	6 818
2.	carcinoma, small cell lung [Text Word]	65
3.	carcinoma, small-cell lung [tw]	65
4.	lung carcinoma, small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, small-cell [tw]	10
6.	small cell lung cancer [tw]	102 152
7.	small-cell lung cancer [tw]	102 152
8.	small cell lung carcinoma [tw]	15 108
9.	small-cell lung carcinoma [tw]	15 108
10.	small cell lung cancers [tw]	3 510
11.	small-cell lung cancers [tw]	3 510
12.	small cell lung carcinomas [tw]	1 531
13.	small-cell lung carcinomas [tw]	1 531
14.	SCLC [tw]	11 508
15.	extensive-stage [tw]	1 696
16.	extensive stage [tw]	1 696
17.	ES SCLC [tw]	632
18.	ES-SCLC [tw]	632
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	113 165
20.	atezolizumab [Supplementary Concept]	1 659
21.	atezolizumab [tw]	4 330
22.	Tecentriq [tw]	57
23.	MPDL3280A [tw]	41
24.	MPDL-3280A [tw]	4
25.	RG7446 [tw]	1
26.	RG-7446 [tw]	1
27.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	4 358
28.	#19 AND #27	1 218
29.	„randomized controlled trial” [pt]	637 668

30.	„controlled clinical trial” [pt]	728 431
31.	randomized [tw]	1 128 419
32.	placebo [tw]	266 286
33.	randomly [tw]	459 295
34.	trial [tw]	1 523 813
35.	groups [tw]	1 959 037
36.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	4 499 160
37.	#19 AND #27 AND #36	504

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 28.04.2025.

1.	‘carcinoma, small cell lung’/exp	107
2.	‘carcinoma, small cell lung’:ab,ti,kw	107
3.	‘carcinoma, small-cell lung’:ab,ti,kw	107
4.	‘lung carcinoma, small cell’:ab,ti,kw	14
5.	‘lung carcinoma, small-cell’:ab,ti,kw	14
6.	‘small cell lung cancer’:ab,ti,kw	160 745
7.	‘small-cell lung cancer’:ab,ti,kw	160 745
8.	‘small cell lung carcinoma’:ab,ti,kw	12 794
9.	‘small-cell lung carcinoma’:ab,ti,kw	12 794
10.	‘small-cell lung cancers’:ab,ti,kw	5 520
11.	‘small cell lung cancers’:ab,ti,kw	5 520
12.	‘small-cell lung carcinomas’:ab,ti,kw	2 114
13.	‘small cell lung carcinomas’:ab,ti,kw	2 114
14.	‘SCLC’:ab,ti,kw	19 490
15.	‘extensive-stage’:ab,ti,kw	3 253
16.	‘extensive stage’:ab,ti,kw	3 253
17.	‘ES SCLC’:ab,ti,kw	1 415
18.	‘ES-SCLC’:ab,ti,kw	1 415
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	176 525
20.	‘atezolizumab’/exp	21 156
21.	‘atezolizumab’:ab,ti,kw	8 857
22.	‘Tecentriq’:ab,ti,kw	97
23.	‘MPDL3280A’:ab,ti,kw	142
24.	‘MPDL-3280A’:ab,ti,kw	6
25.	‘RG7446’:ab,ti,kw	3
26.	‘RG-7446’:ab,ti,kw	1
27.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	21 916
28.	#19 AND #27	5 190
29.	‘randomized controlled trial’/syn	1 202 530
30.	‘controlled clinical trial’/syn	1 085 985
31.	randomized:ab,ti	1 074 299
32.	placebo:ab,ti	393 314
33.	randomly:ab,ti	608 419
34.	trial:ab,ti	1 264 141

35.	groups:ab,ti	4 009 557
36.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	5 979 622
37.	#19 AND #27 AND #36	2 101
38.	#37 AND [embase]/lim	2 078

Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i atezolizumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 28.04.2025.

1.	MeSH descriptor: [carcinoma, small cell lung] explode all trees	679
2.	(carcinoma, small cell lung):ti,ab,kw	9 691
3.	(carcinoma, small-cell lung):ti,ab,kw	9 600
4.	(lung carcinoma, small cell):ti,ab,kw	9 691
5.	(lung carcinoma, small-cell):ti,ab,kw	9 600
6.	(small cell lung cancer):ti,ab,kw	19 705
7.	(small-cell lung cancer):ti,ab,kw	19 532
8.	(small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 691
9.	(small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 600
10.	(small cell lung cancers):ti,ab,kw	800
11.	(small-cell lung cancers):ti,ab,kw	765
12.	(small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 691
13.	(small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 600
14.	(SCLC):ti,ab,kw	1 917
15.	(extensive-stage):ti,ab,kw	723
16.	(extensive stage):ti,ab,kw	1 719
17.	(ES SCLC):ti,ab,kw	330
18.	(ES-SCLC):ti,ab,kw	320
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	21 476
20.	(atezolizumab):ti,ab,kw	1 678
21.	(Tecentriq):ti,ab,kw	131
22.	(MPDL3280A):ti,ab,kw	113
23.	(MPDL-3280A):ti,ab,kw	1
24.	(RG7446):ti,ab,kw	0
25.	(RG-7446):ti,ab,kw	0
26.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	1 699
*27.	#19 AND #26	633

* wynik pochodzi z bazy CENTRAL i dotyczy wyłącznie badań klinicznych, stąd nie było konieczności zastosowania w bazie Cochrane filtrów wyszukujących badania randomizowane.

8.2.2 Durwalumab w leczeniu skojarzonym z chemioterapią

Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 28.04.2025.

1.	carcinoma, small cell lung [MeSH Terms]	6 818
2.	carcinoma, small cell lung [Text Word]	65
3.	carcinoma, small-cell lung [tw]	65
4.	lung carcinoma, small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, small-cell [tw]	10
6.	small cell lung cancer [tw]	102 169
7.	small-cell lung cancer [tw]	102 169
8.	small cell lung carcinoma [tw]	15 108
9.	small-cell lung carcinoma [tw]	15 108
10.	small cell lung cancers [tw]	3 510
11.	small-cell lung cancers [tw]	3 510
12.	small cell lung carcinomas [tw]	1 531
13.	small-cell lung carcinomas [tw]	1 531
14.	SCLC [tw]	11 509
15.	extensive-stage [tw]	1 696
16.	extensive stage [tw]	1 696
17.	ES SCLC [tw]	632
18.	ES-SCLC [tw]	632
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	113 182
20.	durvalumab [Supplementary Concept]	864
21.	durvalumab [tw]	2 258
22.	Imfinzi [tw]	24
23.	MEDI4736 [tw]	51
24.	MEDI-4736 [tw]	9
25.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	2 276
26.	#19 AND #25	961
27.	„randomized controlled trial” [pt]	637 696
28.	„controlled clinical trial” [pt]	728 459
29.	randomized [tw]	1 128 554
30.	placebo [tw]	166 310
31.	randomly [tw]	459 367
32.	trial [tw]	1 523 951
33.	groups [tw]	1 959 464
34.	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4 499 748
35.	#19 AND #25 AND #34	427

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 28.04.2025.

1.	'carcinoma, small cell lung'/exp	107
2.	'carcinoma, small cell lung':ab,ti,kw	107
3.	'carcinoma, small-cell lung':ab,ti,kw	107
4.	'lung carcinoma, small cell':ab,ti,kw	14
5.	'lung carcinoma, small-cell':ab,ti,kw	14
6.	'small cell lung cancer':ab,ti,kw	160 745
7.	'small-cell lung cancer':ab,ti,kw	160 745
8.	'small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	12 794
9.	'small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	12 794
10.	'small-cell lung cancers':ab,ti,kw	5 520
11.	'small cell lung cancers':ab,ti,kw	5 520
12.	'small-cell lung carcinomas':ab,ti,kw	2 114
13.	'small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	2 114
14.	'SCLC':ab,ti,kw	19 490
15.	'extensive-stage':ab,ti,kw	3 253
16.	'extensive stage':ab,ti,kw	3 253
17.	'ES SCLC':ab,ti,kw	1 415
18.	'ES-SCLC':ab,ti,kw	1 415
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	176 525
20.	'durvalumab'/exp	14 059
21.	'durvalumab':ab,ti,kw	5 462
22.	'Imfinzi':ab,ti,kw	44
23.	'MEDI4736':ab,ti,kw	281
24.	'MEDI-4736':ab,ti,kw	24
25.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	14 455
26.	#19 AND #25	3 931
27.	'randomized controlled trial'/syn	1 202 530
28.	'controlled clinical trial'/syn	1 085 985
29.	randomized:ab,ti	1 074 299
30.	placebo:ab,ti	393 314
31.	randomly:ab,ti	608 419
32.	trial:ab,ti	1 264 141
33.	groups:ab,ti	4 009 557
34.	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	5 979 622
35.	#19 AND #25 AND #34	1 794
36.	#35 AND [embase]/lim	1 778

Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 28.04.2025.

1.	MeSH descriptor: [carcinoma, small cell lung] explode all trees	679
2.	(carcinoma, small cell lung):ti,ab,kw	9 691
3.	(carcinoma, small-cell lung):ti,ab,kw	9 600

4.	(lung carcinoma, small cell):ti,ab,kw	9 691
5.	(lung carcinoma, small-cell):ti,ab,kw	9 600
6.	(small cell lung cancer):ti,ab,kw	19 705
7.	(small-cell lung cancer):ti,ab,kw	19 532
8.	(small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 691
9.	(small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 600
10.	(small cell lung cancers):ti,ab,kw	800
11.	(small-cell lung cancers):ti,ab,kw	765
12.	(small cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 691
13.	(small-cell lung carcinoma):ti,ab,kw	9 600
14.	(SCLC):ti,ab,kw	1 817
15.	(extensive-stage):ti,ab,kw	723
16.	(extensive stage):ti,ab,kw	1 719
17.	(ES SCLC):ti,ab,kw	330
18.	(ES-SCLC):ti,ab,kw	320
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	21 476
20.	(durvalumab):ti,ab,kw	1 439
21.	(Imfinzi):ti,ab,kw	29
22.	(MEDI4736):ti,ab,kw	240
23.	(MEDI-4736):ti,ab,kw	16
24.	#20 OR #21 OR #22 OR #23	1 483
*25.	#19 AND #24	615

* wynik pochodzi z bazy CENTRAL i dotyczy wyłącznie badań klinicznych, stąd nie było konieczności zastosowania w bazie Cochrane filtrów wyszukujących badania randomizowane.

8.3 Przegląd systematyczny badań klinicznych dla komparatorów w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca

8.3.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu i durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca:

- MEDLINE (PubMed): do 28.04.2025r.
- EMBASE (EMBASE.com): do 28.04.2025r.
- Cochrane Library: do 28.04.2025r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOWANE] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2.). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3).

8.3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dla atezolizumabu i durwalumabu w I linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDAKTOWANE].

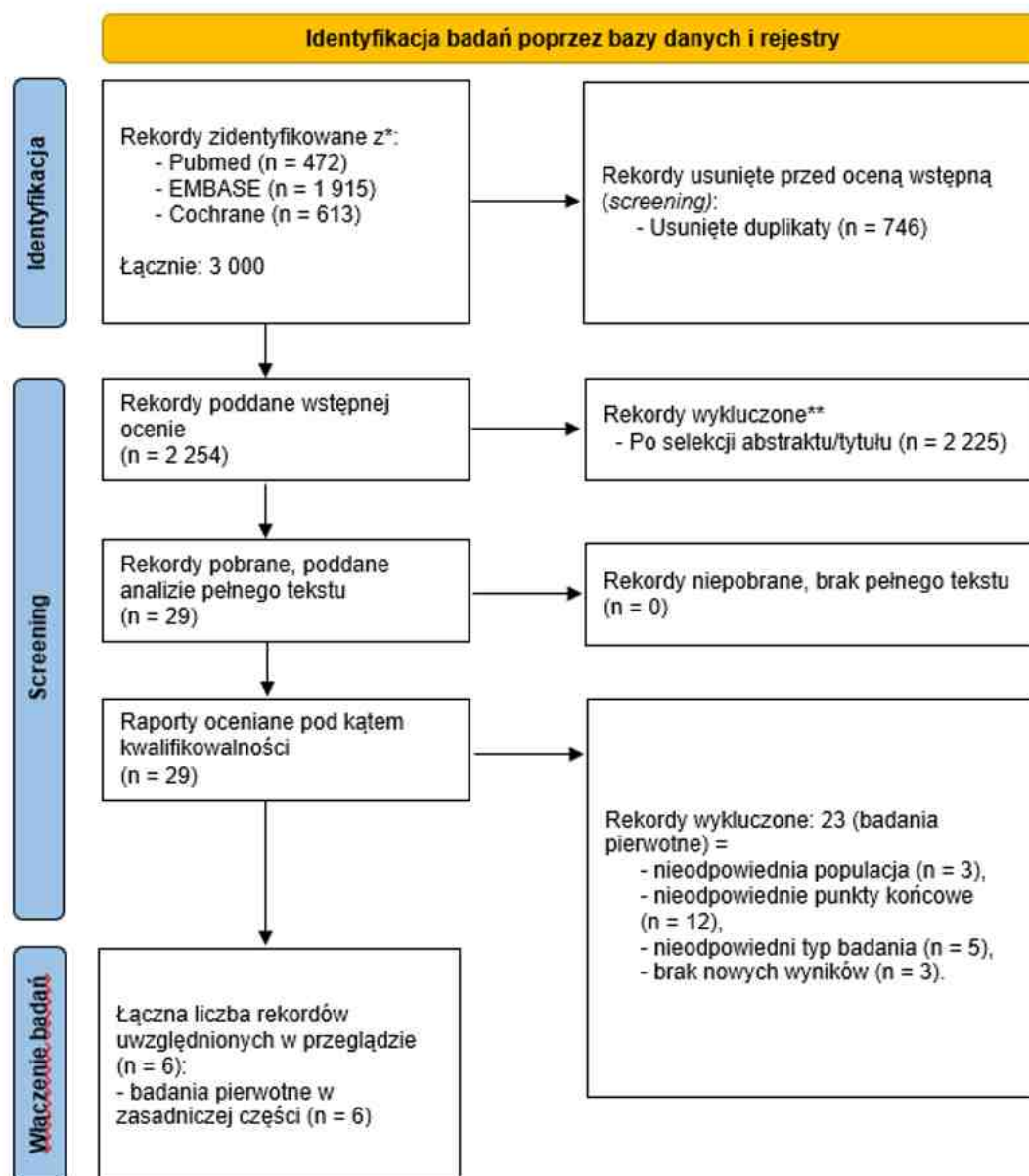
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących leczenia za pomocą atezolizumabu i durwalumabu przedstawiono odpowiednio na Rycinie 8 i Rycinie 9.

Do dnia 28.04.2025 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 2 badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu i durwalumabu w porównaniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, w tym:

- 1 badanie atezolizumabu: Impower133 (Horn 2018, Reck 2019, Horn 2020, Reck 2020, Liu 2021),
- 1 badanie durwalumabu: CASPIAN (Paz-Ares 2019, Paz-Ares 2020, Goldman 2021, Paz-Ares 2021, Paz-Ares 2022).

Włączone badania dotyczące komparatorów zestawiono w aneksie 8.9, natomiast odrzucone, wraz z przyczynami odrzucenia, w aneksie 8.10.

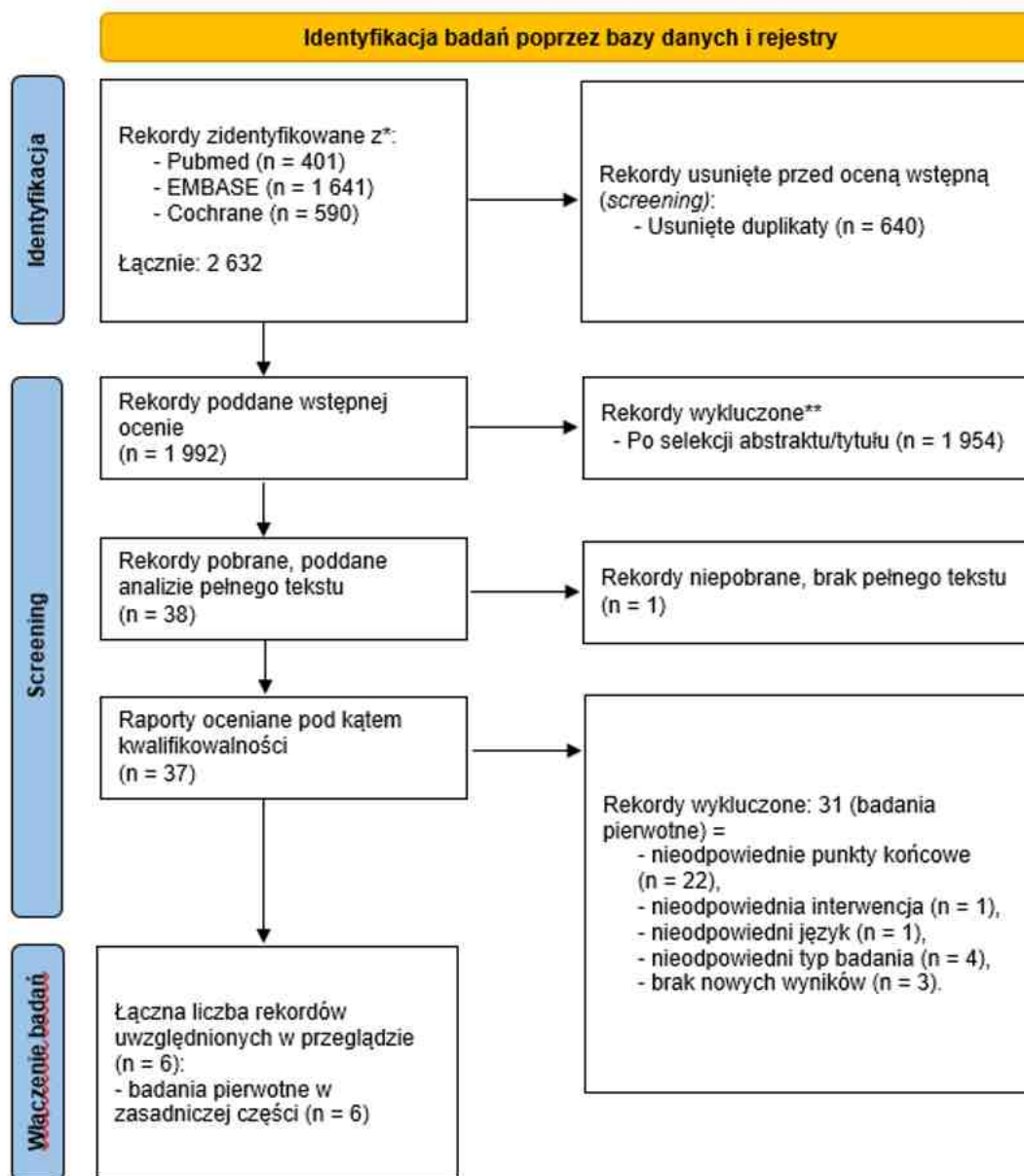
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych atezolizumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 28.04.2025 r.



*Rozważ, jeśli to możliwe, podanie liczby rekordów zidentyfikowanych z każdej przeszukanej bazy danych lub rejestru (zamiast całkowitej liczby we wszystkich bazach danych/rejestrach).

**Jeśli użyto narzędzi automatyzacji, wskaż, ile rekordów zostało wykluczonych przez człowieka, a ile przez narzędzia automatyzacji.

Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 28.04.2025 r.



*Rozważ, jeśli to możliwe, podanie liczby rekordów zidentyfikowanych z każdej przeszukanej bazy danych lub rejestru (zamiast całkowitej liczby we wszystkich bazach danych/rejestrach).

**Jeśli użyto narzędzi automatyzacji, wskaż, ile rekordów zostało wykluczonych przez człowieka, a ile przez narzędzia automatyzacji.

8.3.2.1 Metodologia badań komparatorów włączonych do analizy

Do przeglądu badań komparatorów w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania włączono: 1 badanie atezolizumabu: IMPower133 (Horn 2018, Reck 2019, Horn 2020, Reck 2020, Liu 2021) i 1 badanie durwalumabu: CASPIAN (Paz-Ares 2019, Paz-Ares 2020, Goldman 2021, Paz-Ares 2021, Paz-Ares 2022).

8.3.2.1.1 Badania dotyczące leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Badanie dotyczące leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią - IMPower133 (NCT02763579) stanowiło randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, wielośrodkowe badanie kliniczne I/III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Badanie IMPower133 dotyczyło pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie DRP w rozległym stadium zaawansowania, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo (N=403). Do badania kwalifikowali się pacjenci z leczonymi bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do otrzymywania karboplatyny (obszar pod krzywą 5 mg na mililitr na minutę, podawanej dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) i etopozydu (100 mg/m² powierzchni ciała, podawanej dożylnie w dniach od 1 do 3 każdego cyklu) w skojarzeniu z atezolizumabem (w dawce 1200 mg, podawanym dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) lub placebo przez cztery 21-dniowe cykle (podczas fazy indukcji). Po fazie indukcji nastąpiła faza podtrzymująca, podczas której pacjenci otrzymywali atezolizumab lub placebo (zgodnie z poprzednim losowym przydziałem) aż do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych wg kryteriów RECIST 1.1 lub przy braku dodatkowych korzyści klinicznych.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) i oceniane przez badaczy przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej) w populacji, w której stwierdzono zamiar leczenia. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały oceniany przez badaczy odsetek obiektywnych odpowiedzi (zgodnie z kryteriami RECIST) oraz czas trwania odpowiedzi. Oceniono także szacowany wskaźnik całkowitego przeżycia po 1. roku a dodatkowe analizy eksploracyjne obejmowały ocenę skuteczności w zależności od obciążenia mutacjami nowotworu, przeprowadzanymi za pomocą testu opartego na krwi (obciążenie mutacjami nowotworowymi we krwi).

Faza I badania była okresem oceny bezpieczeństwa w celu ustalenia profilu skutków ubocznych i zdarzeń niepożądanych schematów leczenia. Podczas tej fazy do każdej grupy przydzielono co najmniej 12 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwa cykle leczenia. Niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa zostały poddane przeglądowi przez niezależny komitet monitorujący, na podstawie którego badanie kontynuowano jako randomizowane badanie fazy III.

Dostępne dane z badania IMPower133 dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej: 13,9 miesiąca (Horn 2018) i 22,9 miesiąca (Reck 2019, Horn 2020, Reck 2020, Liu 2021).

Charakterystykę badania dla atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania przedstawiono w Tab. 62 i Tab. 63.

Tab. 62. Charakterystyka badania pierwotnego dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
IMPower133	Wieloośrodkowe (106 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Austrii, Brazylii, Chile, Chinach, Czechach, Francji, Niemczech, Grecji, na Węgrzech, we Włoszech, Japonii, Korei, Meksyku, Polsce, Rosji, Serbii, Hiszpanii, Tajwanu, Wielkiej Brytanii)	403	<u>Data odcięcia danych: 24 kwietnia 2018</u> : mediana obserwacji: 13,9 miesięcy <u>Data odcięcia danych: 24 stycznia 2019</u> : mediana obserwacji: 22,9 miesięcy	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania	Atezolizumab w dawce 1200 mg w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu + Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem karboplatyny (obszar pod krzywą 5 mg/ml na minutę, podawanej dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) i etopozydu (100 mg/m ² powierzchni ciała, podawanej dożylnie w dniach od 1. do 3. każdego cyklu) (n=201)	Placebo + Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem karboplatyny (obszar pod krzywą 5 mg/ml na minutę, podawanej dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) i etopozydu (100 mg/m ² powierzchni ciała, podawanej dożylnie w dniach od 1. do 3. każdego cyklu) (n=202)	<u>Dla mediany 13,9 miesiąca</u> : 124 pacjentów w grupie atezolizumabu + ChT (61,7%) i 142 pacjentów w grupie placebo + ChT (70,3%)	RCT, podwójnie zaślepione, faza I/III

ChT - chemioterapia.

Tab. 63. Charakterystyka badania pierwotnego dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
IMPower133	II A	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku	La Roche/Genentech

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tabela 3)

8.3.2.1.2 Badania dotyczące leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Badanie dotyczące leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią – CASPIAN (NCT03043872) stanowiło randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Badanie CASPIAN dotyczyło pacjentów z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo. Inne kryteria kwalifikowalności obejmowały stan sprawności wynoszący 0 lub 1 według WHO, oczekiwaną długość życia co najmniej 12 tygodni od rozpoczęcia badania, masę ciała co najmniej 30 kg i przydatność do chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie. Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikowali się pod warunkiem, że byli bezobjawowi lub leczeni i ustabilizowani pod wpływem sterydów i leków przeciwdrgawkowych przez co najmniej miesiąc przed włączeniem do badania.

Pacjenci w badaniu CASPIAN zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do otrzymywania durwalumabu w skojarzeniu z platyną-etopozydem, durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i platyną-etopozydem lub do platyny-etopozydu w monoterapii. Wszystkie leki podawano dożylnie. Pacjenci w grupach immunoterapii otrzymywali do czterech cykli platyny-etopozydu w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i tremelimumabem w dawce 75 mg lub bez niego co 3 tygodnie, a następnie durwalumab w dawce podtrzymującej 1500 mg co 4 tygodnie. We wszystkich trzech badanych grupach chemioterapia składała się z etopozydu w dawce 80-100 mg/m² (podawane od 1. do 3. dnia każdego 21-dniowego cyklu), w skojarzeniu z karboplatiną (obszar pod krzywą 5-6 mg/ml na minutę) lub cisplatiną (w dawce 75-80 mg/m²), podawanymi w 1. dniu każdego cyklu. Pacjenci w grupie otrzymującej platynę-etopozyd mogli otrzymać dodatkowe dwa cykle leczenia (łącznie do sześciu cykli) i profilaktyczne napromienianie czaszki po chemioterapii, według uznania badacza. Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu osiągnięcia progresji choroby zgodnie z oceną badacza, nieakceptowalnej toksyczności lub innych kryteriów przerwania leczenia. Kontynuacja badanego leczenia po progresji choroby była dozwolona, jeśli istniały dowody na korzyści kliniczne. Nie było dozwolone jednak przenikanie w badaniu z grupy platyny-etopozydu do grupy immunoterapii z dodatkiem platyny-etopozydu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (czas od randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przy braku progresji), obiektywna odpowiedź (niepotwierdzona; odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią podczas co najmniej jednej wizyty), całkowity czas przeżycia po 18. miesiącach, czas przeżycia wolny od progresji po 6. i 12. miesiącach oraz bezpieczeństwo. Czas przeżycia wolny od progresji choroby i obiektywna odpowiedź były oceniane przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Innymi z góry określonymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: farmakokinetyka, immunogenność oraz ocena objawów i jakości życia związana ze zdrowiem.

Dostępne dane z badania CASPIAN dotyczą mediany okresu obserwacji wynoszącej: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0) (Paz-Ares 2019), 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9) (Paz-Ares 2020, Goldman 2021) oraz 39,4 miesiąca (Paz-Ares 2021, Paz-Ares 2022).

Charakterystykę badań nad durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania przedstawiono w Tab. 64 i Tab. 65.

Tab. 64. Charakterystyka badania pierwotnego dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)^	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
CASPIAN	Wieloośrodkowe (209 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Argentynie, Austrii, Brazylii, Bułgarii, Chinach, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Izraelu, we Włoszech, w Japonii, Korei, Holandii, Polsce, Rumunii, Rosji, Słowacji, Hiszpanii, Tajwanie, Turcji, Ukrainie)	805*, w tym 268 pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z ChT	<u>Data odcięcia danych 11 marca 2019:</u> mediana obserwacji: 14,2 miesięcy <u>Data odcięcia danych 27 stycznia 2020:</u> mediana obserwacji: 25,1 miesięcy <u>Data odcięcia danych 27 marca 2020:</u> mediana obserwacji: 39,4 miesięcy	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania	Durwalumab co 3 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 4 tygodnie + Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem karboplatyny (obszar pod krzywą 5-6 mg/ml na minutę, podawanej dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) lub cisplatyny (75-80 mg/m ² , podawanej dożylnie w 1. dniu każdego cyklu i etopozydu (80-100 mg/m ² powierzchni ciała, podawanego żylnie w dniach od 1. do 3. każdego cyklu) (n=268)	Chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem karboplatyny (obszar pod krzywą 5-6 mg/ml na minutę, podawanej dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) lub cisplatyny (75-80 mg/m ² , podawanej dożylnie w 1. dniu każdego cyklu i etopozydu (80-100 mg/m ² powierzchni ciała, podawanego żylnie w dniach od 1. do 3. każdego cyklu) (n=269)	<u>Dla mediany 14,2 miesiąca:</u> 264 pacjentów w grupie durwalumabu + ChT (99,6%) i 76 pacjentów w grupie ChT (28,6%)	RCT, otwarte, faza III

ChT - chemioterapia. * do badania włączono ogółem 805 pacjentów, losowo przydzielono do grupy otrzymującej durwalumab z platyną-etopozydem (n=268), durwalumab z tremelimumabem i platyną-etopozydem (n=268) oraz samą platyną-etopozyd (n=269). ^ pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania durwalumabu w skojarzeniu z platyną-etopozydem, durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i platyną-etopozydem lub do grupy otrzymującej platyną-etopozyd w monoterapii. W niniejszej analizie wykorzystano i przedstawiono dane dla grupy otrzymującej durwalumabu w skojarzeniu z platyną-etopozydem i dla grupy otrzymującej platyną-etopozyd w monoterapii.

Tab. 65. Charakterystyka badania pierwotnego dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania - cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
CASPIAN	II A	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku	AstraZeneca

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tabela 3)

8.3.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wszystkie badania dotyczące stosowania atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi próbami klinicznymi z randomizacją.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla badań komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią przedstawione zostały poniżej.

Tab. 66. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych komparatorów włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią							
IMPower133	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, przeprowadzona przez system bloku permutowanego (IxRS) i stratyfikowano w zależności od płci, wyniku stanu sprawności ECOG (0 lub 1) oraz obecności przerzutów do mózgu (tak lub nie).	Randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie podwójnie zaślepienie. Niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa zostały podane przeglądowi przez niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo w celu oceny profilu skutków ubocznych.	Ocena efektów leczenia oceniania przez zaślepienie zespół.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano
Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią							
CASPIAN	Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Leczenie zostało przydzielone do bloków po sześć w każdej warstwie za pomocą harmonogramu wygenerowanego przez Parexel, który użył skomputeryzowanego generatora list randomizowanych. Randomizację stratyfikowano w zależności od planowanej platyny.	Randomizacja centralna przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Badanie otwarte. Ze względu na charakter komparatora (chemioterapia dwulekowa podawana dożylnie wybierana przez badacza), niemożliwe było zastosowanie zaślepienia wobec pacjentów i badaczy.	Badanie było otwarte, a przydział leczenia został zdemaskowany dla badaczy i pacjentów. Sponsor był jednak zamaskowany dla wszystkich zagregowanych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Tab. 67. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
IMPower133	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego
CASPIAN	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	Wysokie ryzyko błędu systematycznego

8.3.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do obu badań kwalifikowano dorosłych (≥ 18 r.ż., ≥ 20 r.ż. w Japonii) pacjentów z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym DRP w rozległym stadium zaawansowania. Pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni systemowo. Dodatkowo, do badania IMPower133 kwalifikowali się pacjenci z leczonymi bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Z kolei do badania CASPIAN włączano pacjentów z oczekiwaną długością życia co najmniej 12 tygodni od rozpoczęcia badania, masą ciała co najmniej 30 kg, z przydatnością do chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie. Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikowali się pod warunkiem, że byli bezobjawowi lub leczeni i ustabilizowani pod wpływem sterydów i leków przeciwdrgawkowych przez co najmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania.

Kluczowe kryteria wykluczenia z badania IMPower133 obejmowały przebytą chorobę autoimmunologiczną i wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub terapie blokujące immunologiczne punkty kontrolne. Z kolei w przypadku badania CASPIAN, wykluczano pacjentów, którzy przebyli radioterapię klatki piersiowej lub mają zaplanowaną radioterapię, z aktywnymi lub przebytymi zaburzeniami autoimmunologicznymi lub zapalnymi, z zespołem paranowotworowym o charakterze autoimmunologicznym wymagającym leczenia ogólnoustrojowego, z historią aktywnego pierwotnego niedoboru odporności oraz niekontrolowaną, współistniejącą chorobą lub aktywną infekcją.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 68. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią		
IMPower133	- wiek ≥ 18 lat, - histologicznie lub cytologicznie potwierdzone drobnokomórkowy rak płuca w rozległym stadium zaawansowania (zgodnie z systemem oceny stopnia zaawansowania według <i>Veterans Administration Lung Study Group</i>, VALG), - brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, - stan sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> równy 0 lub 1, - mierzalna choroba, zgodnie z definicją RECIST w wersji 1.1., - odpowiednia funkcja hematologiczna i funkcja narządów końcowych, - bez leczenia przez co najmniej 6 miesięcy od ostatniej chemioterapii/radioterapii, wśród osób leczonych (z zamiarem wyleczenia) wcześniejszą chemioterapią/radioterapią z powodu ograniczonego stadium drobnokomórkowego raka płuca.	- czynne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, określone na podstawie oceny tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, - nowotwory złośliwe inne niż drobnokomórkowy rak płuca w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu, leczonych z oczekiwanym wynikiem wyleczenia, - kobiety w ciąży lub karmiące piersią, - historia choroby autoimmunologicznej, - historia idiopatycznego zwłóknienia płuc, organizującego się zapalenia płuc, polekowego zapalenia płuc, idiopatycznego zapalenia płuc lub dowodów na aktywne zapalenie płuc w przesiewowym tomografii komputerowej klatki piersiowej. Dopuszczalna jest historia popromiennego zapalenia płuc w polu promieniowania (zwłóknienie), - pozytywny wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), - czynne zapalenie wątroby typu B lub C, - ciężkie zakażenia w momencie randomizacji,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- istotna choroba sercowo-naczyniowa, - wcześniejsze leczenie agonistami receptora 137 w skali jednego z klastrów różnicowania (CD) lub terapiami blokującymi immunologiczne punkty kontrolne, przeciwciałami antyprogramowanymi śmiercią-1 (PD-1) i przeciwciałami terapeutycznymi anty-PD-L1, - historia ciężkiej (lub znanej) nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne lub którykolwiek składnik preparatu atezolizumabu.
Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią		
CASPIAN	- wiek ≥ 18 lat, ≥ 20 lat w Japonii, - histologicznie lub cytologicznie udokumentowana rozległe stadium drobnokomórkowego raka płuc, - przerzuty do mózgu; musi być bezobjawowy lub leczony i stabilny po odstawieniu sterydów i leków przeciwdrgawkowych przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem leczeniem, - pacjent nadaje się do otrzymania schematu chemioterapii opartej na platynie jako leczenia pierwszego rzutu, - oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni w dniu 1, - stan sprawności według ECOG na poziomie 0 lub 1 przy zapisie, - brak wcześniejszej ekspozycji na terapię o podłożu immunologicznym, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych.	- jakiegokolwiek historia radioterapii klatki piersiowej przed leczeniem ogólnoustrojowym lub planowana radioterapia utrwalająca klatkę piersiową (z wyjątkiem opieki paliatywnej poza klatką piersiową), - zespół paranowotworowy o charakterze autoimmunologicznym, wymagający leczenia ogólnoustrojowego lub objawów klinicznych sugerujących nasilenie przewlekłej niewydolności serca, - aktywne zakażenie, w tym gruźlica, HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, - aktywne lub wcześniej udokumentowane zaburzenia autoimmunologiczne lub zapalne, - niekontrolowane choroby współistniejące, w tym między innymi śródmiąższowa choroba płuc.

8.3.2.4 Opis populacji

8.3.2.4.1 Badania dotyczące leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Populację badania nad atezolizumabem + CHT stanowili dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej DRP w rozległym stadium zaawansowania. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 64 lata (zakres: 28; 90), zarówno w grupie atezolizumabu + CHT, jak i samej CHT (zakres: 26; 87). W badaniu przeważali mężczyźni i pacjenci pochodzący z Europy i Bliskiego Wschodu (64,2% w grupie atezolizumabu + CHT w porównaniu do 65,3% w grupie otrzymującej CHT i odpowiednio 57,7% w porównaniu z 53,0%). W badaniu IMPower133 63,7% pacjentów włączonych do grupy otrzymującej atezolizumab + CHT miało stopień sprawności ECOG na poziomie 1, 8,5% pacjentów miało przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania a 58,7% pacjentów identyfikowało się jako byli palacze.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania nad atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tab. 69. Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie w badaniu przedstawiono odpowiednio w Tab. 70.

Tab. 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania nad atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133).

Analizowana cecha	IMPower133	
	Atezolizumab w skojarzeniu z CHT (N=201)	Placebo w skojarzeniu z CHT (N=202)
Mediana wieku, zakres	64 (28-90)	64 (26-87)
Grupa wiekowa, n (%)		
<65 lat	111 (55,2%)	106 (52,5%)
≥65 lat	90 (44,8%)	96 (47,5%)
Płeć męska, n (%)	129 (64,2%)	132 (65,3%)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)		
Biali	163 (81,1%)	159 (78,7%)
Azjaci	33 (16,4%)	36 (17,8%)
Czarnoskórzy	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Indianin amerykański lub tubylec Alaski	0 (0%)	1 (0,5%)
Nieznana	4 (2,0%)	4 (2,0%)
Region pochodzenia, n (%)		
Azja i Pacyfik	40 (19,9%)	40 (19,8%)
Europa i Bliski Wschód	116 (57,7%)	107 (53,0%)
Ameryka Północna	39 (19,4%)	51 (25,2%)
Ameryka Południowa	6 (3,0%)	4 (2,0%)
Ocena stanu sprawności, n (%)		
ECOG 0	73 (36,3%)	67 (33,2%)
ECOG 1	128 (63,7%)	135 (66,8%)
Palenie tytoniu, n (%)		
Nigdy nie palił	9 (4,5%)	3 (1,5%)
Obecny palacz	74 (36,8%)	75 (37,1%)
Były palacz	118 (58,7%)	124 (61,4%)
Przerzuty do mózgu w momencie randomizacji, n (%)	17 (8,5%)	18 (8,9%)
Obciążenie mutacjami nowotworowymi we krwi, n/całkowitą liczbę (%)*		
<10 mutacji/Mb	71/173 (41,0%)	68/178 (38,2%)
≥10 mutacji/Mb	102/173 (59,0%)	110/178 (61,8%)
<16 mutacji/Mb	133/173 (76,9%)	138/178 (77,5%)
≥16 mutacji/Mb	40/173 (23,1%)	40/178 (22,5%)
Suma najdłuższej średnicy docelowych zmian chorobowych na początku badania, mediana (zakres)	113,0 (12,0; 325,0)	105,5 (15,0; 153,0)
Wcześniejsze terapie nowotworowe, n (%)		
Chemioterapia lub nie-akracyklina^	8 (4,0%)	12 (5,9%)
Radioterapia	25 (12,4%)	28 (13,9%)
Chirurgia związana z rakiem	33 (16,4%)	25 (12,4%)

CHT - chemioterapia. * spośród 403 pacjentów w obu grupach, 374 miało osocze dostępne do analizy obciążenia mutacjami nowotworu; 351 próbek (173 w grupie atezolizumabu w leczeniu skojarzonym i 178 w grupie samej chemioterapii) dostarczyło

wysokiej jakości danych do analizy obciążenia mutacjami nowotworu. [^] wcześniejsza chemioterapia lub leczenie nieantracyklinowe obejmowało cisplatynę, etopozyd i jednoczesną radioterapię (u sześciu pacjentów w grupie atezolizumabu w leczeniu skojarzonym i siedmiu pacjentów w grupie samej chemioterapii) oraz karboplatynę, etopozyd i jednoczesną radioterapię (u dwóch pacjentów w grupie atezolizumabu w leczeniu skojarzonym i sześciu pacjentów w grupie samej chemioterapii).

Tab. 70. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu nad atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133).

Parametr	IMPower133	
	Mediana obserwacji 13,9 miesiąca	
	Atezolizumab w skojarzeniu z CHT (N=201)	Placebo w skojarzeniu z CHT (N=202)
Pacjenci, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)	124 (61,7%)	142 (70,3%)
Przyczyna przerwania leczenia		
Zgon	101 (50,2%)	132 (65,3%)
Utraty z okresu obserwacji	3 (1,5%)	1 (0,5%)
Wycofanie zgody przez lekarza	2 (1,0%)	-
Wycofanie zgody przez pacjenta	18 (8,9%)	9 (4,5%)

8.3.2.4.2 Badania dotyczące leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią

Populację badania nad durwalumabem + CHT stanowili dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej DRP w rozległym stadium zaawansowania. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 62 lata (zakres: 58; 68) w grupie durwalumabu + CHT i 63 (zakres: 57; 68) w grupie CHT. W badaniu przeważali mężczyźni i pacjenci rasy białej (71% w grupie durwalumabu + CHT w porównaniu do 68% w grupie otrzymującej CHT i odpowiednio 85% w porównaniu z 82%). W badaniu 63% pacjentów włączonych do grupy otrzymującej durwalumab + CHT miało stopień sprawności ECOG na poziomie 1, 10% pacjentów miało przerzuty do mózgu w momencie włączenia do badania a 47% i 45% pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT identyfikowało się jako odpowiednio byli i aktywni palacze. Do badania włączono pacjentów w III (10% w grupie otrzymującej durwalumab + CHT w porównaniu do 9% w grupie samej CHT) i IV stadium zaawansowania raka (odpowiednio 90% w porównaniu z 91%).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania nad durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w Tab. 71. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono odpowiednio w Tab. 72.

Tab. 71. Charakterystyka populacji włączonej do badania nad durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CASPIAN).

Analizowana cecha	CASPIAN	
	Durwalumab w skojarzeniu z CHT (N=268)	CHT (N=269)
Mediana wieku, zakres	62 (58-68)	63 (57-68)
Grupa wiekowa, n (%)		

<65 lat	167 (62%)	157 (58%)
≥65 lat	101 (38%)	112 (42%)
Płeć męska, n (%)	190 (71%)	184 (68%)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)		
Biali	229 (85%)	221 (82%)
Azjaci	36 (13%)	42 (16%)
Czarnoskórzy	2 (1%)	3 (1,0%)
Nieznana	1 (<1%)	3 (1%)
Region pochodzenia, n (%)		
Azja i Pacyfik	40 (19,9%)	40 (19,8%)
Europa i Bliski Wschód	116 (57,7%)	107 (53,0%)
Ameryka Północna	39 (19,4%)	51 (25,2%)
Ameryka Południowa	6 (3,0%)	4 (2,0%)
Stadium choroby, n (%)		
III	28 (10%)	24 (9%)
IV	240 (90%)	245 (91%)
Ocena stanu sprawności, n (%)		
ECOG 0	99 (37%)	90 (33%)
ECOG 1	169 (63%)	179 (67%)
Palenie tytoniu, n (%)		
Nigdy nie palił	22 (8%)	15 (6%)
Obecny palacz	120 (45%)	126 (47%)
Były palacz	126 (47%)	128 (48%)
Przerzuty do mózgu lub ośrodkowego układu nerwowego, n (%)	28 (10%)	27 (10%)
Przerzuty do wątroby, n (%)	108 (40%)	104 (39%)

CHT - chemioterapia.

Tab. 72. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu nad durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CASPIAN).

Parametr	CASPIAN		
	Durwalumab w skojarzeniu z CHT (N=268)		CHT (N=269)
	Durwalumab	CHT	
Przerwanie leczenia, n (%)	222 (82,85)	42 (15,7%)	76 (28,3%)
Przyczyny przerwania leczenia, n (%)			
Wycofanie zgody przez pacjenta	7 (2,6%)	4 (1,5%)	19 (7,1%)
Zdarzenia niepożądane	18 (6,7%)	12 (4,5%)	18 (6,7%)
Progresja choroby	177 (66,0%)	17 (6,3%)	30 (11,1%)
Utrata z okresu obserwacji	2 (0,7%)	-	-
Inne	18 (6,7%)	9 (3,4%)	9 (3,3%)

CHT - chemioterapia.

8.3.2.5 Opis punktów końcowych

Ocenianymi punktami końcowymi w badaniach komparatorów stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu były:

- przeżycie całkowite (OS),
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- bezpieczeństwo.

Zestawienie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach nad atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 73. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią		
IMPower133	- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), zdefiniowane jako czas od wg kryteriów RECIST 1.1. lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) wg kryteriów RECIST 1.1, - czas trwania odpowiedzi, - bezpieczeństwo leczenia. W ramach eksploracyjnych PK: - szacowany wskaźnik całkowitego przeżycia po 1 roku, - ocena skuteczności w zależności od obciążenia nowotworu mutacjami.
Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią		
CASPIAN	- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1. lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przy braku progresji, - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą (ang. <i>complete response</i>, CR) lub częściową (ang. <i>partial response</i>, PR) odpowiedzią na leczenie podczas co najmniej jednej wizyty wg kryteriów RECIST 1.1., - całkowity czas przeżycia po 18. miesiącach, - czas przeżycia wolny od progresji choroby po 6. i 12. miesiącach, - bezpieczeństwo leczenia. W ramach eksploracyjnych PK: - farmakokinetyka, - immunogenność,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		- ocena objawów i jakości życia związana ze zdrowiem

8.3.3 Skuteczność komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu ze standardową chemioterapią, przeprowadzonej na podstawie danych z badań dla atezolizumabu (IMPower133) i durwalumabu (CASPIAN). Do przeglądu włączono dane, które objęły populację z drobnokomórkowym rakiem płuca o rozległym stadium zaawansowania.

Wyniki w zakresie skuteczności z badania IMPower133 przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,9 miesiąca i 22,9 miesiąca. Wyniki przedstawiono na podstawie 5 publikacji: Horn 2018, Reck 2019, Horn 2020, Reck 2020, Liu 2021. Z kolei wyniki w zakresie skuteczności z badania CASPIAN przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,2 miesiąca, 25,1 miesiąca i 39,4 miesiąca, na podstawie 5 publikacji: Paz-Ares 2019, Paz-Ares 2020, Goldman 2021, Paz-Ares 2021, Paz-Ares 2022.

8.3.3.1 Przeżycie całkowite

Atezolizumab + CHT

W momencie odcięcia danych przy pierwszej analizie okresowej, przy medianie czasu obserwacji 13,9 miesiąca, łącznie zmarło 104 pacjentów (51,7%) w grupie atezolizumabu + CHT i 134 pacjentów (66,3%) w grupie CHT. Całkowite przeżycie było istotnie statystycznie dłuższe w grupie atezolizumabu + CHT (mediana=12,3 miesiąca; 95% CI: 10,8; 15,9) niż w grupie CHT (mediana=10,3 miesiąca; 95% CI: 9,3; 11,3). Stratyfikowany współczynnik ryzyka zgonu wynosił 0,70 (95% CI: 0,54; 0,91; $p=0,007$) (Horn 2018).

W drugiej analizie okresowej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca, łącznie zmarło 302 pacjentów a mediana przeżycia całkowitego pozostała na poziomie 12,3 miesiąca w grupie atezolizumabu + CHT i 10,3 miesiąca w grupie samej CHT ($HR=0,76$; 95% CI: 0,60; 0,95; $p=0,0154$) (Reck 2019, Horn 2020, Reck 2020, Liu 2020).

Wskaźnik całkowitego przeżycia w ciągu 12. miesięcy wynosił 51,9% w grupie atezolizumabu + CHT i 39,0% w grupie samej CHT a w ciągu 18. miesięcy - odpowiednio 34,0% i 21,0% (Horn 2020).

W Tab. 74 przedstawiono skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Tab. 74. Skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS).

Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, n=201		Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=202		HR [95%CI] wartość p
	Zgony, n (%)	Mediana OS [95% CI], m-ce	Zgony, n (%)	Mediana OS [95% CI], m-ce	
13,9	104 (51,7%)	12,3 [10,8; 15,9]	134 (66,3%)	10,3 [9,3; 11,3]	0,70 [0,54; 0,91] p=0,007
22,9	-	12,3 [10,8; 15,8]	-	10,3 [9,3; 15,8]	0,76 [0,60; 0,95] p=0,0154

Durwalumab + CHT

W momencie odcięcia danych przy pierwszej analizie okresowej, przy medianie czasu obserwacji 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0), 155 (58%) pacjentów zmarło w grupie otrzymującej durwalumab + CHT, a 181 (67%) zmarło w grupie otrzymującej samą CHT. Całkowity czas przeżycia był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej + CHT niż w grupie otrzymującej CHT (HR=0,73; 95% CI: 0,59; 0,91; p=0,0047). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 13,0 miesiące (95% CI: 11,5; 14,8) w przypadku durwalumabu + CHT w porównaniu z 10,3 miesiące (95% CI: 9,3; 11,2) w przypadku grupy otrzymującej CHT (Paz-Ares 2019).

Wskaźniki 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiły 54% (95% CI: 47,4; 59,5) w grupie otrzymującej durwalumab + CHT w porównaniu z 40% (95% CI: 33,7; 45,8) w grupie otrzymującej CHT (Paz-Ares 2019).

W drugiej analizie okresowej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9), mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12,9 miesiące (95% CI: 11,3; 14,7) w przypadku durwalumabu + CHT w porównaniu z 10,5 miesiąca (95% CI: 9,3; 11,2) w przypadku samej CHT (HR=0,75; 95% CI: 0,62; 0,91; p=0,0032) (Paz-Ares 2020, Goldman 2021). W grupie otrzymującej durwalumab + CHT zmarło 210 (78%) pacjentów a w grupie otrzymującej CHT - 231 (86%) pacjentów (Goldman 2021).

Całkowite przeżycie po 18. miesiącach wynosiło 32,0% (95% CI: 26,5; 37,7) w grupie durwalumabu + CHT w porównaniu z 24,8% (95% CI: 19,7; 30,1) w grupie CHT.

W trzeciej analizie okresowej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca, leczenie durwalumabem + CHT nadal prowadziło do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego w porównaniu do grupy leczonej CHT (HR=0,71; 95% CI: 0,60; 0,86; p=0,0003). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła odpowiednio 12,9 vs 10,5 miesiąca, przy czym 22,9% vs 13,9% pacjentów z każdej grupy terapeutycznej przeżyło 24 miesiące a 17,6% vs 5,8% pacjentów przeżyło 36 miesięcy (Paz-Ares 2021, Paz Ares 2022).

W Tab. 75 przedstawiono skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Tab. 75. Skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS).

Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią, n=268		Chemioterapia, n=269		HR [95%CI] wartość p
	Zgony, n (%)	Mediana OS [95% CI], m-ce	Zgony, n (%)	Mediana OS [95% CI], m-ce	
14,2	155 (58,0%)	13,0 [11,5; 14,8]	181 (67,0%)	10,3 [9,3; 11,2]	0,73 [0,59; 0,91] p=0,0047
25,1	210 (78,0%)	12,9 [11,3; 14,7]	231 (86,0%)	10,5 [9,3; 11,2]	0,75 [0,62; 0,91] p=0,00032
39,4	-	12,9	-	10,5	0,71 [0,60; 0,86] p=0,0003

8.3.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Atezolizumab + CHT

W momencie odcięcia danych przy pierwszej analizie okresowej, przy medianie czasu obserwacji 13,9 miesiąca, u 171 pacjentów (85,1%) w grupie atezolizumabu + CHT i u 189 pacjentów (93,6%) w grupie CHT doszło do progresji choroby lub zgonu. Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu był dłuższy w grupie atezolizumabu + CHT (mediana=5,2 miesiąca; 95% CI: 4,4; 5,6) niż w grupie CHT (mediana=4,3 miesiąca; 95% CI: 4,2; 4,5). Stratyfikowany współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub zgonu wynosił 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96; p=0,02) (Horn 2018).

W drugiej analizie okresowej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca, u 181 (90,0%) i 194 (96,0%) pacjentów w ramionach atezolizumabu + CHT i CHT wystąpiła progresja choroby lub zgon. Progresja w istniejących, nowych lub istniejących i nowych zmianach była liczbowo mniejsza w grupie atezolizumabu + CHT niż w grupie stosującej CHT (Horn 2020). Mediana PFS w zaktualizowanej analizie wynosiła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,4; 5,6) w grupie atezolizumabu + CHT i 4,3 miesiąca (95% CI: 4,2; 4,5) w grupie CHT (HR=0,77; 95% CI: 0,63; 0,95) (Liu 2020).

W Tab. 76 przedstawiono skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Tab. 76. Skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji (PFS).

Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, n=201		Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=202		HR [95%CI] wartość p
	Progresja lub zgon, n (%)	Mediana OS [95% CI], m-ce	Progresja lub zgon, n (%)	Mediana OS [95% CI], m-ce	
13,9	171 (85,1%)	5,2 [4,4; 5,6]	189 (93,6%)	4,3 [4,2; 4,5]	0,77 [0,62; 0,96] p=0,02
22,9	181 (90,0%)	5,2 [4,4; 5,6]	194 (96,0%)	4,3 [4,2; 4,5]	0,77 [0,63; 0,95] p<0,05

Durwalumab + CHT

W momencie odcięcia danych przy pierwszej analizie okresowej, przy medianie czasu obserwacji 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0), u 226 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT oraz u 233 (87%) pacjentów w grupie CHT doszło do progresji choroby lub zgonu. Chociaż przeżycie wolne od progresji nie mogło być badane pod kątem istotności w ramach procedury wielokrotnego testowania w czasie analizy okresowej ze względu na konstrukcję badania, zarejestrowano HR=0,78 (95% CI: 0,65; 0,94) dla porównania obu grup terapeutycznych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 5,1 miesiąca (95% CI: 4,7; 6,2) w przypadku durwalumabu + CHT w porównaniu z 5,4 miesiąca (95% CI: 4,8; 6,2) w przypadku CHT (Paz-Ares 2019).

W drugiej analizie okresowej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9), u 234 (87%) pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT oraz u 236 (88%) pacjentów w grupie otrzymującej CHT wystąpiła progresja choroby lub zgon.

Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby po 6. miesiącach wynosił 45,4% (95% CI: 39,3; 51,3) w przypadku durwalumabu + CHT i 45,8% (95% CI: 39,5; 51,9) w przypadku CHT. Po 12. miesiącach wskaźnik przeżycia wynosił odpowiednio 17,9% (95% CI: 13,5; 22,8) i 5,3% (95% CI: 2,9; 8,8).

W Tab. 77 przedstawiono skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Tab. 77. Skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji (OS).

Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią, n=268		Chemioterapia, n=269		HR [95%CI] wartość p
	Zgony, n (%)	Mediana OS [95% CI], m-ce	Zgony, n (%)	Mediana OS [95% CI], m-ce	
14,2	226 (84,0%)	5,1 [4,7; 6,2]	233 (87,0%)	5,4 [4,8; 6,2]	0,78 [0,65; 0,94]

					p<0,05
25,1	234 (87,0%)	5,1 [4,7; 6,2]	236 (88,0%)	5,4 [4,8; 6,2]	0,80 [0,66; 0,96] p<0,05

8.3.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Atezolizumab + CHT

W momencie odcięcia danych przy pierwszej analizie okresowej, przy medianie czasu obserwacji 13,9 miesiąca, oceniane przez badaczy potwierdzone obiektywne wskaźniki odpowiedzi i mediana czasu trwania odpowiedzi były podobne w obu grupach terapeutycznych. Ogółem u 121 (60,2%) pacjentów w grupie atezolizumabu + CHT i u 130 (64,4%) pacjentów w grupie stosującej CHT wystąpiła odpowiedź na leczenie, z czego odpowiednio u 116 (57,7%) i 128 (63,4%) pacjentów wystąpiła odpowiedź częściowa a u 5 (2,5%) pacjentów i u 2 (1,0%) pacjentów pełna odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła odpowiednio 4,2 i 3,9 miesiąca (Horn 2018).

W zaktualizowanej analizie potwierdzone obiektywne odpowiedzi na leczenie wynosiły również 60,2% w grupie atezolizumabu + CHT (95% CI: 53,1; 67,0) w porównaniu z 64,4% (95% CI: 57,3; 71,0) w ramieniu CHT (Horn 2018).

W Tab. 78 przedstawiono skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) a w Tab. 79 - parametry najlepszej odpowiedzi na leczenie.

Tab. 78. Skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, n=201	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=202	RR [95%CI]* wartość p	RD [95%CI]* wartość p
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi, n (%) [95% CI]			
13,9	121 (60,2%) [53,1; 67,0]	130 (64,4%) [57,3; 71,0]	0,94 [0,80; 1,09] p=0,390	-0,04 [-0,14; 0,05] p=0,389
22,9	121 (60,2%) [53,1; 67,0]	130 (64,4%) [57,3; 71,0]	0,94 [0,80; 1,09] p=0,390	-0,04 [-0,14; 0,05] p=0,389

* Obliczone przez Autorów analizy.

Tab. 79. Skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Punkt końcowy	Atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, n=201	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=202	RR* [95% CI] Wartość p	RD* [95% CI] Wartość p
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi, n (%) [95% CI]			
Odpowiedź całkowita	5 (2,5%) [0,8; 5,7]	2 (1,0%) [0,1; 3,5]	2,51 [0,49; 12,80] p=0,267	0,01 [-0,01; 0,04] p=0,250
Odpowiedź częściowa	116 (57,7%) [50,6; 64,6]	128 (63,4%) [56,3; 70,0]	0,91 [0,78; 1,07] p=0,247	-0,06 [-0,15; 0,04] p=0,245
Stabilizacja choroby	42 (20,9%) [15,5; 27,2]	42 (21,3%) [15,9; 27,6]	0,98 [0,67; 1,43] p=0,923	0,00 [-0,08; 0,08] p=0,923
Progresja choroby	22 (10,9%) [7,0; 16,1]	14 (6,9%) [3,8; 11,4]	1,58 [0,83; 3,00] p=0,162	0,04 [-0,02; 0,10] p=0,157

* Obliczone przez Autorów analizy.

Durwalumab + CHT

W momencie odcięcia danych przy pierwszej analizie okresowej, przy medianie czasu obserwacji 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0), u 182 (68%) pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT potwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie w porównaniu z 155 (58%) pacjentami otrzymującymi CHT (OR=1,56; 95% CI: 1,10; 2,22). Spośród potwierdzonych odpowiedzi, sześciu (2%) pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT i dwóch (1%) pacjentów w grupie CHT uzyskało potwierdzoną odpowiedź całkowitą. Spośród pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź, szacowany odsetek pozostałych odpowiedzi po 12. miesiącach był wyższy w przypadku durwalumabu + CHT niż w przypadku CHT (Paz-Ares 2019).

W drugiej analizie okresowej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9), u 182 (68%) pacjentów w przypadku durwalumabu + CHT potwierdzona przez badacza obiektywna odpowiedź pozostała wyższa niż w przypadku CHT (156 [58%] pacjentów) (OR=1,53; 95% CI: 1,08; 2,18).

W Tab. 80 przedstawiono skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) a w Tab. 81 - parametry najlepszej odpowiedzi na leczenie.

Tab. 80. Skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią, n=268	Chemioterapia, n=269	OR [95%CI]	RR* [95% CI]	RD* [95% CI]
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi, n (%) [95% CI]			Wartość p	Wartość p
14,2	182 (68,0%)	155 (58,0%)	1,56 [1,10; 2,22]	1,13 [1,02; 1,25] p<0,05	0,09 [0,02; 0,17] p<0,05
25,1	182 (68,0%)	156 (58,5%)	1,53 [1,08; 2,18]	1,17 [1,03; 1,33] p<0,05	0,10 [0,02; 0,18] p<0,05

* Obliczone przez Autorów analizy.

Tab. 81. Skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Punkt końcowy	Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią, n=268	Chemioterapia, n=269	RR* [95% CI] Wartość p	RD* [95% CI] Wartość p
	Odsetek obiektywnych odpowiedzi, n (%) [95% CI]			
Odpowiedź całkowita	6 (2,0%)	2 (1,0%)	3,01 [0,61; 14,79] p=0,175	0,01 [-0,01; 0,04] p=0,152
Odpowiedź częściowa	176 (66,0%)	153 (57,05)	1,15 [1,01; 1,32] p=0,037	0,09 [0,01; 0,17] p=0,036
Stabilizacja choroby przez co najmniej 6 tygodni	20 (7%)	42 (16%)	0,48 [0,29; 0,79] p=0,004	-0,08 [-0,14; -0,03] p=0,003
Progresja choroby	32 (12%)	31 (12%)	1,04 [0,65; 1,65] p=0,881	0,00 [-0,05; 0,06] p=0,881

* Obliczone przez Autorów analizy.

8.3.4 Bezpieczeństwo komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią

Poniżej przedstawiono wyniki profilu bezpieczeństwa komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu ze standardową chemioterapią, przeprowadzonej na podstawie danych z badań dla atezolizumabu (IMPower133) i durwalumabu (CASPIAN). Do przeglądu włączono dane, które objęły populację z drobnokomórkowym rakiem płuca o rozległym stadium zaawansowania.

Wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa z badania IMPower133 przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,9 miesiąca i 22,9 miesiąca. Wyniki przedstawiono na podstawie 5 publikacji: Horn 2018, Reck 2019, Horn 2020, Reck 2020, Liu 2021. Z kolei wyniki w zakresie skuteczności z badania CASPIAN przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,2 miesiąca, 25,1 miesiąca i 39,4 miesiąca, na podstawie 5 publikacji: Paz-Ares 2019, Paz-Ares 2020, Goldman 2021, Paz-Ares 2021, Paz-Ares 2022.

Atezolizumab + CHT

Pierwsza analiza okresowa, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 13,9 miesiąca

Zdarzenia niepożądane związane z którymkolwiek składnikiem badanego schematu leczenia wystąpiły u 188 pacjentów (94,9%) w grupie atezolizumabu + CHT i u 181 pacjentów (92,3%) w grupie CHT. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o 3. lub 4. stopniu nasilenia związanymi ze schematem badania były neutropenia, niedokrwistość i zmniejszenie liczby neutrofili.

Zgony związane ze schematem leczenia wystąpiły u 3 pacjentów (1,5%) w grupie atezolizumabu + CHT (zgon był spowodowany neutropenią u 1 pacjenta, zapaleniem płuc u 1 pacjenta i nieokreśloną przyczyną u 1 pacjenta) i u 3 pacjentów (1,5%) w grupie CHT (zgon był spowodowany zapaleniem płuc u 1 pacjenta, wstrząs septyczny u 1 pacjenta i niewydolność krążeniowo-oddechową u 1 pacjenta). Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 79 pacjentów (39,9%) w grupie atezolizumabu + CHT i u 48 pacjentów (24,5%) w grupie CHT, przy czym najczęściej występowały one w postaci wysypki i niedoczynności tarczycy.

Druga analiza okresowa, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca

Zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, były porównywalne z bezpieczeństwem zgłoszonym w analizie pierwotnej. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 94,5% pacjentów (zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia u 65,7%) w grupie otrzymującej atezolizumab + CHT i u 92,3% pacjentów (zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia u 57,7%) otrzymujących CHT. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, które wymagały leczenia kortykosteroidami o działaniu układowym, wystąpiły u 40 pacjentów (20,2%) w grupie atezolizumabu + CHT w porównaniu z 11 pacjentami (5,6%) w grupie CHT. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w grupie atezolizumabu + CHT i CHT była wysypka (20,2% vs 10,7%), niedoczynność tarczycy (12,6% vs 0,5%), zapalenie wątroby (7,6% vs 4,6%) oraz reakcje związane z infuzją (5,6% vs 5,1%) (Liu 2020). Immunologiczne zapalenie płuc wystąpiło u pięciu pacjentów (2,5% w porównaniu z 2,6%) w każdym ramieniu (Liu 2020).

Durwalumab + CHT

Pierwsza analiza okresowa, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,2 miesiąca

Zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie i stopniu wystąpiły u 260 (98%) pacjentów leczonych durwalumabem + CHT i u 258 (97%) pacjentów leczonych CHT. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 163 (62%) pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT i u 166 (62%) pacjentów w grupie otrzymującej CHT, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 25 (9%) pacjentów w każdej grupie. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były neutropenia i niedokrwistość.

Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych o jakiegokolwiek przyczynie wystąpiły u 13 (5%) pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT i u 15 (6%) pacjentów w grupie otrzymującej CHT. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (imAE) zgłoszono u 52 (20%) pacjentów leczonych durwalumabem + CHT i u siedmiu (3%) pacjentów leczonych CHT. Większość tych zdarzeń miała 1 lub 2 stopień nasilenia, a imAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 12 pacjentów (5%) w grupie durwalumabu + CHT i u jednego pacjenta (<1%) w grupie CHT. Zgony z powodu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym wystąpiły u jednego (<1%) pacjenta w każdej grupie (Paz-Ares 2018).

Dru ga analiza okresowa, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca

Zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie i stopniu wystąpiły u 260 (98%) pacjentów w grupie durwalumabu + CHT oraz u 258 (97%) pacjentów w grupie CHT. W ramionach leczonych durwalumabem + CHT i CHT częstość występowania zdarzeń niepożądanych o jakiegokolwiek przyczynie o 3. lub 4. stopniu nasilenia wynosiła odpowiednio 62,3% i 62,8%. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u odpowiednio 10,2% i 9,4% pacjentów a zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu u 4,9% i 5,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi ≥ 3 . stopnia nasilenia były: neutropenia (24% w grupie durwalumabu + CHT i 33% w grupie CHT) oraz niedokrwistość (odpowiednio 9% i 18%). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 85 (32%) pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT oraz u 97 (36%) pacjentów w grupie CHT (Paz-Ares 2020).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zgłoszono u 53 (20%) pacjentów w grupie otrzymującej durwalumab + CHT oraz u siedmiu (3%) pacjentów w grupie CHT. Zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym wystąpiły u 13 (5%) pacjentów w grupie leczonej durwalumabem + CHT oraz u jednego pacjenta (<1%) w grupie otrzymującej CHT. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym wystąpiły u dwóch (1%) pacjentów otrzymujących durwalumab + CHT oraz u jednego pacjenta (<1%) otrzymującego CHT.

Trzecia analiza okresowa, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny wynosiła 32,5% w grupie pacjentów otrzymujących durwalumab + CHT i 36,5% u pacjentów stosujących CHT. Zdarzenia niepożądanych prowadzące do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny występowały odpowiednio u 5,3% i 6,0% pacjentów (Paz-Ares 2021).

W Tab. 82 przedstawiono porównanie bezpieczeństwa komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,9 miesiąca dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 14,2 miesiąca dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Tab. 82. Porównanie bezpieczeństwa komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,9 miesiąca dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 14,2 miesiąca dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Badanie	Zdarzenie niepo- żądane	Immunoterapia + chemioterapia	Chemioterapia	RR [95% CI]* wartość p	RD [95% CI]* wartość p
		n/N (%)	n/N (%)		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
IMPower133 (Atezolizu- mab + CHT)	AE	198/198 (100%)	189/196 (96,4%)	1,04 [1,01; 1,07] p=0,01	0,04 [0,01; 0,06] p=0,011
	AE o ≥3. stopniu nasilenia	137/198 (69,2%)	136/196 (69,4%)	1,00 [0,87; 1,14] p=0,966	0,00 [-0,09; 0,09] p=0,966
	Ciężkie AE	74/198 (37,4%)	68/196 (34,7%)	1,08 [0,83; 1,40] p=0,580	0,03 [-0,07; 0,12] p=0,579
	AE o podłożu im- munologicznym	79/198 (39,9%)	48/196 (24,5%)	1,63 [1,21; 2,20] p=0,001	0,15 [0,06; 0,25] p=0,001
CASPIAN (Durwalu- mab + CHT)	AE	260/265 (98%)	258/266 (97%)	1,01 [0,98; 1,04] p=0,404	0,01 [-0,02; 0,04] p=0,403
	AE o ≥3. stopniu nasilenia	163/265 (62%)	166/266 (62%)	0,99 [0,86; 1,13] p=0,832	-0,01 [-0,09; 0,07] p=0,831
	Ciężkie AE	82/265 (31%)	96/266 (36%)	0,86 [0,67; 1,09] p=0,210	-0,05 [-0,13; 0,03] p=0,208
	AE prowadzące do przerwania le- czenia	25/265 (9%)	25/266 (9%)	1,00 [-0,59; 1,70] p=0,989	0,00 [-0,05; 0,05] p=0,989
	AE prowadzące do zgonu	13/265 (5%)	15/266 (5%)	0,87 [0,42; 1,79] p=0,706	-0,01 [-0,05; 0,03] p=0,705
	AE o podłożu im- munologicznym	52/265 (20%)	7/266 (3%)	7,46 [3,45; 16,11] p=0,000	0,17 [0,12; 0,22] p=0,000
	AE o podłożu im- munologicznym o ≥3. stopniu nasi- lenia	12/265 (5%)	1/266 (1%)	12,05 [1,58; 91,98] p=0,016	0,04 [0,02; 0,07] p=0,002
	AE o podłożu im- munologicznym prowadzące do zgonu	1/265 (1%)	1/266 (1%)	1,00 [0,06; 15,97] p=0,998	0,00 [-0,01; 0,01] p=0,998
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
IMPower133 (Atezolizu- mab + CHT)	AE	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)	1,03 [0,98; 1,08] p=0,291	0,03 [-0,02; 0,07] p=0,289
	AE o ≥3. stopniu nasilenia	115/198 (58,1%)	113/196 (56,6%)	1,01 [0,85; 1,19]	0,00 [-0,09; 0,10]

				p=0,931	p=0,931
	Ciężkie AE	45/198 (22,7%)	37/196 (18,9%)	1,20 [0,82; 1,77] p=0,348	0,04 [-0,04; 0,12] p=0,346
	AE prowadzące do przerwania leczenia	22/198 (11,1%)	6/196 (3,1%)	3,63 [1,50; 8,76] p=0,004	0,08 [0,03; 0,13] p=0,002
	AE prowadzące do zgonu	3/198 (1,5%)	3/196 (1,5%)	0,99 [0,20; 4,85] p=0,990	0,00 [-0,02; 0,02] p=0,990
CASPIAN (Durwalumab + CHT)	AE	237 (89%)	240 (90%)	0,99 [0,94; 1,05] p=0,763	-0,01 [-0,06; 0,04] p=0,763
	AE o ≥3. stopniu nasilenia	121 (46%)	138 (52%)	0,88 [0,74; 1,05] p=0,153	-0,06 [-0,15; 0,02] p=0,151
	Ciężkie AE	35 (13%)	50 (19%)	0,70 [0,47; 1,05] p=0,081	-0,06 [-0,12; 0,01] p=0,078
	AE prowadzące do przerwania leczenia	15 (6%)	13 (5%)	1,16 [0,56; 2,39] p=0,691	0,01 [-0,03; 0,05] p=0,690
	AE prowadzące do zgonu	5 (2%)	2 (1%)	2,51 [0,49; 12,82] p=0,269	0,01 [-0,01; 0,03] p=0,251

* Obliczone przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CHT - chemioterapia.

W Tab. 83 przedstawiono porównanie bezpieczeństwa komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 25,1 miesiąca dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Tab. 83. Porównanie bezpieczeństwa komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 25,1 miesiąca dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Badanie	Zdarzenie niepo- żądane	Immunoterapia + chemioterapia	Chemioterapia	RR [95% CI]* wartość p	RD [95% CI]* wartość p
		n/N (%)	n/N (%)		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
IMPower133 (Atezolizumu- mab + CHT)	AE	198/198 (100%)	189/196 (96,4%)	1,04 [1,01; 1,07] p=0,013	0,04 [0,01; 0,06] p=0,011
	AE o ≥3. stopniu nasilenia	138/198 (70,4%)	135/196 (68,9%)	1,01 [0,89; 1,15] p=0,860	0,01 [-0,08; 0,10] p=0,860
	Ciężkie AE	77/198 (38,9%)	69/196 (35,2%)	1,10 [0,85; 1,43] p=0,450	0,04 [-0,06; 0,13] p=0,449

	AE prowadzące do zakończenia leczenia	24/198 (12,1%)	6/196 (3,1%)	3,96 [1,65; 9,48] p=0,002	0,09 [0,04; 0,14] p=0,001
	AE prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia	139/198 (70,2%)	119/196 (60,7%)	1,16 [1,00; 1,34] p=0,049	0,09 [0,00; 0,19] p=0,047
	AE o podłożu immunologicznym	40/198 (20,2%)	11/196 (5,6%)	3,60 [1,90; 6,81] p=0,000	0,15 [0,08; 0,21] p=0,000
CASPIAN (Durwalmab + CHT)	AE	260/265 (98%)	258/266 (97%)	1,01 [0,98; 1,04] p=0,404	0,01 [-0,02; 0,04] p=0,403
	AE o ≥3. stopniu nasilenia	165/265 (62,3%)	167/266 (62,8%)	0,99 [0,87; 1,13] p=0,902	-0,01 [-0,09; 0,08] p=0,902
	Ciężkie AE	85/265 (32%)	97/266 (36%)	0,88 [0,69; 1,11] p=0,287	-0,04 [-0,12; 0,04] p=0,286
	AE prowadzące do przerwania leczenia	27/265 (10,2%)	25/266 (9,4%)	1,08 [0,65; 1,82] p=0,759	0,01 [-0,04; 0,06] p=0,759
	AE prowadzące do zgonu	13/265 (4,9%)	15/266 (5,6%)	0,87 [0,42; 1,79] p=0,706	-0,01 [-0,05; 0,03] p=0,705
	AE o podłożu immunologicznym	53/265 (20,0%)	7/266 (3,0%)	7,60 [3,52; 16,41] p=0,000	0,17 [0,12; 0,23] p=0,000
	AE o podłożu immunologicznym o ≥3. stopniu nasilenia	13/265 (5,0%)	1/266 (1%)	13,05 [1,72; 99,05] p=0,013	0,05 [0,02; 0,07] p=0,001
	AE o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu	2/265 (1,0%)	1/266 (1,0%)	2,01 [0,18; 22,01] p=0,568	0,00 [-0,01; 0,02] p=0,561
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
IMPower133	AE	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)	1,03 [0,98; 1,08] p=0,291	0,03 [-0,02; 0,07] p=0,289
	AE związane z leczeniem atezolizumabem lub placebo	130/198 (65,7%)	100/196 (51,0%)	1,29 [1,09; 1,53] p=0,004	0,15 [0,05; 0,24] p=0,003
	AE o ≥3. stopniu nasilenia	116/198 (58,6%)	113/196 (57,7%)	1,02 [0,86; 1,20] p=0,851	0,01 [-0,09; 0,11] p=0,851

* Obliczone przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CHT - chemioterapia.

W Tab. 84 przedstawiono profil bezpieczeństwa durwalmabu w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca.

Tab. 84. Profil bezpieczeństwa durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca.

Badanie	Zdarzenie niepo- żądane	Durwalumab + chemioterapia	Chemioterapia	RR [95% CI]* wartość p	RD [95% CI]* wartość p
		n/N (%)	n/N (%)		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia					
CASPIAN (Durwalu- mab + CHT)	Ciężkie AE	86/265 (32,5%)	97/266 (36,5%)	0,89 [0,70; 1,13] p=0,331	-0,04 [-0,12; 0,04] p=0,330
	AE prowadzące do zgonu	14/265 (5,3%)	16/266 (6,0%)	0,88 [0,44; 1,76] p=0,715	-0,01 [-0,05; 0,03] p=0,715

* Obliczone przez Autorów analizy. AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CHT - chemioterapia.

Wyniki badań wskazały, że leczenie atezolizumabem + CHT w porównaniu z CHT wiązało się z **istotnie większym ryzykiem wystąpienia** zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia i związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,9 miesiąca. Podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca, leczenie atezolizumabem + CHT w porównaniu z CHT wiązało się z **istotnie większym ryzykiem wystąpienia** zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, modyfikacji dawkowania lub przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz związanych z leczeniem działań niepożądanych.

Wyniki badań wskazały, że leczenie durwalumabem + CHT w porównaniu z CHT wiązało się z **istotnie większym ryzykiem wystąpienia** zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym i ≥ 3 . stopniu nasilenia podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,2 miesiąca. W przypadku drugiej analizy okresowej, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 25,1 miesiąca, leczenie durwalumabem + CHT w porównaniu z CHT wiązało się z **istotnie większym ryzykiem wystąpienia** zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym i ≥ 3 . stopniu nasilenia.

8.4 Kryteria Cook’a

Tab. 85. Kryteria Cook’a (Cook 1997).

Kryteria Cook’a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

8.5 Skala AMSTAR

Tab. 86. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie
1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i>
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i>
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i>
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i>
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i>

Pytanie							
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zregulowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i>							
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? <i>Uwaga: może uwzględnić narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i>							
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i>							
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. <i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i>							
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)? Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). <i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i>							
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i>							
Podsumowanie wyników Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy. Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.							

8.5.1 Wyniki oceny

Tab. 87. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR) - odpowiedzi.

Pytanie	Yang 2024	Kang 2024	Gong 2024	Zhu 2023	Wang 2023	Li 2023	Du 2023
1. Czy badanie zaprojektowano a priori?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Pytanie	Yang 2024	Kang 2024	Gong 2024	Zhu 2023	Wang 2023	Li 2023	Du 2023
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały wykonane?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencji publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Podsumowanie wyników	7/11	7/11	8/11	9/11	8/11	8/11	8/11

8.6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepiecie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- 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
- Zaślepiecie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie 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.

8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią

Tab. 89. Zakwalifikowane badania pierwotne dla serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Kod badania	Referencja
ASTRUM-005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04063163
	Cheng Y, Han L, Wu L et al. Serplulimab vs. placebo combined with chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: extended follow-up results and patient reported outcomes from the international phase 3 ASTRUM-005 study. Journal of clinical oncology 2024 Vol. 42 Issue 16
	Cheng Y, Han L, Wu L et al.; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232.
	Clinical Trial I Protocol to Cheng Y, Han L, Wu L et al.; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232.
	Supplemental Online Content to Cheng Y, Han L, Wu L, et al; ASTRUM-005 Study Group. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial. JAMA.
	Cheng Y, Han L, Wu L et al. LBA9 Updated results of first-line serplulimab versus placebo combined with chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer: an international multicentre phase III study (ASTRUM-005). 2022, Annals of oncology 33: S1562.

8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią

Tab. 90. Odrzucone badania pierwotne dla serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Cheng 2022b	Cheng Y, Han L, Wu L et al. Serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: an international randomized phase 3 study. Journal of clinical oncology 2022 Vol. 40 Issue 16.	Nie zawiera żadnych nowych danych
Cheng 2024a	Cheng Y, Han L, Wu L et al. 1796P Smoking-related genomic mutation patterns in patients with small cell lung cancer treated in ASTRUM-005 study. Annals of oncology 2024 Vol. 35 Pages S1067.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Guo 2025	Guo Y, Duan J, Han S et al. 55P Real-world study of serplulimab plus chemotherapy as second or further-line therapy for small cell lung cancer. ESMO Open 2025 10 Article Number 104214 Supplement 2	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiednia linia leczenia
Ho 2022	Ho CL, Chao TY, Chang CL et al. A phase 1 study of serplulimab, a novel humanized monoclonal anti-PD-1 antibody, in patients with advanced solid tumors. Journal of Clinical Oncology 2022 Vol. 40 Issue 16.	Nieodpowiednia populacja pacjentów

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Hu 2024	Hu Y, Chen J, Lv D et al. Surufatinib plus PD-1/L1 inhibitors as maintenance therapy following first line (1L) platinum-based chemotherapy combined with PD-1/L1 inhibitors in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2024 Vol. 42 Issue 16.	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Huang 2024	Huang J, Zhang ZH, Cai Y et al. Rationale and Design of a Phase II Trial of Combined Serplulimab and Chemotherapy in Patients with Histologically Transformed Small Cell Lung Cancer: a Prospective, Single-arm and Multicentre Study. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> 2024 Vol. 36 Issue 1 Pages 39-45	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Kang 2024b	Kang S, Liu H. Cost-effectiveness of adding serplulimab to first-line chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer in China. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2024 Nov;24(9):1081-1088.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Li 2024	Li Y, Jiang Y, Pan L et al. First-line chemoimmunotherapy for patients with small-cell lung cancer and interstitial lung abnormality: CIP risk and prognostic analysis. <i>Thorac Cancer.</i> 2024 Dec;15(34):2437-2448.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Liang 2023	Liang X, Chen X, Li H et al. Cost-effectiveness analysis of first-line serplulimab combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. <i>Front Public Health.</i> 2023 Aug 31;11:1156427.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Liu 2024	Liu C, Wu X, Zheng C et al. 1808P Immunotherapy retreatment with serplulimab versus chemotherapy in extensive-stage advanced small cell lung cancer previously treated with first-line immunotherapy: A real-world retrospective cohort study. 2024 Vol. 35 Pages S1072	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Long 2023	Long Y, Xu Y, Liao L et al. Cost-effectiveness analysis of serplulimab combined with chemotherapy in the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer from the perspective of the healthcare system in China. <i>BMJ Open.</i> 2023 Aug 16;13(8):e072106.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Lyu 2024	Lyu HX, Ma WH, Zhang YQ et al. Case report: Emerging therapies for transformed small cell lung cancer: efficacy of serplulimab and a comprehensive case report. <i>Front Med (Lausanne)</i> 2024 Vol. 11 Pages 1406515.	Nieodpowiednia typ badania - opis przypadku
Mao 2024	Mao Y, Huang M, Liu J. Achieving long-term survival in extensive-stage SCLC: a case report and mini literature review. <i>Lung Cancer Management</i> 2024 Vol. 13 Issue 1.	Nieodpowiednia typ badania - opis przypadku
Mei 2024	Mei T, Wang T, Lei C et al. Pathological complete response to neoadjuvant therapy with serplulimab and chemotherapy in stage IIIB small cell lung cancer: a case report and literature review. <i>Front Immunol</i> 2023 Vol. 14 Pages 1272450.	Nieodpowiednia typ badania - opis przypadku
Ning 2024	Ning P, Liu S, Cao H. Rare, late onset of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus in a patient with small-cell lung cancer treated with serplulimab: a case report and review of the literature. <i>J Med Case Rep</i> 2024 Vol. 18 Issue 1 Pages 51.	Nieodpowiednia typ badania - opis przypadku
Que 2024	Que S, Wang H, Xu H et al. Enhancing outcomes in extensive-stage small cell lung cancer brain metastases: a retrospective study on the synergistic effects of immune checkpoint inhibitor, brain radiotherapy, and chemotherapy. <i>Journal of Thoracic Disease</i> 2024 Vol. 16 Issue 9 Pages 5539-5558.	Nieodpowiednia interwencja
Shao 2023	Shao T, Zhao M, Liang L et al. Serplulimab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy for Treatment of US and Chinese Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Cost-	Nieodpowiednie punkty końcowe

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Effectiveness Analysis to Inform Drug Pricing. BioDrugs. 2023 May;37(3):421-432.	
Shen 2024	Shen B, Yu Z, Ding H et al. First-line serplulimab for advanced squamous non-small cell lung cancer: A multicenter, single-arm, real-world ASTRUM-004R study. Annals of Oncology 2024 35 (S1660) Supplement 4	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiednia populacja
Sun 2024	Sun M, Ji H, Deng F et al. Clinical outcomes and synergistic effect between radiotherapy and immunotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer: a real-world study. BMC Cancer 2024 Vol. 24 Issue 1	Nieodpowiednia interwencja
Ventrua 2024	Ventura N. EE528 Comparative Effectiveness Modeling of an Anti-Pd-1 Antibody Drug Intervention for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in the U.S. Value in Health 2024 27:6 (S153) Supplement	Nieodpowiednie punkty końcowe
Wang 2024	Wang C, Xuan T, Wang Y et al. Clinical Outcomes of Continuous Immunotherapy Beyond Progression in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. 2024 Vol. 19 Pages S668.	Nieodpowiednia interwencja
Wang 2024a	Wang J, Wu Y, Li Q et al. Serplulimab combined with chemotherapy and anlotinib for extensive-stage small-cell lung cancer: A multicenter real-world experience. Immuno-Oncology and Technology 2024 24 Article Number 100855 Supplement	Nieodpowiednia interwencja
Wu 2024	Wu L, Hu L, Su W et al. Real-World First-Line Serplulimab-Based Immunochemotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The Multicenter ASTRUM-005R Study. 2024 Vol. 19 Pages S209	Nieodpowiednia populacja pacjentów - badanie na populacji chińskiej
Xiang 2023	Xiang G, Jiang T, Gan L et al. Cost-effectiveness of serplulimab as first-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer in China. Front Immunol. 2023 Aug 31;14:1223020.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Xiang 2024	Xiang X, Li H, Lei B et al. Serplulimab monotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer with brain metastasis: a case report. Immunotherapy 2024	Nieodpowiednia typ badania - opis przypadku
Yi 2024	Yi L, Zhou Z, Zeng X et al. First-line treatments for extensive-stage small-cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy: a China-based cost-effectiveness analysis. Front Immunol. 2024 Jul 5;15:1408928.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Zhang 2024	Zhang Y, Wei R, Song G et al. Insights into the mechanisms of serplulimab: a distinctive anti-PD-1 monoclonal antibody, in combination with a TIGIT or LAG3 inhibitor in preclinical tumor immunotherapy studies. MAbs. 2024 Jan-Dec;16(1):2419838.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Zhang 2024a	Zhang B, Chen J, Yu H et al. Adding immune checkpoint inhibitors to chemotherapy confers modest survival benefit in patients with small cell lung cancer and brain metastases: a retrospective analysis. Transl Lung Cancer Res. 2024 Oct 31;13(10):2479-2490.	Nieodpowiednia populacja, nieodpowiednie punkty końcowe
Zhao 2025	Zhao K, Lu S, Niu J et al. Real-world data on immunotherapy combined with chemotherapy in elderly patients with extensive-stage small cell lung cancer. BMC Cancer. 2025 Mar 14;25(1):467.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia danych
Zheng 2023	Zheng Z, Chen H, Cai H. Cost-effectiveness analysis of serplulimab combination therapy versus chemotherapy alone for patients with extensive-stage small cell lung cancer. Front Oncol. 2024 Jan 11;13:1259574.	Nieodpowiednie punkty końcowe

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Zhu 2022	Zhu Y, Liu K, Qin Q et al. Serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis. Front Immunol. 2023 Jan 4;13:1044678.	Nieodpowiednie punkty końcowe

8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dla komparatorów

Tab. 91. Zakwalifikowane badania pierwotne dla komparatorów - atezolizumabu i durwalumabu.

Kod badania	Referencja
Atezolizumab	
IMPower133	Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.
	Reck M, Liu SV, Mansfield AS et al. IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) 1 carboplatin 1 etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Annals of oncology 2019 Vol. 30 Pages v710-v711.
	Horn L, Liu SV, Mansfield AS et al. IMpower133: updated OS and exploratory analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin (C) + etoposide (E) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Cancer research 2020 Vol. 80 Issue 16 SUPPL
	Reck M, Liu SV, Mansfield AS et al. Impower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (Atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Oncology research and treatment 2020 Vol. 43 Pages 233.
	Liu SV, Reck M, Mansfield AS 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). Journal of clinical oncology 2021 Vol. 39 Issue 6 Pages 619-630.
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763579
Durwalumab	
CASPIAN	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. The Lancet 2019 Vol. 394 Issue 10212 Pages 1929-1939.
	Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): updated results from the phase III CASPIAN study. Journal of clinical oncology 2020 Vol. 38 Issue 15.
	Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y 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. The lancet. Oncology 2021 Vol. 22 Issue 1 Pages 51-65.
	Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al. LBA61 Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study. Annals of oncology 2021 Vol. 32 Pages S1338.
	Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO open 2022 Vol. 7 Issue 2 Pages 100408.

Kod badania	Referencja
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03043872

8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dla komparatorów

Tab. 92. Odrzucone badania pierwotne dla komparatorów - atezolizumabu i durwalumabu.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Atezolizumab		
Horn 2016	Horn L, Reck M, Mok TSK et al. 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> 2016 Vol. 27.	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Mok 2016	Mok TSK, Horn L, Reck M et al. 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> 2016 Vol. 27 Pages ix169	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Horn 2017	Horn L, Mansfield AS, Reck M et al. Phase I/III trial of atezolizumab with carboplatin and etoposide in ES-SCLC in first-line setting (IMpower133). <i>Journal of clinical oncology</i> 2017 Vol. 35 Issue 15.	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Liu 2017	Liu S, Reck M, Mok T et al. 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> 2017 Vol. 12 Issue 1 Pages S1299.	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Reck 2017	Reck M, Mansfield AS, Liu SV et al. IMpower133: phase I/III trial of first-line atezolizumab with carboplatin and etoposide in ES-SCLC. <i>Annals of oncology</i> 2017 Vol. 28 Pages iii19.	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Califano 2018	Califano R, Kazarnowicz A, Karaseva N et al. 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> 2018 Vol. 29 Pages x20.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Liu 2018	Liu S, Mansfield A, Szczesna A et al. 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> 2018 Vol. 13 Issue 10 Pages S185-S186.	Nie zawiera nowych danych
Mok 2018	Mok TSK, Reck M, Horn L et al. 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> 2018 Vol. 29.	Nie zawiera nowych danych
Kawaskima 2019	Kawashima Y, Sugawara S, Atagi S et al. Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase I/III Study of Atezolizumab in ES-SCLC (IMpower133). <i>Annals of oncology</i> 2019 Vol. 30 Pages vi114-vi115.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Mansfield 2019	Mansfield AS, Liu SV, Szczesna A et al. IMpower133: primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a Ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). <i>Cancer research</i> 2019 Vol. 79 Issue 13.	Nie zawiera nowych danych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
McCune 2019	McCune S, Ton T, Whipple S et al. EP1.12-06 New Treatment Option for ES-SCLC: Patient Characteristics and Use of an Atezolizumab Regimen in the Real-World Setting. Journal of Thoracic Oncology 2019 Vol. 14 Issue 10 Pages S1018-S1019.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Nishio 2019	Nishio M, Sugawara S, Atagi S et al. Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer (IMpower133). Clinical lung cancer 2019 Vol. 20 Issue 6 Pages 469-476.e1	Nieodpowiednie punkty końcowe
Orfanos 2019	Orfanos P, Castro AY, Quach C. PCN180 EQ-5D UTILITY ESTIMATES FROM THE IMPOWER 133 TRIAL OF TECENTRIQ + CARBOPLATIN + ETOPOSIDE VS. CARBOPLATIN + ETOPOSIDE IN FIRST LINE EXTENSIVE STAGE SMALL CELL LUNG CANCER (ES-SCLC). Value in Health 2019 Vol. 22 Pages S471.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Pacheco 2019	Pacheco J, Bunn PA. Advancements in Small-cell Lung Cancer: the Changing Landscape Following IMpower-133. Clinical lung cancer 2019 Vol. 20 Issue 3 Pages 148-160.e2.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Liu 2020	Liu SV, Horn L, Mok T et al. IMpower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer. Annals of Oncology 2020 Vol. 31 Pages S1032-S1033	Nieodpowiednie punkty końcowe
Mansfield 2020	Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N et al. 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 : official journal of the european society for medical oncology 2020 Vol. 31 Issue 2 Pages 310-317	Nieodpowiednie punkty końcowe
Reck 2021	Reck M, Horn L, Mok TSK et al. OA11.06 IMpower133: exploratory Analysis of Maintenance Therapy in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S128.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Garcia-Campelo 2023	Garcia-Campelo MR, Domine M, de Castro Carpeno J et al. 1995P Long-term benefit of atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC): Exploratory analysis from the IMfirst study. Annals of Oncology 2023 Vol. 34 Pages S1064-S1065.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Liu 2023	Liu SV, Dziadziuszko R, Sugawara S et al. OA01.04 Five-Year Survival in Patients with ES-SCLC Treated with Atezolizumab in IMpower133: imbrella a Extension Study Results. Journal of thoracic oncology 2023 Vol. 18 Issue 11 Pages S44-S45.	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Garcia-Campelo 2024	Garcia-Campelo R, Domine Gomez M, de Casto J et al. Patterns of Disease Progression after Atezolizumab Plus Chemotherapy in ES-SCLC: Exploratory Analysis from IMfirst Study. 2024 Vol. 19 Pages S211-S212.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Kim 2024	Kim YS, Nabat B, Chen H et al. NOTCH1 Expression Is Associated with Overall Survival in Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Atezolizumab in IMpower133. 2024 Vol. 19 Pages S127.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Reck 2024	Reck M, Dziadziuszko R, Sugawara S et al. Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study. Lung Cancer 2024 Vol. 196 Pages 107924.	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Schutte 2024	Schutte W, Liu S, Dziadziuszko R et al. Five-year survival in patients with ES-SCLC treated with atezolizumab in IMpower133: IMbrella A extension study results. Oncology Research and Treatment 2024 Vol. 47 Pages 124-125.	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Durwalumab		

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Paz-Ares 2017a	Paz-Ares L, Jiang H, Huang Y et al. Caspian: phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. Journal of thoracic oncology 2017 Vol. 12 Issue 11 Pages S2398	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Paz-Ares 2017	Paz-Ares LG, Jiang H, Huang Y 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. Journal of clinical oncology 2017 Vol. 35 Issue 15.	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Alt 2018	Alt J, Bischoff HG, Laack HE 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. Oncology research and treatment 2018 Vol. 41 Pages 103.	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Nishio 2019	Nishio M, Ji JH, Hotta K et al. Overall survival with first-line durvalumab plus platinum-etoposide in patients with extensive-stage (ES)-SCLC in CASPIAN: subgroup findings from Asia. Annals of oncology 2019 Vol. 30 Pages ix197-ix198.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Ozguroglu 2019	Ozguroglu M, Goldman JW, Reinmuth N et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage (ES)-SCLC: safety, pharmacokinetics (PK) and immunogenicity in CASPIAN. Annals of oncology 2019 Vol. 30 Pages xi66.	Nie zawiera nowych danych
Paz-Ares 2019b	Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al. PL02.11 Overall Survival with Durvalumab Plus Etoposide-Platinum in First-Line Extensive-Stage SCLC: results from the CASPIAN Study. Journal of thoracic oncology 2019 Vol. 14 Issue 10 Pages S7-S8.	Nie zawiera nowych danych
Paz-Ares 2019a	Paz-Ares L, Goldman JW., Garassino MC 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 Vol. 30 Pages v928-v929.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Goldman 2020	Goldman JW., Garassino MC, Chen Y 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. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2020 Vol. 149 Pages 46-52.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Goldman 2020a	Goldman JW., Garassino MC, Chen Y 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. Annals of oncology 2020 Vol. 31 Pages S1212-S1213.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Grohe 2020	Grohe C, Paz-Ares LG, Dvorkin M et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line (1L) extensive-stage SCLC (ES-SCLC): results from the phase 3 CASPIAN study. Oncology research and treatment 2020 Vol. 43 Pages 149	Nieodpowiednia interwencja
Ji 2020	Ji JH, Goldman JW., Garassino MC 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. Annals of oncology 2020 Vol. 31 Pages S1388-S1389	Nieodpowiednie punkty końcowe
Reinmuth 2020a	Reinmuth N, Paz-Ares L, Chen Y 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 Vol. 43 Pages 115.	Nieodpowiedni typ badania, zawiera tylko protokół
Reinmuth 2020	Reinmuth N, Paz-Ares LG, Panse J. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in first-line	Nieodpowiednie punkty końcowe

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	extensive-stage SCLC (ES-SCLC): exploratory analysis of patients with long-term clinical benefit in CASPIAN. Oncology research and treatment 2020 Vol. 43 Pages 152	
Schulz 2020	Schulz C, Chen Y, Paz-Ares LG et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage (ES)-SCLC (CASPIAN): impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes. Oncology research and treatment 2020 Vol. 43 Pages 144-145	Nieodpowiednie punkty końcowe
Alt 2021	Alt J, Garassino MC, Shrestha Y et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in 1L ES-SCLC: exploratory analysis of HLA genotype and survival in CASPIAN. Oncology research and treatment 2021 Vol. 44 Issue SUPPL 2 Pages 54-55.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Garassino 2021	Garassino MC, Shrestha Y, Xie M et al. MA16.06 Durvalumab ± Tremelimumab + Platinum-Etoposide in 1L ES-SCLC: exploratory Analysis of HLA Genotype and Survival in CASPIAN. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 10 Pages S939.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Hotta 2021	Hotta K, Nishio M, Saito H et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: CASPIAN Japan subgroup analysis. International journal of clinical oncology 2021 Vol. 26 Issue 6 Pages 1073-1082.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Reinmuth 2021	Reinmuth N, Garassino MC, Trukhin D et al. P48.03 First-Line Durvalumab plus Platinum-Etoposide in ES-SCLC: exploratory Analyses Based on Extent of Disease in CASPIAN. Journal of thoracic oncology 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S500	Nieodpowiednie punkty końcowe
Saito 2021	Saito H, Goldman JW, Garassino MC et al. O11-5 Durvalumab(D) ± tremelimumab(T) + platinum-etoposide(EP) in 1L ES-SCLC: characterization of long-term benefit in CASPIAN. Annals of oncology 2021 Vol. 32 Pages S289	Nieodpowiednie punkty końcowe
Zheng 2021	Zheng Y, Jin D, Guan Y et al. P48.21 Population Pharmacokinetics and Exposure-Response with Durvalumab Plus Platinum-Etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN. Journal of Thoracic Oncology 2021 Vol. 16 Issue 3 Pages S508.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Chen 2022	Chen Y, Paz-Ares L, Reinmuth N et al. Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes With First-Line Durvalumab Plus Platinum-Etoposide in Extensive-Stage SCLC (CASPIAN): A Brief Report. JTO Clin Res Rep 2022 Vol. 3 Issue 6 Pages 100330	Nieodpowiednie punkty końcowe
Goldman 2022	Goldman JW, Garassino MC, Chen Y et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L extensive-stage (ES) SCLC: characteristics of long-term survivors in the CASPIAN study. Oncology research and treatment 2022 Vol. 45 Pages 160	Nieodpowiednie punkty końcowe
Johal 202a	Johal S, Fisher C, Cawston H et al. EP14.04-002 The Impact of Response on Survival in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in the CASPIAN Study. Journal of Thoracic Oncology 2022 Vol. 17 Issue 9 Pages S542-S543	Nieodpowiednie punkty końcowe
Johal 2022	Johal S, Fisher C, Genestier V et al. POSC320 EQ-5D Utility Estimates from the Caspian Trial of Durvalumab + Carboplatin/Cisplatin + Etoposide vs. Carboplatin/Cisplatin + Etoposide in First Line Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). Value in health 2022 Vol. 25 Issue 1 Pages S210.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Ozguroglu 2022	Ozguroglu M, Goldman JW, Chen Y et al. Adverse events self-reported by patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) treated with durvalumab (D) plus platinum-etoposide (EP) or EP in the CASPIAN study. Journal of clinical oncology 2022 Vol. 40 Issue 16	Nieodpowiednie punkty końcowe

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Paz-Ares 2022a	Paz-Ares L, Schulz C. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in firstline extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 36-month overall survival from the Phase 3 CASPIAN study. <i>Oncology research and treatment</i> 2022 Vol. 45 Pages 147-148.	Nie zawiera nowych danych
Reinmuth 2022	Reinmuth N, Goldman JW, Chen Y et al. 1530P Durvalumab (D) + platinum-etoposide (EP) in first-line extensive-stage SCLC (ES SCLC): effect of age and platinum agent on outcomes in CASPIAN. <i>Annals of oncology</i> 2022 Vol. 33 Pages S1245-S1246.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Reinmuth 2022a	Reinmuth N, Goldman JW, Garassino MC et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + Platin-Etoposid (EP) beim 1L extensive-stage (ES) SCLC: charakteristika von Patienten mit Langzeitüberleben in der CASPIAN Studie. <i>Oncology research and treatment</i> 2022 Vol. 45 Pages 101-102.	Nieodpowiedni język
Ganti 2023	Ganti AK, Johal S, Jackson D et al. The prognostic value of patient reported outcomes (PROs) and clinical/demographic variables in the CASPIAN study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2023 Vol. 41 Issue 16 Pages 8516.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Schafer 2023	Schafer A. Chemoimmunotherapy as a standard for ED-SCLC - CASPIAN trial shows survival benefit with durvalumab after 3 years. <i>Oncology research and treatment</i> 2023 Vol. 46 Issue 7-8 Pages 338-339.	Brak pełnego tekstu
Paz-Ares 2024	Paz-Ares L, Garassino MC, Chen Y et al. Durvalumab ± Tremelimumab + Platinum-Etoposide in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): outcomes by PD-L1 Expression and Tissue Tumor Mutational Burden. <i>Clinical cancer research</i> 2024 Vol. 30 Issue 4 Pages 824-835.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Xie 2024	Xie M, Vuko M, Rodriguez-Canales J et al. Molecular classification and biomarkers of outcome with immunotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: analyses of the CASPIAN phase 3 study. <i>Molecular cancer</i> 2024 Vol. 23 Issue 1 Pages 115.	Nieodpowiednie punkty końcowe

8.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Tab. 93. Zakwalifikowane badania wtórne.

Kod badania	Referencja
Du 2023	Du J, Wang X, Fan L et al. Effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors for patients with extensive-stage small cell lung carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. <i>Heliyon</i> . 2023 Mar 23;9(4):e14794.
Gong 2024	Gong S, Li Q, Yu X et al. Efficacy and safety of different immunotherapies combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with small cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>Front Immunol</i> . 2024 Apr 17;15:1362537.
Kang 2024	Kang R, Ma J, Ai B et al. Efficacy and safety of immunotherapy combined with chemotherapy in patients with ES-SCLC: A systematic review and network meta-analysis of RCTs and RWSs. <i>Thorac Cancer</i> . 2024 Nov;15(33):2375-2385.
Li 2023	Li H, Han H, Li C et al. Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor combinations for extensive-stage small-cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2023 Oct 24;15:17588359231189430.
Wang 2023	Wang S, Li Y, Liu Z et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> . 2023 Apr;178:47-56.
Yang 2024	Yang C, Xuan T, Gong Q et al. Efficacy and safety of novel immune checkpoint inhibitor-based combinations versus chemotherapy as first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. <i>Thorac Cancer</i> . 2024 May;15(15):1246-1262.
Zhu 2023	Zhu Y, Liu K, Zhu H et al. Comparative efficacy and safety of novel immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trial. <i>Therapeutic advances in medical oncology 2023 Vol. 15 Pages 17588359231206147</i>

8.12 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Tab. 94. Odrzucone badania wtórne.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Bertaglia 2025	Bertaglia V, Petrelli F, Dottorini L et al. Chemotherapy plus immunotherapy as first line combination in older patients with extensive stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Semin Oncol</i> . 2025 Feb;52(1):14-18.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Chen 2023	Chen C, Tian P, Zhong J et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Frontiers in Oncology 2023 Vol. 13</i>	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Chen 2024	Chen J, Lu W, Chen M et al. Efficacy of immunotherapy in patients with oncogene-driven non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology 2024 Vol. 16</i> .	Nieodpowiednia populacja pacjentów
Du 2023	Du J, Wang X, Fan L et al. Effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors for patients with extensive-stage small cell lung carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. <i>Heliyon 2023 Vol. 9 Issue 4 Pages e14794</i> .	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Gao 2025	Gao R, Wu P, Yin X et al. Deep analysis of the trials and major challenges in the first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer. <i>Int Immunopharmacol.</i> 2025 Feb 20;148:114116.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Kang 2024a	Kang W, Cheng J, Pan L et al. Heterogeneity between subgroups of first-line chemoimmunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer patients: a meta-analysis and systematic review. <i>Front Oncol.</i> 2024 Oct 18;14:1334957.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Li 2023	Li L, Liang Y, Yu M et al. Advances in immune checkpoint inhibitors therapy for small cell lung cancer. <i>Cancer Medicine</i> 2023 Vol. 12 Issue 10 Pages 11097-11106.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Li 2023a	Li L, Liang Y, Yu M et al. Advances in immune checkpoint inhibitors therapy for small cell lung cancer. <i>Cancer Med.</i> 2023 May;12(10):11097-11106.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Liu 2022	Liu X, Xing H, Liu B. Current status and future perspectives of immune checkpoint inhibitors in extensive-stage small cell lung cancer. <i>American Journal of Cancer Research</i> 2022 Vol. 12 Issue 6 Pages 2447-2464.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Liu 2022	Liu X, Xing H, Liu B. Current status and future perspectives of immune checkpoint inhibitors in extensive-stage small cell lung cancer. <i>American Journal of Cancer Research</i> 2022 12:6 (2447-2464)	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Liu 2024	Liu Y, Zhu J, Du TY et al. Navigating first-line therapies for extensive-stage small-cell lung cancer: a frequentist network meta-analysis and systematic review. <i>Future Oncol</i> 2024 Vol. 20 Issue 28 Pages 2109-2122.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Liu 2024a	Liu W, Yu L, Feng Y et al. Which Is More Suitable for First-Line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, PD-L1 Inhibitors Versus PD-1 Inhibitors? A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Clinical Respiratory Journal</i> 2024 Vol. 18 Issue 7.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Longo 2023	Longo V, Rizzo A, Catino A et al. Safety evaluation of immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for the treatment of small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Thoracic Cancer</i> 2023 Vol. 14 Issue 11 Pages 1029-1035.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Lu 2019	Lu S, Yu Y, Yang Y. Retrospect and Prospect for Lung Cancer in China: Clinical Advances of Immune Checkpoint Inhibitors. <i>Oncologist</i> 2019 Vol. 24 Pages S21-S30.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Luo 2022	Luo H, Song G, Wang D et al. Combining PD-1 or PD-L1 inhibitors with chemotherapy is a good strategy for the treatment of extensive small cell lung cancer: A retrospective analysis of clinical studies. <i>Frontiers in Immunology</i> 2022 Vol. 13.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Matera 2023	Matera R, Chiang A. What Is New in Small Cell Lung Cancer. <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> 2023 Vol. 37 Issue 3 Pages 595-607	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Moraes 2024	Moraes FCAD, Lobo ADOM, Sano VKT et al. Treatment-related Adverse Events, Including Fatal Toxicities, in Patients With Extensive-stage Small-cell Lung Cancer Receiving Adjuvant Programmed Cell Death 1/Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clinical Oncology</i> 2024 Vol. 36 Issue 10 Pages e408-e419.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Rossi 2023	Rossi S, Pagaliaro A, Michelini A et al. The Era of Immunotherapy in Small-Cell Lung Cancer: More Shadows Than Light?. <i>Cancers</i> 2023 Vol. 15 Issue 24	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Saida 2023	Saida Y, Watanabe S, Kikuchi T. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Prospects. <i>OncoTargets and Therapy</i> 2023 Vol. 16 Pages 657-671.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Sathiyapalan 2023	Sathiyapalan A, Febbraro M, Pond GR et al. Chemo-Immunotherapy in First Line Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC): A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Current Oncology</i> 2022 Vol. 29 Issue 12 Pages 9046-906.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Tiwari 2024	Tiwari A, Kumari B, Nandagopal S et al. Promises of Protein Kinase Inhibitors in Recalcitrant Small-Cell Lung Cancer: Recent Scenario and Future Possibilities. <i>Cancers (Basel)</i> . 2024 Feb 27;16(5):963.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Wang 2023a	Wang T, Li Y, Zheng X. Cost-effectiveness of the combination of immunotherapy and chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a systematic review. <i>BMC Health Serv Res</i> 2023 Vol. 23 Issue 1 Pages 691.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Wang 2024	Wang K, Zheng C, Chen X et al. Updated Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in first-line treatment with chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer. <i>Front Oncol</i> . 2025 Jan 28;14:1455306.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Yu 2023	Yu Y, Chen K, Fan Y. Extensive-stage small-cell lung cancer: Current management and future directions. <i>Int J Cancer</i> . 2023 Jun 1;152(11):2243-2256.	Badanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym
Zhang 2024	Zhang SL, Yu J, Tian Y et al. The Optimal First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Based on Liver Metastasis Status: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. <i>Cancer Medicine</i> 2024 Vol. 13 Issue 18.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników
Zhang 2025	Zhang W, Zhao W, Zhang X et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy-based regimens for patients with extensive-stage small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2025 Jan 24;14(1):163-175.	Nieodpowiednia interwencja
Zhao 2023	Zhao WH, Wang SF, Su CY et al. Efficacy of First-Line Immunotherapy Combined With Chemotherapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Patients With Different Brain Metastases Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>World Journal of Oncology</i> 2023 Vol. 14 Issue 6 Pages 529-539.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników

8.13 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.13.1 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg kryteriów RECIST, w wersji 1.1., kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Tab. 95. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	- zmiany o wielkości ≥ 10 mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm), - pomiar suwmiarką ≥ 10 mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne), - węzły chłonne ≥ 15 mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej).
Zmiany niemierzalne	- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica < 10 mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią ≥ 10 mm ale < 15 mm), - zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalną chorobę piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).

Tab. 96. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> , CR)	- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia, - wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do < 10 mm	- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego, - wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (< 10 mm oś krótka)
Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> , PR)	- $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumaryczną sumę średnic	-
Brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. <i>non-CR/non-PD</i>)	-	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	- $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu),	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne, - progresja istniejących zmian nie docelowych, - jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebiegać statusu docelowej

	- oprócz względnego wzrostu o $\geq 20\%$, bezwzględny wzrost musi wynosić ≥ 5 mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> , SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	-

Tab. 97. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST, wersja 1.1. (Eisenhauer 2009).

Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej	Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź*
CR	CR	Brak	CR
CR	Non-CR/non-PD	Brak	PR
CR	Nie oceniane	Brak	PR
PR	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	PR
SD	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	SD
PD	Jakakolwiek	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	PD	Występują/brak	PD
Jakakolwiek	Jakakolwiek	Występują	PD

* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmianie niebędącej zmianą docelową może być uznana za progresję choroby. CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); non-CR - brak całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *non-complete response*); non-PD - brak progresji choroby (ang. *non-progressive disease*).

8.13.2 Skala sprawności ECOG

Tab. 98. Punktacja w skali sprawności według ECOG.

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*.

8.13.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono spolszczoną wersję ogólnego kwestionariusza przeznaczonego do oceny jakości życia pacjentów z nowotworami wydaną przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 - EORTC QLQ-C30* (EORTC 1995).



AXSANA-Study

POLISH

Patient ID: PL - ____ - ____

Date:

EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania, wybierając numer, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy <u>długi</u> spacer męczy Pana/ią?	1	2	3	4
3. Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
6. Był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4

Proszę wypełnić następną stronę

POLISH

Czy w ostatnim tygodniu:	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?	1	2	3	4
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?	1	2	3	4
24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie <u>rodzinne</u> ?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu <u>towarzyskim</u> ?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4

Przy następnych pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?

1 2 3 4 5 6 7
bardzo zły doskonały

30. Jak ocenia Pan/i ogólną jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1 2 3 4 5 6 7
bardzo zła doskonała

8.13.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13

Poniżej zamieszczono angielską wersję oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca przeznaczonego do oceny jakości życia wydanego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* EORTC QLQ-LC13 (EORTC 1995).



EORTC OLO - LC13

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week :

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31. How much did you cough?	1	2	3	4
32. Did you cough up blood?	1	2	3	4
33. Were you short of breath when you rested?	1	2	3	4
34. Were you short of breath when you walked?	1	2	3	4
35. Were you short of breath when you climbed stairs?	1	2	3	4
36. Have you had a sore mouth or tongue?	1	2	3	4
37. Have you had trouble swallowing?	1	2	3	4
38. Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
39. Have you had hair loss?	1	2	3	4
40. Have you had pain in your chest?	1	2	3	4
41. Have you had pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
42. Have you had pain in other parts of your body?	1	2	3	4
If yes, where _____				
43. Did you take any medicine for pain?				
1 No 2 Yes				
If yes, how much did it help?	1	2	3	4

8.14 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 28.04.2025
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 8.1
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.5
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.1.1
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.1.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.1, 8.7
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.1.1, 8.3.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4, 4.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).	24
Ryc. 2. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).	40
Ryc. 3. Porównanie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) z podziałem na podgrupy podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).	41
Ryc. 4. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025).	42
Ryc. 5. Porównanie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) z podziałem na podgrupy podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2022).	43
Ryc. 6. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu przeżycia wolnego od progresji podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).	46
Ryc. 7. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu przeżycia wolnego od progresji podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025).	47
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych atezolizumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 28.04.2025 r.	141
Ryc. 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca włączonych do opracowania (PRISMA) na dzień 28.04.2025 r.	142

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	17
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	19
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytucznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	21
Tab. 4. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium.	27
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium – cd.	28
Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy.	30
Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy.	30
Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego zakwalifikowanego do analizy.	31
Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania ASTRUM-005, zakwalifikowanego do analizy.	32
Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia z badania ASTRUM-005, zakwalifikowanego do analizy.	33
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych z badania ASTRUM-005, zakwalifikowanego do analizy.	34
Tab. 12. Porównanie charakterystyki badania dla serplulimabu skojarzonego z chemioterapią (ASTRUM-005) z komparatorami przyjętymi w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.	37
Tab. 13. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: współczynnik przeżycia całkowitego (OS) podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).	41
Tab. 14. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: współczynnik przeżycia całkowitego (OS) podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2022).	43
Tab. 15. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: współczynnik przeżycia całkowitego (OS) podczas trzeciej analizy okresowej (Cheng 2024).	44
Tab. 16. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) (Cheng 2022, Cheng 2022a, Cheng 2024, Cheng 2025). ..	45
Tab. 17. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: współczynnik przeżycia wolnego od progresji (PFS) podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025).	47
Tab. 18. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji (PFS) (Cheng 2022, Cheng 2022a, Cheng 2025).	48

Tab. 19. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) (Cheng 2022, Cheng 2025).	49
Tab. 20. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: czas trwania odpowiedzi (DoR) (Cheng 2022, Cheng 2025).	50
Tab. 21. Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: jakość życia podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2024).	51
Tab. 22. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS).....	53
Tab. 23. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)....	54
Tab. 24. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).....	55
Tab. 25. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS).....	56
Tab. 26. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)....	57
Tab. 27. Porównanie pośrednie skuteczności serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).....	58
Tab. 28. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia oraz związane z leczeniem podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).	60
Tab. 29. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do placebo w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiania: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022 suplement).	62
Tab. 30. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu zaawansowania związane z leczeniem podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).	65
Tab. 31. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 3. lub wyższym stopniu nasilenia podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).	67
Tab. 32. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025)^.....	69
Tab. 33. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2025)^.....	70

Tab. 34. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu w pierwszej analizie okresowej (Cheng 2022).	72
Tab. 35. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu w drugiej analizie okresowej (Cheng 2022).	73
Tab. 36. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podczas pierwszej analizy okresowej (Cheng 2022).	74
Tab. 37. Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podczas drugiej analizy okresowej (Cheng 2022).	75
Tab. 38. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium.	77
Tab. 39. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium.	80
Tab. 40. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca.	84
Tab. 41. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: przeżycie całkowite (OS).	90
Tab. 42. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: przeżycie wolne od progresji (PFS).	93
Tab. 43. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR).	95
Tab. 44. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: czas trwania odpowiedzi (DOR).	96
Tab. 45. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: stabilność odpowiedzi (SOR).	97
Tab. 46. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane o 3. lub większym stopniu nasilenia.	100
Tab. 47. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o dowolnym stopniu nasilenia.	102
Tab. 48. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) o 3. lub większym stopniu nasilenia.	102

Tab. 49. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) o dowolnym stopniu nasilenia.	103
Tab. 50. Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) o 3. lub większym stopniu nasilenia.	104
Tab. 51. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Hetronifly* w badaniu ASTRUM-005 (ChPL Hetronifly).	105
Tab. 52. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu serplulimabu, raportowanych przez WHO (stan na maj 2025, VigiBase).	112
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 28.04.2025.	131
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 28.04.2025.	131
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i serplulimabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 28.04.2025.	132
Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 28.04.2025.	133
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 28.04.2025.	134
Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i atezolizumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 28.04.2025.	135
Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Medline (PubMed) na dzień 28.04.2025.	136
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Embase na dzień 28.04.2025.	137
Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w bazie Cochrane na dzień 28.04.2025.	137
Tab. 62. Charakterystyka badania pierwotnego dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania.	145
Tab. 63. Charakterystyka badania pierwotnego dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania - cd.	146
Tab. 64. Charakterystyka badania pierwotnego dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania.	149
Tab. 65. Charakterystyka badania pierwotnego dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania - cd.	150
Tab. 66. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych komparatorów włączonych do analizy.	152
Tab. 67. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów włączonych do analizy.	153
Tab. 68. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	154
Tab. 69. Charakterystyka populacji włączonej do badania nad atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133).	156
Tab. 70. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu nad atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133).	157

Tab. 71. Charakterystyka populacji włączonej do badania nad durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CASPIAN).....	157
Tab. 72. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu nad durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CASPIAN).	158
Tab. 73. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	159
Tab. 74. Skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS).....	161
Tab. 75. Skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS).....	162
Tab. 76. Skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji (PFS).....	163
Tab. 77. Skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie wolne od progresji (OS).....	163
Tab. 78. Skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	164
Tab. 79. Skuteczność atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	165
Tab. 80. Skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	166
Tab. 81. Skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	166
Tab. 82. Porównanie bezpieczeństwa komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,9 miesiąca dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 14,2 miesiąca dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.	169
Tab. 83. Porównanie bezpieczeństwa komparatorów w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 25,1 miesiąca dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.	170
Tab. 84. Profil bezpieczeństwa durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca.	172
Tab. 85. Kryteria Cook'a (Cook 1997).	173
Tab. 86. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).....	173
Tab. 87. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR) - odpowiedzi.	174
Tab. 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	176
Tab. 89. Zakwalifikowane badania pierwotne dla serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią. ..	178
Tab. 90. Odrzucone badania pierwotne dla serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią.	178
Tab. 91. Zakwalifikowane badania pierwotne dla komparatorów - atezolizumabu i durwalumabu.	181
Tab. 92. Odrzucone badania pierwotne dla komparatorów - atezolizumabu i durwalumabu.....	182
Tab. 93. Zakwalifikowane badania wtórne.....	187
Tab. 94. Odrzucone badania wtórne.	187

Tab. 95. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 (Eisenhauer 2009). ...	190
Tab. 96. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).	190
Tab. 97. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST, wersja 1.1. (Eisenhauer 2009).	191
Tab. 98. Punktacja w skali sprawności według ECOG.	191

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Serplulimab (Hetronify®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca - analiza problemu decyzyjnego.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
- Cheng 2021** Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Br J Cancer.* 2021;125(3):366-371
- Cheng 2022** Cheng Y, Han L, Wu L et al.; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Sep 27;328(12):1223-1232.
- Cheng 2022 protokół** Clinical Trial I Protocol to Cheng Y, Han L, Wu L et al.; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Sep 27;328(12):1223-1232
- Cheng 2022 suplement** Supplemental Online Content to Cheng Y, Han L, Wu L, et al; ASTRUM-005 Study Group. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial. *JAMA.*
- Cheng 2022a** Cheng Y, Han L, Wu L et al. LBA9 Updated results of first-line serplulimab versus placebo combined with chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer: an international multicentre phase III study (ASTRUM-005). 2022, *Annals of oncology* 33: S1562.
- Cheng 2024** Cheng Y, Han L, Wu L et al. Serplulimab vs. placebo combined with chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: extended follow-up results and patient-reported outcomes from the international phase 3 ASTRUM-005 study. *Journal of clinical oncology* 2024 Vol. 42 Issue 16
- Cheng 2025** Cheng Y, Zhang S, Han L et al; ASTRUM-005 Study Group. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. *Cancer Commun (Lond).* 2025 May 29.
- ChPL Imfinzi** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.04.2025 r.]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5 [dostęp: 28.04.2025 r.]
- Du 2023** Du J, Wang X, Fan L et al. Effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors for patients with extensive-stage small cell lung carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon.* 2023 Mar 23;9(4):e14794.
- Eisenhauer 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228-247.

EORTC 1995	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires https://qol.eortc.org/questionnaires/ [dostęp: 28.04.2025 r.]
Fan 2021	Fan Y, Zhao J, Wang Q, et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Extensive-Stage SCLC (PASSION): a multicenter, two-stage, phase 2 trial. <i>J Thorac Oncol.</i> 2021;16(2):299-309.
Goldman 2021	Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y 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. <i>The lancet. Oncology</i> 2021 Vol. 22 Issue 1 Pages 51-65.
Gong 2024	Gong S, Li Q, Yu X et al. Efficacy and safety of different immunotherapies combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with small cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>Front Immunol.</i> 2024 Apr 17;15:1362537.
Horn 2018	Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.
Horn 2020	Horn L, Liu SV, Mansfield AS 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 Vol. 80 Issue 16 SUPPL
Kang 2024	Kang R, Ma J, Ai B et al. Efficacy and safety of immunotherapy combined with chemotherapy in patients with ES-SCLC: A systematic review and network meta-analysis of RCTs and RWs. <i>Thorac Cancer.</i> 2024 Nov;15(33):2375-2385.
Kruczała 2018	Kruczała M. Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych - od RECIST 1.0 do iRECIST. <i>Medycyna Praktyczna</i> , 2018. https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist [dostęp: 28.04.2025 r.]
Li 2023	Li H, Han H, Li C et al. Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor combinations for extensive-stage small-cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2023 Oct 24;15:17588359231189430.
Liu 2021	Liu SV, Reck M, Mansfield AS 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). <i>Journal of clinical oncology</i> 2021 Vol. 39 Issue 6 Pages 619-630.
NCT02763579	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763579 [dostęp: 28.04.2025 r.]
NCT03043872	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03043872 [dostęp: 28.04.2025 r.]
NCT04063163	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04063163 [dostęp: 28.04.2025 r.]
Paz-Ares 2019	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>The Lancet</i> 2019 Vol. 394 Issue 10212 Pages 1929-1939.
Paz-Ares 2020	Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): updated results from the phase III CASPIAN study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2020 Vol. 38 Issue 15.
Paz-Ares 2021	Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al. LBA61 Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study. <i>Annals of oncology</i> 2021 Vol. 32 Pages S1338.

Paz-Ares 2022	Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO open 2022 Vol. 7 Issue 2 Pages 100408.
PRISMA	https://guides.lib.unc.edu/prisma/step-by-step [dostęp: 28.04.2025 r.]
Reck 2019	Reck M, Liu SV, Mansfield AS et al. IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) 1 carboplatin 1 etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Annals of oncology 2019 Vol. 30 Pages v710-v711
Reck 2020	Reck M, Liu SV, Mansfield AS et al. Impower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (Atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Oncology research and treatment 2020 Vol. 43 Pages 233.
Rozporządzenie MZ 2024	Rozporządzenie z dnia 24 października 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Song 2003	Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003; 325: 472-475
Spigel 2021	Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331☆. Ann Oncol. 2021;32(5):631-641
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 2023	Wang S, Li Y, Liu Z et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. Lung Cancer. 2023 Apr;178:47-56.
Yang 2024	Yang C, Xuan T, Gong Q et al. Efficacy and safety of novel immune checkpoint inhibitor-based combinations versus chemotherapy as first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. Thorac Cancer. 2024 May;15(15):1246-1262.
Zhu 2023	Zhu Y, Liu K, Zhu H et al. Comparative efficacy and safety of novel immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trial. Therapeutic advances in medical oncology 2023 Vol. 15 Pages 17588359231206147