

**AESTIMO**

# Analiza kliniczna

Aktualizacja analizy o publikację Mansfield 2020

## Tecentriq<sup>®</sup> (atezolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią

w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym

Kraków 2020



## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

Poniżej zamieszczono rozdziały, których treść została zaktualizowana o wyniki z publikacji *Mansfield 2020*.

## 5 Atezolizumab z karboplatyną i etopozydem vs karboplatyna i etopozyd – porównanie bezpośrednie

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, oceniające immunoterapię atezolizumabem (ATEZO) w połączeniu z chemioterapią (karboplatyna z etopozydem) w porównaniu chemioterapii w I linii leczenia dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym – próbę *IMpower133* opisaną w publikacji *Horn 2018* (główna publikacja) oraz *Mansfield 2020* (dodatkowa analiza bezpieczeństwa i analiza punktów końcowych ocenianych przez pacjenta), a także w abstraktach konferencyjnych *Califano 2018* (dane dotyczące punktów końcowych ocenianych przez pacjenta), *Mok 2018* (dodatkowa analiza bezpieczeństwa) i *Mansfield 2019* (dodatkowa analiza bezpieczeństwa). W opisie metodyki badania *IMpower133* korzystano także z protokołu, udostępnionego w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (*IMpower133 protocol*).

Badanie było wieloośrodkową podwójnie zaślepioną próbą fazy I (względem bezpieczeństwa) i następnie fazy III (względem skuteczności i bezpieczeństwa), w której pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących ATEZO lub placebo, w połączeniu z etopozydem i karboplatyną (ATEZO+KPE vs PBO+KPE). Pierwsza faza badania zakładała ocenę bezpieczeństwa pełnej dawki terapii w  $\geq 2$  dawkach na  $\geq 12$  pacjentach w każdej z grup. Po analizie uzyskanych danych badanie kontynuowano w fazie III. W publikacji skupiono się na wynikach badania z randomizacją III fazy, nie udostępniono wstępnych wyników z fazy pierwszej. Szczegóły odnośnie metodyki opisywanego badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Charakterystyka metodyki badania *IMpower133*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>IMpower133</i> , NCT02763579	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	13,9 mies. (mediana)*	tak	ITT: 201 vs 202 m <sub>1</sub> ITT <sup>§</sup> : brak danych na temat liczebności populacji m <sub>2</sub> ITT <sup>§</sup> :	Skuteczność: ITT (główne punkty końcowe, ocena odpowiedzi na leczenie), m <sub>1</sub> ITT i m <sub>2</sub> ITT (PROs) Bezpieczeństwo:	106 (21 krajów, w tym Polska)	<i>F. Hoffmann-La Roche/Genentech</i>

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
					124 vs 131 bezpieczeństwo: 198 vs 196 <sup>^</sup>	populacja bezpieczeń- stwa		

\* wstępną ocenę przeżycia całkowitego przeprowadzono po wystąpieniu 238 przypadków zgonów, wtedy przeprowadzono też główną analizę przeżycia wolnego od progresji choroby. Badanie rozpoczęto 6 czerwca 2016 roku, natomiast analiza przedstawiona w publikacji *Horn 2018* dotyczy odcięcia danych 24 kwietnia 2018 roku;

<sup>5</sup> m<sub>1</sub>ITT: populacja pacjentów z dostępnym początkowym wynikiem oceny według kwestionariuszy EORTC, pacjenci populacji m<sub>2</sub>ITT dodatkowo musieli mieć dostępny co najmniej jeden wynik po ocenie początkowej;

<sup>^</sup> populacja oceny bezpieczeństwa – 198 pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę atezolizumabu i 196 pacjentów, którzy otrzymali placebo do daty odcięcia danych (24.04.2018).

W badaniu przeprowadzono ocenę wyższości (*superiority*) ATEZO w połączeniu z chemioterapią w postaci etopozydu z karboplatiną nad etopozydem i karboplatiną podawanymi z placebo. W protokole wskazano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe – przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Dodatkowo oceniano również odpowiedź na leczenie, w tym częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *objective response rate*) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*), a także 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite roczne i dwuletnie, czas do pogorszenia objawowego (TTD – z ang. *time to deterioration*) według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, czas do pogorszenia objawowego według kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, bezpieczeństwo oraz odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko atezolizumabowi (ATAs, z ang. *Anti-Therapeutic Antibodies*). Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w dalszej części raportu, w rozdziałach prezentujących wyniki dla tych punktów końcowych.

Ocenę jakości badania *IMpower133* wykonano zarówno przy pomocy skali Jadad, jak również przy pomocy narzędzia *risk of bias Cochrane Collaboration*. Szczegółowy wynik oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2. Wynik oceny jakości badania *IMpower133* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>IMpower133</i>	tak	randomizacja blokowa z permutacją 1:1 ze stratyfikacją względem płci, stanu sprawności w skali ECOG (0/1) i obecności przerzutów do mózgu (obecność/brak) wykonana przy pomocy interaktywnego	podwójne	badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni: pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe, sponsor badania, niez zaślepieni: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium, członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia), placebo podawane w infuzji dożylniej	tak

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
		systemu (IxRS)		analogicznie do atezolizumabu	

Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Ocena ryzyka <sup>&amp;</sup> błędu systematycznego i uzasadnienie	
<b>Procedura randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	Randomizacja w stosunku 1:1, blokowa z permutacją, ze stratyfikacją względem płci, statusu sprawności w skali ECOG (0/1) i obecności przerzutów do mózgu (obecność/brak).
<b>Utajenie randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	Randomizacja z użyciem centralnego, interaktywnego systemu głosowego/internetowego (IxRS), obsługiwanego przez zewnętrznego dostawcę.
<b>Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego</b> ( <i>performance bias</i> )	<p>Obiektywne<sup>&amp;</sup> oraz nieobiektywne<sup>^</sup> punkty końcowe<sup>&amp;</sup></p> <p>Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepieni: pacjenci, personel medyczny włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe, sponsor badania, niezślepieni: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium, członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia), placebo podawane w infuzji dożylnie analogicznie do atezolizumabu. Prawdopodobieństwo złamania zaślepienia oceniono na niskie - zostało to przewidziane tylko w wypadku ściśle określonych sytuacji związanych z działaniami niepożądanymi i bezpieczeństwem pacjenta.</p> <p>Personel laboratorium wykonujący badania farmakokinetyczne i stężeń leków nie był zaślepiony ze względu na to, że według autorów badanie stężenia atezolizumabu w grupie kontrolnej nie jest konieczne do utrzymania właściwego przebiegu i interpretacji wyników badania (mogły być badane w oddzielnym zleceniu). Próbkę były pobierane od chorych z obu grup, by utrzymać ich zaślepienie, zatem personel laboratorium musiał wiedzieć, które próbki przeznaczone są do analizy. Autorzy nie odnoszą się do wpływu braku zaślepienia na interpretację wyniku i możliwość błędu, jednak ze względu na wysoką obiektywność badań laboratoryjnych prawdopodobieństwo takiego błędu oceniono na niskie.</p> <p>Podobnie uznano, że niezślepienie osoby z firmy obsługującej IxRS także z dużym prawdopodobieństwem nie wprowadzało ryzyka błędu w przebiegu badania i interpretacji wyników. Było to zewnętrzne i niezależne koordynujące centrum statystyczne odpowiedzialne za weryfikację randomizacji pacjentów i przydzielonych im zestawów. Nie uczestniczyło ono bezpośrednio w randomizacji, gdyż była ona przeprowadzona za pomocą systemu automatycznego.</p>
<b>Zaślepienie oceny wyników</b> ( <i>detection bias</i> )	<p>Obiektywne oraz nieobiektywne punkty końcowe</p> <p>Zaślepienie poszczególnych osób związanych z badaniem opisano powyżej. W przypadku obiektywnych punktów końcowych zaślepienie nie ma wpływu na ryzyko błędu. Większość osób oceniających nieobiektywne punkty końcowe (np. interpretacja badań obrazowych) były zaślepienie (niezaślepieni – opisano niżej), co minimalizowało ryzyko <i>detection bias</i>.</p> <p>Wpływ braku zaślepienia personelu laboratorium i niezależnej osoby z firmy obsługującej IxRS na interpretację wyników opisano powyżej.</p> <p>Powołana komisja oceniająca bezpieczeństwo działała według z góry ustalonych wytycznych, oceniała dane podczas I fazy dotyczącej bezpieczeństwa i potem co około 6 miesięcy. Dane dla niej były przygotowywane przez zewnętrzne niezależne centrum koordynujące dane (iDCC – z ang. <i>Independent Data Coordinating Center</i>). Komisja wydawała rekomendacje dotyczące wprowadzenia ewentualnych zmian w protokole badania bądź jego całkowitej terminacji. Członkowie komisji nie byli związani ze sponsorem badania. Przez to ryzyko błędu związanego z niezślepieniem komisji oceniono na niskie.</p>
<b>Niekompletność wyników</b>	Przeptyw chorych został opisany, utrata pacjentów (poza przypadkami śmiertel-

Ocena ryzyka <sup>&amp;</sup> błędu systematycznego i uzasadnienie	
<b>(attrition bias)</b>	<p>nymi wyniosła 23*/201 (11,4%*) w grupie interwencyjnej i 10*/202 (5,0%*) w grupie kontrolnej. Powody utraty pacjentów zostały opisane. Przeprowadzono analizę zgodną z regułą ITT.</p> <p>Więcej chorych wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu w grupie interwencyjnej, lecz ogółem był to niewielki procent (9,0%* vs 4,5%*). Tylko w grupie ATEZO+KPE obecni byli pacjenci, którzy zostali wycofani z badania przez lekarza prowadzącego (2/201 = 1,0%*).</p> <p>W grupie interwencyjnej utracono z obserwacji 3 (1,5%*), a w grupie kontrolnej 1 (0,5%*) pacjenta.</p> <p>W obu grupach opisano duży odsetek przypadków śmiertelnych – 101/201 (50,2%*) w grupie interwencyjnej i 132/202 (65,3%*) w grupie kontrolnej – co wynika z agresywności badanej choroby.</p>
<b>Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)</b>	<p>Protokół dostępny – pierwszorzędowe punkty końcowe opisujące przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby zostały opisane. W publikacji brak oceny części wyników opisanych w protokole: stężeń leków i przeciwciał w surowicy/osoczu pacjenta i niektórych eksploracyjnych punktów końcowych. Badanie jest w toku, z tego względu ryzyko błędu określono jako niejasne.</p>
<b>Inne czynniki (other bias)</b>	<p>Nie wykryto dodatkowych czynników zwiększających ryzyko błędu systematycznego.</p>

<sup>&</sup> kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko niejasne, kolor czerwony – ryzyko wysokie;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

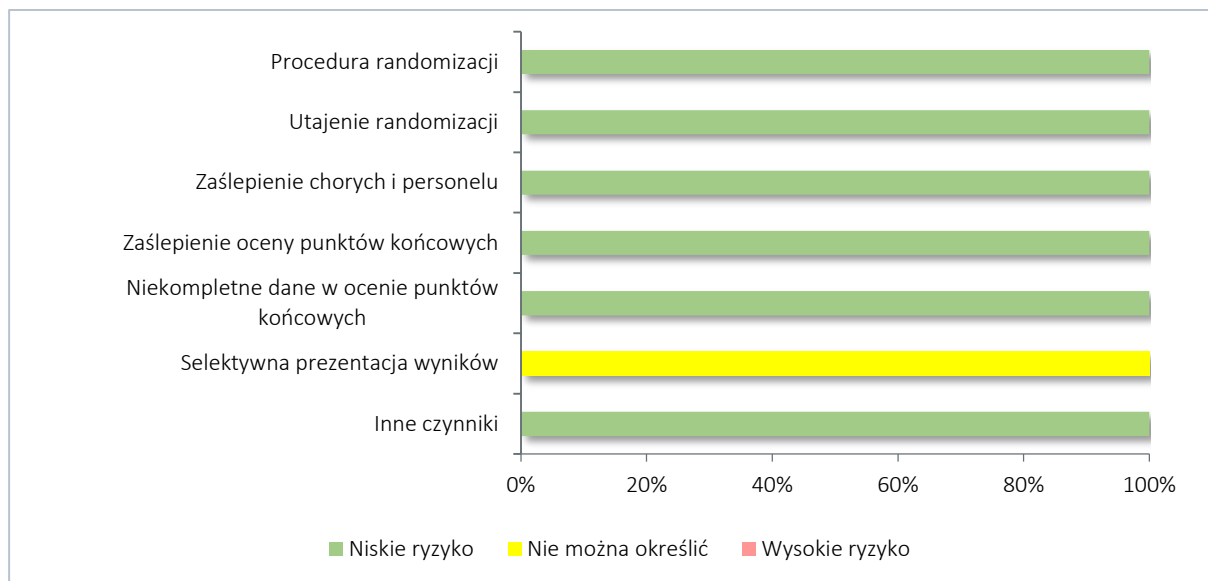
<sup>&</sup> obiektywne punkty końcowe: przeżycie ogólne, odsetek chorych z rocznym i dwuletnim przeżyciem, badania laboratoryjne;

<sup>^</sup> nieobiektywne punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (progresję i odpowiedź na leczenie badacze oceniali tylko lokalnie, zostały zastosowane kryteria RECIST v1.1), czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetek chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach i po roku, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (analizowane przez niezależną komisję) – zakwalifikowane jako nieobiektywne ze względu na potencjalną możliwość zgłaszania zdarzeń niepożądanych przez samych pacjentów, analiza jakości życia według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13.

Ogółem próba *IMpower133* była badaniem wysokiej jakości, uzyskała 5 punktów w skali Jadad na 5 możliwych – podane były szczegółowe dane zarówno dla procesu randomizacji jak i zaślepienia zaangażowanych osób, a także opisano utratę pacjentów z badania. Badanie obejmowało pacjentów ze 106 ośrodków rozmieszczonych w 21 krajach (w tym 2 w Polsce). Próba była sponsorowana przez *F. Hoffmann-La Roche/Genentech*.

W badaniu poprawnie przeprowadzono i opisano proces randomizacji, użyto metody blokowej z permutacją w blokach i ze stratyfikacją pod względem płci, wyniku w skali sprawności ECOG (0 lub 1) oraz obecności przerzutów w mózgu (tak lub nie). W realizacji procedury randomizacji użyto centralnego systemu IxRS, co minimalizuje ryzyko błędu podczas alokacji pacjentów do poszczególnych interwencji. Badanie *IMpower133* było podwójnie zaślepienie – o przydzieleniu do konkretnej grupy nie wiedzieli pacjenci, personel medyczny (włącznie z osobą oceniającą punkty końcowe) oraz sponsor badania (do momentu analizy głównej przeżycia wolnego od progresji choroby, przeprowadzonej w ramach ocenianej publikacji *Horn 2018*). Szczegółowo opisano warunki złamania zaślepienia: możliwe było ono w razie stwierdzenia ciężkiej i niespodziewanej toksyczności związanej z przyjmowanym w ramach badania lekiem, jeśli wiedza o alokacji pacjenta miała wpływ na dalsze leczenie danego zdarzenia niepożądanego. W takim przypadku informacji o przydziale chorego do danej interwencji mogły zażądać

także lokalne organy opieki zdrowotnej. Sponsor dowiadywał się o przydziale poszczególnych pacjentów podczas głównej analizy przeżycia wolnego od progresji choroby. Niezaślepieni przez cały okres badania pozostawali: niezależna osoba z firmy obsługującej IxRS, personel laboratorium badający stężenia leków w surowicy i osoczu pacjenta oraz członkowie niezależnej komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia. Ze względu na obiektywność badań laboratoryjnych przeprowadzanych przez personel, niezależność komisji oceniającej bezpieczeństwo leczenia oraz brak bezpośredniego uczestnictwa osoby z firmy obsługującej IxRS w randomizacji pacjentów uznano, że nie wprowadziło to znacznego ryzyka popełnienia błędu. Ocena progresji choroby i odpowiedzi na leczenie była przeprowadzona za pomocą narzędzia RECIST v1.1, które może być podatne na subiektywność oceny przez lokalnych badaczy, lecz zaślepienie osób oceniających minimalizowało ryzyko błędu systematycznego. Placebo było podawane w tej samej postaci (infuzja dożylna) oraz zgodnie z tym samym schematem, co atezolizumab. Z tego powodu sumarycznie oceniono ryzyko błędu systematycznego związanego z zaślepieniem pacjentów i personelu medycznego oraz z zaślepieniem oceny wyników na niskie dla wszystkich badanych punktów końcowych. Przepływ chorych w badaniu został przedstawiony na wykresie, podano liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z powodami. Jako przyczyna w obu grupach zdecydowanie przeważał zgon pacjenta, co jest zgodne z typowym przebiegiem drobnokomórkowego raka płuca. Niewielu pacjentów było utraconych z obserwacji (3/201 [1,5%] w grupie atezolizumabu i 1/202 [0,5%] w grupie kontrolnej,  $p = 0,3374$ ) oraz tych, którzy byli wycofani z badania przez lekarza prowadzącego (2 [1,0%], tylko w grupie atezolizumabu,  $p = 0,2964$ ). Odsetek pacjentów, którzy na własne życzenie zostali wycofani z badania był liczbowo wyższy w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE (18/201 [9,0%] w grupie interwencyjnej i 9/202 [4,5%] w kontrolnej), jednak różnica ta nie była znamienna statystycznie ( $p = 0,0778$ ). Ponadto dostępne dane pacjentów wycofanych były włączone do dalszych analiz: w badaniu zastosowano metodę analizy ITT w całej populacji, która była poddana randomizacji. Z tego powodu ryzyko błędu systematycznego związane z niekompletnością wyników uznano za niskie. Ryzyko błędu związane z selektywną prezentacją wyników nie jest oczywiste, gdyż część wyników opisanych w protokole nie została przedstawiona w ocenianej publikacji, mianowicie analizy laboratoryjne i niektóre eksploracyjne punkty końcowe. Nie zostało też wspomniane, czy będą one opisane w dalszych artykułach. Niemniej wszystkie wyniki klinicznie istotne, zdefiniowane w ramach PICOS niniejszej analizy klinicznej zostały opublikowane. Badanie *IMpower133* jest nadal w toku, w związku z tym ryzyko *reporting bias* uznano za nieokreślone. W badaniu nie wykryto innych czynników, które mogłyby zwiększyć ryzyko błędu systematycznego (domena *other bias*). Na wykresie poniżej podsumowano wyniki oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*.

Wykres 1 Podsumowanie oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*, badanie *IMpower133*.

Z uwagi na charakter badania (próba w populacji chorych z nowotworem), okres obserwacji dla głównych punktów końcowych (przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby) nie był z góry określony, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń (w publikacji *Horn 2018* mediana okresu obserwacji wynosiła 13,9 miesiąca). W badaniu przyjęto poziom istotności  $\alpha = 0,05$ , z czego 0,045 przydzielono do analizy OS, a 0,005 do analizy PFS, gdyż oba te punkty końcowe były określone jako główne. Dodatkowo, jeśli analiza główna PFS byłaby istotna statystycznie, wtedy dwustronny poziom istotności alfa z tego punktu końcowego (0,005) zostałby przydzielony do analizy przeżycia całkowitego – wtedy obliczane już z zsumowanym poziomem istotności 0,05 (procedura grupowo-sekwencyjna Holma, z ang. *group sequential Holm procedure*). To samo następowaloby, jeśli analiza OS (*interim* lub główna) charakteryzowałaby się istotnością statystyczną – jej dwustronny poziom istotności  $\alpha = 0,045$  byłby przydzielony do analizy PFS. Wymagana liczebność próby była szacowana w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego. Obliczono, że 306 zdarzenia śmiertelne w całej populacji poddanej randomizacji pozwolą z mocą statystyczną 91%, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,045 wykazać zmniejszenie ryzyka zgonu przy użyciu atezolizumabu z etopozydem i karboplatiną w porównaniu do etopozydu i karboplatyny z placebo o 32% (HR = 0,68) przy użyciu testu *log-rank*. Zaplanowano jedną analizę *interim* przeżycia całkowitego po 238 zdarzeniach śmiertelnych (dane odcięto po osiągnięciu wymaganej liczby zdarzeń – 24 kwietnia 2018) przy dwustronnym  $\alpha = 0,0193$  jako kryterium przerwania badania (z ang. *stopping boundary*) – obliczonym na podstawie granicy O’Brien-Fleminga przybliżonej funkcją rozdziału alfa Lana-DeMetsa (z ang. *alpha spending function*). Analiza główna przeżycia wolnego od progresji choroby była przeprowadzona jednocześnie z analizą *interim* przeżycia całkowitego – oszacowano, że do tego czasu nastąpi 295 zda-



rzeń, które zapewnią 99% mocy statystycznej badania do wykrycia HR = 0,55 (z ang. *hazard ratio*) przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,005. Dla tego punktu końcowego nie była zaplanowana analiza *interim*.

Do analizy pierwotnej użyto testu *log-rank*, stratyfikowanego względem płci i statusu sprawności w skali ECOG (0 lub 1) (zgodnie z założeniami w protokole obecność przerzutów do mózgu nie była uwzględniana w stratyfikacji przez zbyt małą liczbę zdarzeń). Do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany czasu od randomizacji do zgonu i czasu od randomizacji do progresji choroby lub zgonu użyto metody Kaplana-Meiera. Do obliczenia przedziałów ufności użyto metody Brookmeyera i Crowley'a. Takich samych metod użyto do analizy czasu odpowiedzi na leczenie. HR (z ang. *hazard ratio*) i 95-procentowe przedziały ufności obliczono z użyciem stratyfikowanego modelu regresji Coxa (stratyfikacja pod względem tych samych czynników, co przy teście *log-rank*).

Dla obliczenia odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie obserwowano pacjenta do częściowej bądź całkowitej odpowiedzi na leczenie, którakolwiek wystąpiłaby pierwsza. Przy ocenie długości odpowiedzi na leczenie dane gromadzono od pierwszego wystąpienia częściowej bądź całkowitej odpowiedzi na leczenie (cokolwiek wystąpiło pierwsze) do progresji choroby lub śmierci (zależnie, która była pierwsza). Odsetek chorych bez progresji choroby i zgonu analizowano po 6 miesiącach i roku, a po roku i po 2 latach odsetek chorych z odpowiednio długim przeżyciem.

Ocenę pogorszenia objawowego (TTD, z ang. *time to deterioration*) na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ C30 i EORTC QLQ LC13 prowadzono do pogorszenia w odniesieniu do każdej podskali dla danego objawu. Zdarzenia niepożądane oceniano do 90 dni po zakończeniu terapii.

Badanie rozpoczęto 6 czerwca 2016 roku i do 31 maja 2017 roku poddano randomizacji 403 chorych (201 włączono do grupy ATEZO+KPE i 202 do grupy kontrolnej), spośród których do daty odcięcia danych (24 kwietnia 2018 roku) przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 394 pacjentów (198 otrzymało ATEZO, a 196 otrzymało placebo) – stanowili oni populację bezpieczeństwa, w której analizowano zdarzenia niepożądane. Tak więc w publikacji *Horn 2018* oceniano pacjentów w 2 różnych populacjach: ITT (201 vs 202 chorych), w której analizowano dane dotyczące przeżycia, progresji choroby i odpowiedzi na leczenie oraz w populacji bezpieczeństwa. Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Califano 2018* oceniano punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) w zmodyfikowanych populacjach ITT – ocenę czasu do pogorszenia objawowego przeprowadzono u chorych z dostępnym wynikiem oceny wyjściowej ( $m_1$ ITT, brak danych na temat liczebności populacji), a w ocenie zmiany od war-

tości wyjściowej w PROs wymagano również co najmniej jednego wyniku oceny po wyjściowej ( $m_2$ ITT, 124 vs 131 chorych).

Przeptyw chorych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przeptyw chorych w badaniu *IMpower133*.

Etap badania	ATEZO+KPE	PBO+KPE
Randomizacja	ITT: 201 Bezpieczeństwo: 198	ITT: 202 Bezpieczeństwo: 196
Przerwanie leczenia	124 (61,7%*)	142 (70,3%*)
• Zgon	101 (81,5%*)	132 (93,0%*)
• Inne niż zgon	23* (18,5%*)	10* (7,0%*)
o Utrata z obserwacji	3 (2,4%*)	1 (0,7%*)
o Wycofani z badania przez lekarza prowadzącego	2 (1,6%*)	nd.
o Wycofanie zgody na udział w badaniu	18 (14,5%*)	9 (6,3%*)
Ukończenie leczenia <sup>^</sup>	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)
W trakcie leczenia <sup>^</sup>	77* (38,3%*)	60* (29,7%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane w publikacji *Horn 2018* są podane na etapie analizy *interim* przeżycia całkowitego.

Ogółem, w momencie odcięcia danych dla wstępnej analizy przeżycia, leczenie kontynuowało 77 (38,3%) pacjentów z grupy ATEZO+KPE i 60 (29,7%) z grupy PBO+KPE ( $p = 0,0701$ ), natomiast 124 (61,7%) oraz 142 (70,3%) chorych odpowiednio z tych grup przerwało leczenie. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był zgon – odpowiadający za 101 (81,55%) i 132 (93%) przypadków zaprzestania terapii odpowiednio w grupie ATEZO+KPE i w grupie PBO+KPE. W dalszej kolejności przyczyną przerwania leczenia było wycofanie zgody na udział w badaniu – 18 (14,5%) przypadków niekontynuowania terapii w grupie ATEZO+KPE i 9 (6,3%) w grupie kontrolnej. W okresie badania pewną część chorych utracono z obserwacji (3 [2,4%] w grupie interwencji vs 1 [0,7%] w grupie chemioterapii z placebo). W 2 (1,6%) przypadkach z grupy ATEZO+KPE leczenie przerwano przez zalecenie lekarza prowadzącego, wykluczenia z tej przyczyny nie zarejestrowano w grupie przyjmującej etopozyd i karboplatynę z placebo.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *IMpower133* jako równorzędne główne punkty końcowe oceniano przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, zdefiniowane odpowiednio jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz jako czas od randomizacji do progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1 lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oprócz nich oceniano również odpowiedź na leczenie, posługując się odsetkiem chorych, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź, a także przeciętną długością tej odpowiedzi. Skuteczność kliniczną badano również oceniając odsetki z przeżyciem rocznym i dwuletnim oraz odsetki chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach i po roku. Oceniano też bezpieczeństwo terapii na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poddano ocenie także czas do pogorszenia objawowego stanu chorego na podstawie kwestionariuszy EORTC (z ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*).

Autorzy w protokole wyszczególniają też eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia (z ang. *exploratory efficacy outcome measures*): PFS, obiektywna odpowiedź na leczenie i jej długość oceniane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST, status biomarkerów związanych z białkiem PD-L1, układem immunologicznym, rakiem drobnokomórkowym płuca i innych związanych ze stadium choroby i/lub odpowiedzią na atezolizumab, wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (z ang. *utility scores*) z formularza EQ-5D-5L, zmiana od wartości wyjściowych punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów (PRO, z ang. *patient-reported outcomes*) w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia, objawów związanych z rakiem płuca, funkcjonowaniem fizycznym i stanem zdrowia ocenianych w formularzach EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13, zmiany w poziomie i typie obwodowych i specyficznych dla nowotworu populacji limfocytów T podczas i po fazie indukcyjnej terapii i ich związek ze skutecznością leczenia i wynikami analizy bezpieczeństwa.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane pochodzące z publikacji pełnotekstowej *Horn 2018* oraz doniesień konferencyjnych *Califano 2018* i *Mansfield 2019*.

Definicje poszczególnych punktów końcowych włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Definicje punktów końcowych w badaniu *IMpower133*.

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
<b>Główne punkty końcowe</b>		
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby [PFS]</b>	Czas od randomizacji do progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1 lub do zgonu, cokolwiek	ITT (201 vs 202)

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
(z ang. <i>progression-free survival</i> )	wystąpiło jako pierwsze.	(Horn 2018) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji oraz wyjściowych charakterystyk (Horn 2018)
<b>Przeżycie całkowite [OS]</b> (z ang. <i>overall survival</i> )	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.	ITT (201 vs 202) (Horn 2018) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji oraz wyjściowych charakterystyk (Horn 2018)
<b>Dodatkowe punkty końcowe</b>		
<b>Częstość uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi^ na leczenie (ORR)</b> (z ang. <i>objective response</i> )	Odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (CR, z ang. <i>complete response</i> ) lub odpowiedzią częściową (PR, z ang. <i>partial response</i> ) (którakolwiek wystąpi pierwsza), ocenionymi przy użyciu kryteriów RECIST v1.1.	ITT (201 vs 202) (Horn 2018)
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie [DOR]</b> (z ang. <i>duration of response</i> )	Czas od pierwszej zarejestrowanej odpowiedzi częściowej lub całkowitej (którakolwiek wystąpiła jako pierwsza) do progresji choroby lub zgonu, cokolwiek wystąpiło pierwsze.	populacja chorych z odpowiedzią na leczenie (121 vs 130) (Horn 2018)
<b>Półroczne oraz roczne przeżycie wolne od progresji choroby</b>	Odsetek chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu odpowiednio po 6 i 12 miesiącach.	ITT (201 vs 202) (Horn 2018)
<b>Roczne oraz dwuletnie przeżycie całkowite</b>	Odsetek chorych przeżywających odpowiednio rok i dwa lata.	ITT (201 vs 202) (Horn 2018)
<b>Czas do pogorszenia objawowego [TTD]</b> (z ang. <i>time to deterioration</i> )	Ocena na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ C30 i LC13. Za pogorszenie uznawano $\geq 10$ -punktową zmianę (w skali transformowanej do zakresu od 0 do 100 punktów) od wartości wyjściowej w jednej spośród podskal dla poszczególnych objawów: kaszlu, duszności (osobno i w podskali wieloczynnikowej), bólu w klatce piersiowej, bólu kończyny górnej – którykolwiek wystąpił jako pierwszy. Pogorszenie musiało utrzymywać się podczas 2 kolejnych ocen lub musiał nastąpić zgon w ciągu 3 tygodni od ostatniej oceny.	m <sub>1</sub> ITT (brak danych na temat liczebności populacji) (Califano 2018)
<b>Bezpieczeństwo</b>	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.	populacja bezpieczeństwa (198 vs 196) (Horn 2018, Mansfield 2019)
<b>Eksploracyjne punkty końcowe</b>		
<b>Zmiana od wartości wyjściowych w punktach końcowych zgłaszanych przez pacjentów</b>	Zmiana od wartości wyjściowych punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia, objawów związanych z rakiem płuca, funkcjonowaniem fizycznym i stanem zdrowia ocenianych w formularzach EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13	m <sub>2</sub> ITT (124 vs 131) (Califano 2018)

<sup>^</sup> według protokołu badania potwierdzenie odpowiedzi nie było wymagane, ale w publikacjach przedstawiono wyniki dla odpowiedzi potwierdzonych.

#### 5.4.4 Jakość życia – ocena wyników leczenia z perspektywy pacjenta (PROs)

W badaniu *IMpower133* oceniano również wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta na pacjenta, analizując czas do pogorszenia objawowego (TTD), a w ramach analizy eksploracyjnej także zmiana od wartości wyjściowej w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem, objawów związanych z rakiem płuca, funkcjonowania fizycznego i stanu zdrowia ocenianych w formularzach EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Analizy były przeprowadzone u pacjentów z dostępnym wyjściowym wynikiem oceny, a w przypadku oceny zmian od wartości wyjściowych musiał być też obecny wynik co najmniej jednej oceny w okresie obserwacji.

Dane dotyczące czasu od randomizacji do pogorszenia objawowego w zakresie objawów związanych z rakiem płuca oraz tych związanych ze stosowanym leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej. Objawowe pogorszenie zostało zdefiniowane jako odnotowanie zmiany wyniku punktowego danej skali QLQ  $\geq 10$  punktów w stosunku do wyniku wyjściowego, utrzymującej się przynajmniej w 2 kolejnych pomiarach (lub pogorszenia o  $\geq 10$  punktów, po którym nastąpił gon w ciągu 3 tygodni od stwierdzenia tego wyniku).

Tabela 6. Czas do pogorszenia objawowego; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Mansfield 2020*)

Objaw	ATEZO+KPE		PBO+KPE		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI)	N	mediana (95% CI)	
<b>Objawy związane z rakiem płuca, czas do pogorszenia objawowego [miesiące]</b>					
Kaszel	201	20,3 (NO)	202	NO (16,6; NO)	0,967 (0,596; 1,570) p = 0,8928
Ból w klatce piersiowej	201	NO (NO)	202	NO (11,3; NO)	0,860 (0,563; 1,312) p = 0,4828
Duszność	201	NO (10,4; NO)	202	5,8 (4,0; 9,2)	<b>0,628 (0,450; 0,877)</b> <b>p = 0,0058<sup>^</sup></b>
Ból kończyny górnej/barku	201	NO (10,1; NO)	202	NO (11,1; NO)	0,897 (0,601; 1,337) p = 0,5930
<b>Objawy związane z leczeniem, czas do pogorszenia objawowego [miesiące]</b>					
Neuropatia obwodowa	201	NO (12,0; NO)	202	11,3 (10,9; NO)	0,911 (0,601; 1,380) p = 0,6597
Ból w jamie ustnej	201	NO (NO)	202	NO (NO)	1,131 (0,676; 1,891) p = 0,6384
Łysienie	201	1,7 (1,6; 1,8)	202	1,6 (1,6; 1,9)	1,140 (0,836; 1,456) p = 0,3074
Zaburzenia połykania (z ang.	201	NO (NO)	202	NO (16,6; NO)	<b>0,517 (0,287; 0,929)</b>

Objaw	ATEZO+KPE		PBO+KPE		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI)	N	mediana (95% CI)	
dysphagia)					p = 0,0249

NO - nie osiągnięto

^ w doniesieniu konferencyjnym *Califano 2018* podano dla duszności inny wynik analizy: HR = 0,75 (0,55; 1,02).

Ogółem, w większości przypadków czas do istotnego pogorszenia poszczególnych objawów nie różnił się istotnie pomiędzy grupą atezolizumabu, a grupą placebo. Atezolizumab zmniejszał jednak istotnie ryzyko pogorszenia objawu duszności w danym czasie, HR = 0,628 (95% CI: 0,450; 0,877), p = 0,0058, a także ryzyko pogorszenia objawu zaburzenia połykania, HR = 0,517 (95% CI: 0,287; 0,929), p = 0,0249.

Ogółem, 175 (87%) chorych w grupie atezolizumabu oraz 179 (89%) wypełniło wyjściowo kwestionariusz QLQ-C30, oraz odpowiednio 176 (88%) oraz 168 (83%) kwestionariusz QLQ-LC13. Odsetek pacjentów wypełniających arkusze utrzymywała się na wysokim poziomie (> 80%) do 24 tygodnia badania w ramieniu placebo, oraz do 36 tygodnia w ramieniu atezolizumabu. Po 54 tygodniach, 34 (8%) chorych wciąż otrzymywało leczenie i było poddanych ocenie jakości życia.

Ogółem, zmiany wyniku oceny objawów związanych z leczeniem, takich jak biegunka, zaburzenia połykania, ból w jamie ustnej, neuropatia obwodowa, nudności/wymioty czy bezsenność były porównywalne w obu analizowanych ramionach w większości wizyt w ciągu 54 tygodni leczenia. Dodatkowo, obserwowano trend w poprawie objawów takich jak nudności/wymioty, zmęczenie, zaburzenia połykania bezsenności oraz utraty apetytu, w obu analizowanych ramionach. W ramieniu placebo pacjenci zgłaszali większą poprawę objawów zaparcia po 12 tygodniu terapii, natomiast podobną poprawę objawów utraty apetytu obserwowano w obu ramionach aż do 33 tygodnia, po którym poprawa w grupie placebo stawała się wyraźniejsza. Z kolei chorzy w grupie atezolizumabu zgłaszali poprawę objawów zmęczenia na każdej z wizyt w ciągu 54 tygodni terapii, podczas gdy chorzy z grupy placebo raportowali poprawę objawów zmęczenia na większości (13/18) wizyt w trakcie 54 tygodni terapii. W przypadku obu ramion, pacjenci doświadczyli klinicznie istotnego pogorszenia objawu łysienia po rozpoczęciu terapii – wynik oceny tego objawu powrócił jednak do wartości wyjściowych po 9 miesiącach. Zaznaczono, że wyniki oceny jakości życia w ciągu pierwszych 24 tygodni terapii (w przybliżeniu odpowiadających medianie PFS w grupie atezolizumabu) wskazywały podobny trend, co wyniki z całego 54-tygodniowego okresu leczenia.

Wczesna poprawa funkcjonowania fizycznego była w zasadzie utrzymana w obu ramionach przez cały 54-tygodniowy okres leczenia. Podobnie, nie stwierdzono różnic w poprawie/utrzymaniu się wyniku oceny pozostałych skal oceniających funkcjonowanie (pełnienie ról, poznawcze, emocjonalne, społeczne). Ogółem, pacjenci w ramieniu atezolizumabu osiągnęli istotną poprawę ogólnej jakości życia,

która utrzymywała się w większości wizyt w ciągu 54-tygodniowego okresu leczenia, podczas gdy początkowa poprawa ogólnej jakości życia w grupie kontrolnej (w większości przypadków, zmiana < 10 punktów) ulegała zmniejszeniu po 21 tygodniu badania.

Dodatkowe dane dotyczące wyników dotyczących punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Califano 2018* i zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Califano 2018*)

Punkt końcowy	ATEZO+KPE		PBO+KPE		HR (95% CI)
	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	N	zmiana punktowa od wartości wyjściowej	
<b>Zmiana<sup>§</sup> od wartości wyjściowej po 12 tygodniach (objawy związane z rakiem płuca)</b>					
Ból kończyny górnej lub barku	124 <sup>^</sup>	-7,0	131 <sup>^</sup>	-2,5	-
Ból w klatce piersiowej	124 <sup>^</sup>	-7,8	131 <sup>^</sup>	-4,1	-
Kaszel	124 <sup>^</sup>	-14,8	131 <sup>^</sup>	-15,5	-
Duszność	124 <sup>^</sup>	-6,5	131 <sup>^</sup>	-2,3	-

<sup>§</sup> wartość ujemna oznacza poprawę w zakresie danego objawu;

<sup>^</sup> populacja wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z dostępnym wyjściowym wynikiem oceny i co najmniej jednym wynikiem po ocenie wyjściowej.

Zmiany wyników w zakresie objawów związanych z rakiem płuca były liczbowo większe w przypadku stosowania atezolizumabu z karboplatiną i etopozydem w porównaniu do karboplatyny i etopozydu z placebo (przy wynikach zbliżonych w odniesieniu do kaszlu). Autorzy podają, że czas do pogorszenia objawowego w odniesieniu do duszności wskazywał na wyższość ATEZO+KPE w porównaniu do PBO+KPE, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie (HR = 0,75 [95% CI: 0,55; 1,02]).

Część wyników była podana jedynie w formie opisowej. Autorzy podają, że więcej pacjentów z grupy ATEZO+KPE niż z grupy PBO+KPE zgłaszało zmniejszenie objawów związanych z rakiem płuca po 12 tygodniach terapii. Podano również, że poprawa funkcjonowania fizycznego od stanu wyjściowego u pacjentów w grupie ATEZO+KPE utrzymywała się do 51 tygodnia terapii, a klinicznie istotna poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się przez większość wizyt kontrolnych do 54 tygodnia. Zmiany w objawach związanych z leczeniem (biegunka, nudności/wymioty) były podobne w obu grupach.

## 5.5 Bezpieczeństwo

### 5.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *IMpower133* przedstawiono informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) ogółem. Oceniony został ich stopień nasilenia według NCI CTCAE v4.0 (z ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Wyniki przedstawiono w podziale na zdarzenia ogólnie, zdarzenia w stopniu 1-2, 3-4 i 5 i zdarzenia niepożądane ciężkie (*serious*) dla AEs wszystkich i dla tych związanych z leczeniem. Zdarzenie niepożądane ciężkie (*serious*) zdefiniowane było jako zdarzenie niepożądane spełniające którekolwiek z kryteriów:

- było zdarzeniem śmiertelnym;
- stanowiło zagrożenie życia pacjenta w ocenie badacza (nie uwzględniało to zdarzeń niepożądanych, które mogłyby prowadzić do zgonu, gdyby wystąpiły w wyższym stopniu nasilenia lub gdyby nie były leczone);
- przedłużyło hospitalizację pacjenta lub spowodowało potrzebę hospitalizacji;
- spowodowało trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu chorego;
- było wrodzoną anomalią lub wadą płodu u dziecka matki eksponowanej na badaną terapię;
- było poważnym zdarzeniem medycznym w ocenie badacza (np. było zagrożeniem dla pacjenta lub mogło wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej, by zapobiec stanom wymienionym powyżej).

Oddzielnie podano też informacje na temat AEs prowadzących do przerwania jakiegokolwiek leczenia i do zaprzestania podawania karboplatyny oraz etopozydu. Częstość zdarzeń niepożądanych oceniano w populacji bezpieczeństwa – u pacjentów, którym podano przynajmniej jedną dawkę leku z danej grupy (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 198 vs 196). Wielokrotne wystąpienia tego samego zdarzenia niepożądanego u danego pacjenta były liczone jako jedno o najwyższym zarejestrowanym stopniu nasilenia. Dane ogólne dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zdarzenia niepożądane ogółem, ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (Horn 2018).

Porównanie	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Całkowita liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi</b>				
Ogółem	198/198 (100,0%)	189/196 (96,4%)	<b>1,04 (1,01; 1,07)</b> p = 0,0130	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> NNH = 28 (16; 124) p = 0,0112



Porównanie	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Stopień $\geq 3$ *	137/198 (69,2%)	136/196 (69,4%)	1,00 (0,87; 1,14) p = 0,9664	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9664
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem<sup>^</sup></b>				
Ogółem	188/198 (94,9%)	181/196 (92,3%)	1,03 (0,98; 1,08) p = 0,2905	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2891
Stopień $\geq 3$ *	115/198 (58,1%)	113/196 (57,7%)	1,01 (0,85; 1,19) p = 0,9315	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9315
<b>Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane</b>				
Ogółem	74/198 (37,4%)	68/196 (34,7%)	1,08 (0,83; 1,40) p = 0,5799	0,03 (-0,07; 0,12) p = 0,5794
Związane z leczeniem <sup>^</sup>	45/198 (22,7%)	37/196 (18,9%)	1,20 (0,82; 1,77) p = 0,3479	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3459
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia danym lekiem</b>				
Ogółem <sup>^</sup>	22/198 (11,1%)	6/196 (3,1%)	<b>3,63 (1,50; 8,76)</b> <b>p = 0,0041</b>	<b>0,08 (0,03; 0,13)</b> <b>NNH = 13 (8; 33)</b> <b>p = 0,0016</b>
Karboplatyna	5/198 (2,5%)	1/196 (0,5%)	4,95 (0,58; 41,98) p = 0,1426	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1002
Etopozyd	8/198 (4,0%)	2/196 (1,0%)	3,96 (0,85; 18,41) p = 0,0793	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0548

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w odniesieniu do dowolnego składnika terapii.

Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wysoka. W grupie leczonej atezolizumabem w połączeniu z chemioterapią odsetki te były znamienne, o 4% większe niż w grupie leczonej analogiczną chemioterapią z placebo: 100% vs 96,4%, RR: 1,04 (95% CI: 1,01; 1,07), p = 0,0130; NNH = 28 (95% CI: 16; 124). Odsetki były podobne, gdy wzięto pod uwagę jedynie zdarzenia o stopniu 3 i większym: 69,2% vs 69,4% (p = 0,9664). Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była podobna w obu grupach zarówno sumarycznie, jak i dla zdarzeń stopnia  $\geq 3$ : odpowiednio 94,9% vs 92,3% (p = 0,2905) i 58,1% vs 57,7% (p = 0,9315). Grupy ATEZO+KPE i PBO+KPE charakteryzowały również podobne odsetki ciężkich zdarzeń niepożądanych – w odniesieniu do całkowitej ich liczby jak i do tylko tych związanych z leczeniem: porównania odpowiednio 37,4% vs 34,7% (p = 0,5799) i 22,7% vs 18,9% (p = 0,3479). Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania jakiegokolwiek składnika schematu leczniczego była znamienne wyższa w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE – 11,1% vs 3,1%, RR = 3,63 (95% CI: 1,50; 8,76), p = 0,0041. Analogiczne porównania nie były istotne statystycznie, jeśli wzięto pod uwagę zaprzestanie leczenia tylko karboplatyną lub tylko etopozydem: odpowiednio 2,5% vs 0,5% (p = 0,1426) i 4,0% vs 1,0% (p = 0,0793).

W publikacji *Mansfield 2020* przedstawiono dodatkowo dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem występujących w poszczególnych fazach badania. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane ogółem w zależności od fazy leczenia; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133 (Mansfield 2020)*.

Zdarzenia niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Faza indukcji</b>				
Ogółem	195/198 (98,5%)	185/196 (94,4%)	<b>1,04 (1,00; 1,08)</b> p = 0,0295	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> NNH = 25 (13; 221) p = 0,0275
Stopień $\geq 3^*$	128/198 (64,6%)	122/196 (62,2%)	1,04 (0,89; 1,21) p = 0,6208	0,02 (-0,07; 0,12) p = 0,6206
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	57/198 (28,8%)	53/196 (27,0%)	1,06 (0,77; 1,46) p = 0,6992	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6990
Prowadzące do przerwania leczenia <sup>^</sup>	-	-	-	-
Ogółem	13/198 (6,6%)	3/196 (1,5%)	<b>4,29 (1,24; 14,82)</b> p = 0,0213	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> NNH = 20 (12; 85) p = 0,0105
Atezolizumabu lub placebo	10/198 (5,1%)	2/196 (1,0%)	<b>4,95 (1,10; 22,30)</b> p = 0,0373	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNH = 25 (14; 150) p = 0,0187
Karboplatyny lub etopozydu	1/198 (0,5%)	1/196 (0,5%)	0,99 (0,06; 15,71) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
<b>Faza podtrzymująca</b>				
Ogółem	127/155 (81,9%)	118/163 (72,4%)	<b>1,13 (1,00; 1,28)</b> p = 0,0435	<b>0,10 (0,00; 0,19)</b> NNH = 11 (6; 257) p = 0,0410
Stopień $\geq 3^*$	43/155 (27,7%)	37/163 (22,7%)	1,22 (0,84; 1,79) p = 0,3015	0,05 (-0,04; 0,15) p = 0,3003
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	24/155 (15,5%)	19/163 (11,7%)	1,33 (0,76; 2,33) p = 0,3206	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3191
Prowadzące do przerwania leczenia <sup>^</sup>	-	-	-	-
Ogółem	8/155 (5,2%)	2/163 (1,2%)	4,21 (0,91; 19,50) p = 0,0664	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> p = 0,0464
Atezolizumabu lub placebo	8/155 (5,2%)	2/163 (1,2%)	4,21 (0,91; 19,50) p = 0,0664	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> p = 0,0464

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> z analizy wykluczono 3 pacjentów z grupy interwencji i 1 z grupy kontrolnej, którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło po więcej niż 21 dniach od zakończenia fazy indukcji, a którzy nie otrzymali leczenia w fazie podtrzymującej.

Ogółem zdarzenia niepożądane były częstsze w obu grupach w fazie indukcyjnej niż podtrzymującej. W obu fazach badania ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było większe w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE – w fazie indukcji o 4% (98,5% vs 94,4%, RR = 1,04 [95% CI: 1,00; 1,08], p = 0,0295, NNH = 25 [95% CI: 13; 221]), a w fazie podtrzymującej o 13% (81,9% vs 72,4%, RR = 1,13

[95% CI: 1,00; 1,28],  $p = 0,0435$ , NNH = 11 [95% CI: 6; 257]). Zależności takiej nie odnotowano dla zdarzeń niepożądanych o stopniu co najmniej 3 i poważnych – w obu fazach częstość w obu grupach była podobna. Ponadto w fazie indukcji (ale nie w fazie podtrzymującej) w grupie ATEZO+KPE częstsze były zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii (6,6% vs 1,5%, RR = 4,29 [95% CI: 1,24; 14,82],  $p = 0,0213$ , NNH = 20 [95% CI: 12; 85] ) oraz prowadzące do odstawienia atezolizumabu/placebo (5,1% vs 1,0%, RR = 4,95 [95% CI: 1,10; 22,30],  $p = 0,0373$ , NNH = 25 [95% CI: 14; 150]). W publikacji *Mansfield 2020* podano dodatkowo, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia atezolizumabem lub dowolnym składnikiem terapii była reakcja związana z wlewem.

### 5.5.6 Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym

Autorzy publikacji *Horn 2018* przedstawili również informacje o częstości zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym bez względu na stopień nasilenia oraz dla zdarzeń o stopniu 3-4.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym bez względu na stopień nasilenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10 Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Horn 2018*).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	37/198 (18,7%)	20/196 (10,2%)	<b>1,83 (1,10; 3,04)</b> $p = 0,0193$	<b>0,08 (0,02; 0,15)</b> <b>NNH = 12 (7; 63)</b> $p = 0,0158$
Niedoczynność tarczycy	25/198 (12,6%)	1/196 (0,5%)	<b>24,75 (3,39; 180,86)</b> $p = 0,0016$	<b>0,12 (0,07; 0,17)</b> <b>NNH = 9 (6; 14)</b> $p < 0,0001$
Zapalenie wątroby (zdiagnozowane)	14/198 (7,1%)	9/196 (4,6%)	1,54 (0,68; 3,47) $p = 0,2985$	0,02 (-0,02; 0,07) $p = 0,2929$
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	14/198 (7,1%)	9/196 (4,6%)	1,54 (0,68; 3,47) $p = 0,2985$	0,02 (-0,02; 0,07) $p = 0,2929$
Reakcja poinfuzyjna	11/198 (5,6%)	10/196 (5,1%)	1,09 (0,47; 2,51) $p = 0,8412$	0,00 (-0,04; 0,05) $p = 0,8412$
Nadczynność tarczycy	11/198 (5,6%)	5/196 (2,6%)	2,18 (0,77; 6,15) $p = 0,1419$	0,03 (-0,01; 0,07) $p = 0,1291$
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonitis</i> )	4/198 (2,0%)	5/196 (2,6%)	0,79 (0,22; 2,91) $p = 0,7250$	-0,01 (-0,03; 0,02) $p = 0,7245$

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%)	PBO+KPE, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie jelita grubego	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Zapalenie trzustki	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Ostre reakcje skórne	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Niewydolność nadnerczy	0/198 (0,0%)	2/196 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2948	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2424
Rabdomioliza	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zapalenie nerek	1/198 (0,5%)	1/196 (0,5%)	0,99 (0,06; 15,71) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Zapalenie przysadki mózgowej	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zapalenie naczyń	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Cukrzyca	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zespół Guillaina-Barrégo	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ze wszystkich przedstawionych zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym najczęstsza w obu grupach była wysypka (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 18,7% vs 10,2%). W grupie leczonej atezolizumabem z karboplatiną i etopozydem stosunkowo często występowała również niedoczynność tarczycy (12,6% pacjentów) oraz zapalenie wątroby (diagnozowane klinicznie i przez nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – w obu przypadkach wystąpiło u 7,1% chorych). W przypadku większości zdarzeń niepożądanych nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania między badanymi grupami. Wyjątkami występującymi znanie częściej w grupie atezolizumabu z chemioterapią były wysypka (ATEZO+KPE vs PBO+KPE, RR = 1,83 [95% CI: 1,10; 3,04], NNH = 12 [95% CI: 7; 63]) i niedoczynność tarczycy RR = 24,75 [3,39; 180,86], NNH = 9 [95% CI: 6; 14]).

Dodatkowo, dane dotyczące zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub 4 związanych z układem odpornościowym zebrano w tabeli poniżej. W przypadku niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, ostrych reakcji skórnych, niewydolności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, zapalenia naczyń i cukrzycy w żadnej z grup nie wystąpiło zdarzenie niepożądane o nasileniu 3-4, w związku z czym nie zostały one opisane w tabeli.

Tabela 11 Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3-4 związane z układem odpornościowym; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (Horn 2018).

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n*/N (%*)	PBO+KPE, n*/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	4/198 (2,0%)	0/196 (0,0%)	8,91 (0,48; 164,39) p = 0,1414	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0696
Zapalenie wątroby (zdiagnozowane)	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Reakcja poinfuzyjna	4/198 (2,0%)	1/196 (0,5%)	3,96 (0,45; 35,11) p = 0,2165	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1783
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonitis</i> )	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Zapalenie jelita grubego	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Zapalenie trzustki	1/198 (0,5%)	2/196 (1,0%)	0,49 (0,05; 5,41) p = 0,5645	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5568
Rabdomioliza	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zapalenie nerek	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zespół Guillaina-Barrégo	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najczęstszymi zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 związanymi z układem immunologicznym były wysypka (ATEZO+KPE vs PBO+KPE; 2,0% vs 0,0%), reakcja poinfuzyjna (2,0% vs 0,5%) oraz zapalenie wątroby (zdiagnozowane/nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – w obu przypadkach 1,5% vs 0,0%). W przypadku żadnego zdarzenia niepożądanego nie wykazano znamienych statystycznie różnic między badanymi grupami.

Ponadto w publikacji *Mansfield 2020* autorzy opisali częstość zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym, w tym prowadzących do czasowego przerwania podawania atezolizumu/placebo lub ich całkowitego odstawienia, w zależności od fazy badania. Dane te przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym w fazie indukcji leczenia; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (Mansfield 2020).

Zdarzenia niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym ogółem</b>				
Ogółem	55/198 (27,8%)	34/196 (17,3%)	<b>1,60 (1,10; 2,34)</b> p = 0,0150	<b>0,10 (0,02; 0,19)</b> NNH = 10 (6; 45) p = 0,0125
Prowadzące do czasowego przerwania podawania atezolizumu/placebo	17/198 (8,6%)	9/196 (4,6%)	1,87 (0,85; 4,09) p = 0,1174	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1087
Prowadzące do całkowitego odstawienia atezolizumu/placebo	7/198 (3,5%)	0/196 (0,0%)	14,85 (0,85; 258,24) p = 0,0641	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> p = 0,0114
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (dowolnego stopnia)</b>				
Wysypka	21/198 (10,6%)	17/196 (8,7%)	1,22 (0,67; 2,25) p = 0,5168	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5155
Reakcja związana z wlewem	11/198 (5,6%)	10/196 (5,1%)	1,09 (0,47; 2,51) p = 0,8412	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8412
Nadczynność tarczycy	9/198 (4,5%)	1/196 (0,5%)	<b>8,91 (1,14; 69,66)</b> p = 0,0371	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNH = 25 (15; 104) p = 0,0099
Niedoczynność tarczycy	8/198 (4,0%)	0/196 (0,0%)	16,83 (0,98; 289,59) p = 0,0518	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> p = 0,0062
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	8/198 (4,0%)	6/196 (3,1%)	1,32 (0,47; 3,73) p = 0,6009	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5992
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonitis</i> )	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Zapalenie jelita grubego	3/198 (1,5%)	0/196 (0,0%)	6,93 (0,36; 133,28) p = 0,1994	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1291
Niewydolność nadnerczy	0/198 (0,0%)	0/196 (0,0%)	-	-
Zapalenie trzustki	1/198 (0,5%)	1/196 (0,5%)	0,99 (0,06; 15,71) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Zapalenie nerek	0/198 (0,0%)	0/196 (0,0%)	-	-
Miopatia/rabdomioliza	0/198 (0,0%)	0/196 (0,0%)	-	-

Zdarzenia niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostra reakcja skórna	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Cukrzyca	1/198 (0,5%)	0/196 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,46) p = 0,5042	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4770
Zapalenie naczyń	0/198 (0,0%)	1/196 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4964	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4747
Zespół Guillaina-Barrégo	0/198 (0,0%)	0/196 (0,0%)	-	-
Zapalenie przysadki mózgowej	0/198 (0,0%)	0/196 (0,0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym w fazie indukcji były częstsze w grupie pacjentów przyjmujących atezolizumab: RR = 1,60 (95% CI: 1,10; 2,34), p = 0,0150, NNH = 10 (95% CI: 6; 45). Nie zaobserwowano znamienych różnic między grupami w częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do czasowego bądź trwałego przerwania leczenia atezolizumabem/placebo. Spośród wyszczególnionych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia istotne różnice w fazie indukcji odnotowano jedynie dla nadczynności tarczycy – występowała ona prawie 9 razy częściej w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE (RR = 8,91 [95% CI: 1,14; 69,66], p = 0,0371, NNH = 25 [95% CI: 15; 104]). W obu grupach najczęstszym zdarzeniem niepożadnym związanym z układem odpornościowym była wysypka – wystąpiła w fazie indukcji u 21 (10,6%) pacjentów z grupy ATEZO+KPE i u 17 (8,7%) chorych z grupy PBO+KPE. W publikacji *Mansfield 2020* opisano, że zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym wystąpiły u 40% pacjentów z grupy ATEZO+KPE i u 24% chorych z grupy PBO+KPE.

Tabela 13 Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym w fazie podtrzymującej leczenia; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133 (Mansfield 2020)*.

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym ogółem</b>				
Ogółem	41/155 (26,5%)	24/163 (14,7%)	<b>1,80 (1,14; 2,83)</b> p = 0,0113	<b>0,12 (0,03; 0,21)</b> NNH = 9 (5; 35) p = 0,0092
Prowadzące do czasowego przerwania podawania atezolizumabu/placebo	5/155 (3,2%)	3/163 (1,8%)	1,75 (0,43; 7,21) p = 0,4368	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4331
Prowadzące do całkowitego odstawienia atezolizumabu/placebo	1/155 (0,6%)	2/163 (1,2%)	0,53 (0,05; 5,74) p = 0,5981	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5886

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (dowolnego stopnia)</b>				
Wysypka	21/155 (13,5%)	6/163 (3,7%)	<b>3,68 (1,53; 8,88)</b> p = 0,0037	<b>0,10 (0,04; 0,16)</b> NNH = 11 (7; 27) p = 0,0016
Reakcja związana z wlewem	0/155 (0,0%)	1/163 (0,6%)	0,35 (0,01; 8,54) p = 0,5198	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4809
Nadczynność tarczycy	2/155 (1,3%)	4/163 (2,5%)	0,53 (0,10; 2,83) p = 0,4541	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4419
Niedoczynność tarczycy	16/155 (10,3%)	1/163 (0,6%)	<b>16,83 (2,26; 125,36)</b> p = 0,0059	<b>0,10 (0,05; 0,15)</b> NNH = 11 (7; 21) p = 0,0001
Zapalenie wątroby (nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych)	8/155 (5,2%)	3/163 (1,8%)	2,80 (0,76; 10,38) p = 0,1225	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1079
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonitis</i> )	1/155 (0,6%)	5/163 (3,1%)	0,21 (0,02; 1,78) p = 0,1525	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1054
Zapalenie jelita grubego	0/155 (0,0%)	0/163 (0,0%)	-	-
Niewydolność nadnerczy	0/155 (0,0%)	2/163 (1,2%)	0,21 (0,01; 4,34) p = 0,3129	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2463
Zapalenie trzustki	0/155 (0,0%)	2/163 (1,2%)	0,21 (0,01; 4,34) p = 0,3129	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2463
Zapalenie nerek	1/155 (0,6%)	1/163 (0,6%)	1,05 (0,07; 16,67) p = 0,9715	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9715
Miopatia/rabdomioliza	2/155 (1,3%)	0/163 (0,0%)	5,26 (0,25; 108,62) p = 0,2828	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2381
Ostra reakcja skórna	2/155 (1,3%)	0/163 (0,0%)	5,26 (0,25; 108,62) p = 0,2828	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2381
Cukrzyca	0/155 (0,0%)	0/163 (0,0%)	-	-
Zapalenie naczyń	0/155 (0,0%)	0/163 (0,0%)	-	-
Zespół Guillaina-Barrégo	1/155 (0,6%)	0/163 (0,0%)	3,15 (0,13; 76,84) p = 0,4808	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4695
Zapalenie przysadki mózgowej	1/155 (0,6%)	0/163 (0,0%)	3,15 (0,13; 76,84) p = 0,4808	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4695

W fazie podtrzymującej leczenia, podobnie jak w fazie indukcji, zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym występowały istotnie częściej w grupie przyjmującej atezolizumab (RR = 1,80, [95% CI: 1,14; 2,83], p = 0,0113, NNH = 9 [95% CI: 5; 35]). Również w tej fazie nie zaobserwowano znamienych różnic między grupami w częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do czasowego bądź trwałego przerwania leczenia atezolizumabem/placebo. Spośród wyszczególnionych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia znamienne różnice odnotowano w przypadku wysypki



(RR = 3,68 [95% CI: 1,53; 8,88], p = 0,0037, NNH = 11 [95% CI: 7; 27]) oraz niedoczynności tarczycy (RR = 16,83 [95% CI: 2,26; 125,36], p = 0,0059, NNH = 11 [95% CI: 7; 21]) – występowały one częściej w grupie ATEZO+KPE niż wśród pacjentów grupy PBO+KPE. Najczęściej w obu grupach występowała wysypka: ATEZO+KPE vs PBO+KPE, 13,5% vs 3,7%.

### 5.5.7 Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym

W publikacji *Mansfield 2020* oraz w abstraktach konferencyjnych *Mok 2018* i *Mansfield 2019* zostały przedstawione informacje na temat zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym ocenianych u pacjentów, u których zastosowano profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI, z ang. *prophylactic cranial irradiation*). Populacja ta liczyła 44 pacjentów: 22 przydzielonych w randomizacji do grupy ATEZO+KPE i 22 przydzielonych do grupy PBO+KPE. Jeden z 22 pacjentów z grupy PBO+KPE otrzymał dawkę atezolizumabu, zatem w populacji bezpieczeństwa był uwzględniony w grupie ATEZO+KPE, co dało ostatecznie 23 i 21 pacjentów w porównaniu ATEZO+KPE vs PBO+KPE. W publikacji *Mansfield 2020* zdarzenia w tej grupie pacjentów podzielono dodatkowo na występujące w dowolnym momencie badania oraz występujące w dniu napromieniania mózgu lub później, a także przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym dla całej populacji badania.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów poddanych PCI zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów poddanych profilaktycznemu napromienianiu mózgu; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Mansfield 2020*, *Mansfield 2019*, *Mok 2018*)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Zdarzenia niepożądane występujące w dowolnym momencie badania</b>				
Zmęczenie	12/23 (52,2%)	9/21 (42,9%)	1,22 (0,65; 2,29) p = 0,5406	0,09 (-0,20; 0,39) p = 0,5346
Ból głowy	8/23 (34,8%)	3 <sup>^</sup> /21 (14,3%)	2,43 (0,74; 7,99) p = 0,1420	0,20 (-0,04; 0,45) p = 0,1018
Astenia	5/23 (21,7%)	2/21 (9,5%)	2,28 (0,49; 10,54) p = 0,2902	0,12 (-0,09; 0,33) p = 0,2547
Zawroty głowy (z ang. <i>dizziness</i> )	2/23 (8,7%)	0/21 (0,0%)	4,58 (0,23; 90,30) p = 0,3168	0,09 (-0,05; 0,22) p = 0,2140
Bezsenność	3/23 (13,0%)	1/21 (4,8%)	2,74 (0,31; 24,34) p = 0,3660	0,08 (-0,08; 0,25) p = 0,3254
Upadek	2/23 (8,7%)	1/21 (4,8%)	1,83 (0,18; 18,70)	0,04 (-0,11; 0,19)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			p = 0,6119	p = 0,5995
Zaburzenia równowagi	1/23 (4,3%)	0/21 (0,0%)	2,75 (0,12; 64,04) p = 0,5288	0,04 (-0,07; 0,16) p = 0,4592
Letarg	1/23 (4,3%)	0/21 (0,0%)	2,75 (0,12; 64,04) p = 0,5288	0,04 (-0,07; 0,16) p = 0,4592
Omdlenie	1/23 (4,3%)	0/21 (0,0%)	2,75 (0,12; 64,04) p = 0,5288	0,04 (-0,07; 0,16) p = 0,4592
Pobudzenie	0/23 (0,0%)	1/21 (4,8%)	0,31 (0,01; 7,12) p = 0,4604	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,4361
Splątanie (z ang. <i>confusional state</i> )	0/23 (0,0%)	1/21 (4,8%)	0,31 (0,01; 7,12) p = 0,4604	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,4361
<b>Zdarzenia niepożądane występujące w dniu napromieniania mózgu lub później</b>				
Ból głowy	6/23 (26,1%)	3/21 (14,3%)	1,83 (0,52; 6,39) p = 0,3463	0,12 (-0,12; 0,35) p = 0,3223
Astenia	1/23 (4,3%)	0/21 (0,0%)	2,75 (0,12; 64,04) p = 0,5288	0,04 (-0,07; 0,16) p = 0,4592
Zawroty głowy (z ang. <i>dizziness</i> )	0/23 (0,0%)	0/21 (0,0%)	-	-
Bezsenna	1/23 (4,3%)	1/21 (4,8%)	0,91 (0,06; 13,69) p = 0,9475	0,00 (-0,13; 0,12) p = 0,9476
Upadek	1/23 (4,3%)	1/21 (4,8%)	0,91 (0,06; 13,69) p = 0,9475	0,00 (-0,13; 0,12) p = 0,9476
Zaburzenia równowagi	1/23 (4,3%)	0/21 (0,0%)	2,75 (0,12; 64,04) p = 0,5288	0,04 (-0,07; 0,16) p = 0,4592
Letarg	1/23 (4,3%)	0/21 (0,0%)	2,75 (0,12; 64,04) p = 0,5288	0,04 (-0,07; 0,16) p = 0,4592
Omdlenie	0/23 (0,0%)	0/21 (0,0%)	-	-
Pobudzenie	0/23 (0,0%)	1/21 (4,8%)	0,31 (0,01; 7,12) p = 0,4604	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,4361
Splątanie (z ang. <i>confusional state</i> )	0/23 (0,0%)	1/21 (4,8%)	0,31 (0,01; 7,12) p = 0,4604	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,4361

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ odmienną liczbę (4 zamiast 3) pacjentów z grupy PBO+KPE, u których wystąpił ból głowy, podano w doniesieniu konferencyjnym *Mansfield 2019*. Do obliczeń włączono liczbę podaną w publikacji pełnotekstowej.

U pacjentów poddanych profilaktycznemu napromienianiu mózgu, biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym występujące w całym okresie badania, najczęstsze były zmęczenie (52,2% vs 42,9%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE) oraz ból głowy (34,8% vs 14,3%). Częstość wszystkich zdarzeń niepożądanych była podobna między badanymi grupami.

W tej samej populacji, w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym występujących w dniu profilaktycznego napromieniania mózgu lub później, najczęstszy był ból

głowy (26,1% vs 14,3%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE). Pozostałe zdarzenia stwierdzano jedynie u pojedynczych pacjentów (omdlenie i zawroty głowy [z ang. *dizziness*] nie wystąpiły u żadnego chorego), a częstość wszystkich zdarzeń była podobna między grupami.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układzie nerwowym podane w odniesieniu do całej populacji badania *IMpower133* podano zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15 Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym w całej populacji badania; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Mansfield 2020*)

Zdarzenie niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból głowy	24/198 (12,1%)	23/196 (11,7%)	1,03 (0,60; 1,77) p = 0,9058	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9058
Astenia	25/198 (12,6%)	20/196 (10,2%)	1,24 (0,71; 2,15) p = 0,4510	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4492
Zawroty głowy (z ang. <i>dizziness</i> )	19/198 (9,6%)	11/196 (5,6%)	1,71 (0,84; 3,50) p = 0,1419	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1345
Bezsenna	15/198 (7,6%)	13/196 (6,6%)	1,14 (0,56; 2,34) p = 0,7159	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7155
Upadek	8/198 (4,0%)	4/196 (2,0%)	1,98 (0,61; 6,47) p = 0,2582	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2466
Zaburzenia równowagi	2/198 (1,0%)	0/196 (0,0%)	4,95 (0,24; 102,44) p = 0,3009	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2441
Letarg	2/198 (1,0%)	1/196 (0,5%)	1,98 (0,18; 21,66) p = 0,5758	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5674
Omdlenie	5/198 (2,5%)	1/196 (0,5%)	4,95 (0,58; 41,98) p = 0,1426	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1002
Pobudzenie	1/198 (0,5%)	1/196 (0,5%)	0,99 (0,06; 15,71) p = 0,9943	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9943
Splątanie (z ang. <i>confusional state</i> )	3/198 (1,5%)	3/196 (1,5%)	0,99 (0,20; 4,84) p = 0,9900	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9900

W całej populacji badania spośród zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym były ból głowy (12,1% vs 11,7%, ATEZO+KPE vs PBO+KPE), astenia (12,6% vs 10,2%) oraz zawroty głowy (z ang. *dizziness*) (9,6% vs 5,6%). Częstość wszystkich podanych zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami.

### 5.5.8 Zdarzenia niepożądane powszechnie uznawane za obniżające jakość życia

W publikacji *Mansfield 2020* przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych powszechnie uznawanych za mające wpływ na jakość życia (ang. *commonly associated with quality of life impair-*

ment): nudności, wymiotów, zaparcí, biegunki, obniżenia apetytu i duszności. Podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane powszechnie uznawane za obniżające jakość życia, w zależności od fazy leczenia; ATEZO+KPE vs PBO+KPE; badanie *IMpower133* (*Mansfield 2020*).

Zdarzenia niepożądane	ATEZO+KPE, n/N (%*)	PBO+KPE, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Faza indukcji</b>				
Nudności	67/198 (33,8%)	60/196 (30,6%)	1,11 (0,83; 1,47) p = 0,4938	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4930
Wymioty	30/198 (15,2%)	26/196 (13,3%)	1,14 (0,70; 1,86) p = 0,5923	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5916
Zaparcia	42/198 (21,2%)	51/196 (26,0%)	0,82 (0,57; 1,17) p = 0,2626	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,2605
Biegunka	28/198 (14,1%)	19/196 (9,7%)	1,46 (0,84; 2,52) p = 0,1769	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1719
Obniżenie apetytu	36/198 (18,2%)	28/196 (14,3%)	1,27 (0,81; 2,00) p = 0,2964	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2936
Duszność	15/198 (7,6%)	13/196 (6,6%)	1,14 (0,56; 2,34) p = 0,7159	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7155
<b>Faza podtrzymująca</b>				
Nudności	14/155 (9,0%)	7/163 (4,3%)	2,10 (0,87; 5,07) p = 0,0978	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0903
Wymioty	10/155 (6,5%)	10/163 (6,1%)	1,05 (0,45; 2,46) p = 0,9075	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9075
Zaparcia	12/155 (7,7%)	9/163 (5,5%)	1,40 (0,61; 3,23) p = 0,4280	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4268
Biegunka	8/155 (5,2%)	15/163 (9,2%)	0,56 (0,24; 1,29) p = 0,1718	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1603
Obniżenie apetytu	19/155 (12,3%)	8/163 (4,9%)	<b>2,50 (1,13; 5,54)</b> <b>p = 0,0243</b>	<b>0,07 (0,01; 0,13)</b> <b>NNH = 14 (8; 83)</b> <b>p = 0,0189</b>
Duszność	6/155 (3,9%)	6/163 (3,7%)	1,05 (0,35; 3,19) p = 0,9292	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9292

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W fazie indukcji częstość wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych była w obu grupach podobna. W fazie podtrzymującej zaobserwowano częstsze występowanie obniżenia apetytu w grupie ATEZO+KPE niż w grupie PBO+KPE: 12,3% vs 4,9% (RR = 2,50 [95% CI: 1,13; 5,54], NNH = 14 [95% CI: 8; 83]). Częstość pozostałych zdarzeń niepożądanych była w obu grupach podobna.

## Piśmiennictwo

- Mansfield 2020** Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, Reck M, Atagi S, Lee J-S, Garassino M, Liu SV, Horn L, Wen X, Quach C, Yu W, Kabbinar F, Lam S, Morris S, Califano R. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol.* 2020;31(2):310-317. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.021.