

**XALKORI® (KRYZOTYNIB) U WCZEŚNIEJ
LECZONYCH CHORYCH
NA ZAAWANSOWANEGO
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO
RAKA PŁUCA Z REARANŻACJĄ
W GENIE ALK**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1



Warszawa, 19 lipca 2013 r.

W dniu 19 lipca 2013 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-18648-3/KWA/13 z dnia 4 lipca 2013 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści





ANALIZA KLINICZNA.....	1
Spis treści	4
Indeks skrótów	12
Streszczenie	16
METODYKA	16
WYNIKI.....	17
Skuteczność kliniczna.....	17
Bezpieczeństwo	18
WNIOSKI.....	19
1. Cel analizy	21
2. Metodyka	21
3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca.....	24
3.1. Populacja docelowa.....	24
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	24
3.3. Epidemiologia	25
3.4. Patomechanizm	27
3.5. Czynniki ryzyka.....	28
3.6. Objawy i rokowanie.....	29
3.7. Rozpoznanie.....	30

3.7.1. Zaawansowanie kliniczne	30
3.7.2. Stan sprawności.....	33
3.7.3. Diagnostyka laboratoryjna	34
3.8. Leczenie	36
3.8.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne	37
3.8.2. Wytyczne i rekomendacje polskie	54
3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	58
Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.....	58
4. Interwencja – kryzotynib	65
4.1. Działanie leku	66
4.2. Zarejestrowane wskazanie	66
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	66
4.4. Działania niepożądane	67
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	70
5.1. Docetaksel.....	71
5.1.1. Działanie leku.....	72
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	72
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania	73
5.1.4. Działania niepożądane.....	74
5.2. Pemetreksed.....	76

5.2.1. Działanie leku.....	77
5.2.2. Zarejestrowane wskazanie.....	77
5.2.3. Dawkowanie i sposób podawania	78
5.2.4. Działania niepożądane.....	78
6. Analiza systemu refundacji.....	80
6.1. Sposób finansowania kryzotynibu.....	80
6.2. Sposób finansowania komparatorów	80
7. Przegląd systematyczny.....	84
7.1. Źródła danych.....	84
7.2. Strategia wyszukiwania	84
7.3. Selekcja odnalezionych badań	86
7.4. I etap przeglądu – badania wtórne.....	86
7.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	86
Kryteria włączenia badań:.....	87
Kryteria wykluczenia badań:	87
7.4.2. Badania włączone	87
7.5. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	90
7.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	90
Kryteria włączenia badań:.....	90
Kryteria wykluczenia badań:	91

7.5.2. Badania włączone.....	91
Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [64]	95
7.6. Ocena jakości badań	96
7.7. Analiza statystyczna	96
7.8. Charakterystyka włączonego randomizowanego badania pierwotnego.....	99
7.8.1. Metodyka	99
7.8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych	101
7.8.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań	104
7.8.4. Stosowane interwencje	105
7.8.5. Punkty końcowe.....	107
7.8.6. Ocena homogeniczności.....	109
7.9. Ocena skuteczności kryzotynibu względem chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed).....	110
7.9.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).....	110
7.9.2. Czas przeżycia całkowitego – wyniki wstępne	113
7.9.3. Jakość życia.....	114
7.9.4. Odpowiedź na leczenie.....	116
7.9.5. Czas do pogorszenia się objawów choroby	118
7.9.6. Poprawa objawów choroby	119
7.10. Analiza skuteczności kryzotynibu względem docetakselu	119
7.10.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	120

7.10.2. Odpowiedź na leczenie.....	121
Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007	121
7.11. Analiza skuteczności kryzotynibu względem pemetreksedu.....	121
7.11.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	122
7.11.2. Odpowiedź na leczenie.....	123
Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007	123
7.12. Podsumowanie oceny skuteczności	124
7.13. Ocena bezpieczeństwa kryzotynibu względem chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed).....	134
7.13.1. Działania i zdarzenia niepożądane ogółem	135
7.13.2. Zdarzenia niepożądane	137
7.13.3. Zgony.....	148
7.13.4. Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych	150
7.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	153
7.15. Charakterystyka badań jednoramiennych włączonych do analizy	162
7.16. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych.....	163
7.16.1. Działania niepożądane ogółem.....	163
7.16.2. Infekcje i infestacje	164
7.16.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	165
7.16.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	166

7.16.5.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	166
7.16.6.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	167
7.16.7.	Zaburzenia układu nerwowego	168
7.16.8.	Zaburzenia w obrębie oka	168
7.16.9.	Zaburzenia serca	175
7.16.10.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .	176
7.16.11.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	177
7.16.12.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	178
7.16.13.	Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	179
7.16.14.	Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	179
7.16.15.	Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych 180	
7.16.16.	Zgony	181
7.17.	Podsumowanie uzupełniającej analizy bezpieczeństwa kryzotynibu na podstawie badań jednoramiennych	182
7.18.	Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	183
		
		
		
		
8.	Ograniczenia	235

9. Podsumowanie i wnioski końcowe	235
Ocena skuteczności CRIZ vs CHEM (DOC lub PEM).....	236
Ocena bezpieczeństwa CRIZ vs CHEM (DOC lub PEM)	237
Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa.....	238
Wnioski końcowe	238
10. Dyskusja	239
.....	
.....	
11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	258
11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	260
11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	263
11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	265
11.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	267
11.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	269
11.7.1. Badanie randomizowane	269
11.7.2. Badania jednoramienne	275
11.8. Skale oceny jakości badań	281
11.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	286
12. Spis tabel	288
13. Spis rysunków.....	300

14. Bibliografia	301
Badania włączone do analizy:	309
Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap I):.....	311
Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap II):.....	312

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, leczenie paliatywne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CCNS	ang. <i>Cancer Care Nova Scotia</i> – organizacja zapewniająca profilaktykę onkologiczną na terenie Nowej Szkocji w Kanadzie
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CHEM	chemioterapia definiowana jako stosowanie przez chorych docetakselu lub pemetreksedu
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRIZ	ang. <i>crizotinib</i> - kryzotyrib
CTC-NCI	ang. <i>Common Toxicity Criteria National Cancer Institute</i> – skala toksyczności opracowana przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych
DOC	docetaksel
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu, w literaturze ten sam skrót stosowany jest zarówno do genu jak i do jego produktu, czyli receptora nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
EML4-ALK	ang. <i>echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase</i> – gen fuzyjny kodujący chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire-cores 30</i> – kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka oceniający jakość życia chorych
EORTC QLQ-LC13	ang. <i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire - Lung-specific Questionnaire</i> - kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka oceniający jakość życia chorych – moduł dotyczący jakości życia u chorych na raka płuc
EORTC-SIOG	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer - International Society for Geriatric Oncology</i> - Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka i międzynarodowe stowarzyszenie onkologii geriatrycznej
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
G	stopień toksyczności
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorite de Sante</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – metoda immunohistochemiczna
IMT	ang. <i>inflammatory myofibroblastic tumors</i> – miofibroblastyczne guzy zapalne
IPE	ang. <i>International Panel of Experts</i> – międzynarodowa grupa ekspertów
IRR	ang. <i>incidence rate ratio</i> - wskaźnik częstości
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KRAS	ang. <i>v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcomaviral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> - słownik ujednoliconej terminologii medycznej
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MET	ang. <i>mesenchymal-epithelial transition factor</i> – czynnik przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej

Skrót	Rozwinięcie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> – chłoniak nieziarniczny
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – narodowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBM	ang. <i>Pharmacy Benefits Management</i> – organizacja specjalizująca się w sektorze skoordynowanej opieki farmaceutycznej
PCR	ang. <i>polimerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PEM	pemetreksed
<i>Peto OR</i>	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROFILE 1005	akronim badania włączonego do analizy
PROFILE 1007	akronim badania włączonego do analizy
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie

Skrót	Rozwinięcie
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
r.ż.	rok życia
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RCT	ang. <i>randomized clinical trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RTK	ang. <i>receptor tyrosine kinase</i> – receptor kinazy tyrozynowej
RTG	badanie rentgenowskie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEOM	ang. <i>Spanish Society for Medical Oncology</i> – hiszpańskie towarzystwo onkologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> – szkockie stowarzyszenie medyczne
TKI	ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy tyrozynowej
TNM	ang. <i>Tumor, Nodus, Metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xalkori® (kryzotynib) z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca u wcześniej leczonych chorych z rearanżacją w genie ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinazy chłoniaka anaplastycznego).

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla kryzotynibu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

Do analizy klinicznej włączono 1 wieloośrodkowe kontrolowane badanie randomizowane (RCT) *PROFILE 1007*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu względem docetaksel i pemetreksedu. Analizę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki 2 badań jednoramiennych: *PROFILE 1001*

i *PROFILE 1005* oraz dane odnośnie częstości występowania działań niepożądanych z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®* oraz z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

WYNIKI

Do badania *PROFILE 1007* włączono 347 chorych: 173 do grupy kryzotynibu (CRIZ) i 174 do grupy chemioterapii (CHEM). Jest to badanie będące aktualnie w toku. W dostępnych publikacjach przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 12,2 oraz 12,1 miesiąca odpowiednio dla grupy CRIZ i CHEM.

Badanie *PROFILE 1007* zostało zakwalifikowane do podtypu IIA¹, według klasyfikacji AOTM. Jakość badania oceniono na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad. Metodyka badania uwzględniała schemat *one-way cross-over*, tj. w przypadku progresji choroby u pacjentów w grupie CHEM, dopuszczano zmianę leczenia na kryzotynib w ramach jednoramiennego badania *PROFILE 1005*. W momencie przedstawienia wstępnych wyników, 112 (64,4%) chorych z grupy CHEM zmieniło leczenie na CRIZ. Mediana liczby cykli terapii kryzotynibem wynosiła 11 oraz 4 w populacji chorych stosujących pemetreksed lub docetaksel.

Skuteczność kliniczna

W niniejszej analizie wykazano, że terapia kryzotynibem prowadzi do osiągnięcia istotnie lepszych wyników w ocenie jakości życia pacjentów w porównaniu z chemioterapią. Stosowanie CRIZ wpływa również na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby względem CHEM. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,7 miesiąca w grupie CRIZ oraz 3 miesiące w grupie CHEM. Hazard względny wyniósł 0,49 (95% CI: 0,37; 0,64), co oznacza, że podanie chorym CRIZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby o 51% w porównaniu z zastosowaniem CHEM. Ponadto stosowanie kryzotynibu było związane ze znacznie wyższą szansą obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=7,75, 95% CI:

¹ Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

4,76; 12,64, NNT=3, 95% CI: 2; 3) oraz z łagodzeniem takich objawów jak: kaszel, duszność, zmęczenie, łysienie, bezsenność oraz ból ($p < 0,0001$).

Wstępne wyniki dla przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy CRIZ a CHEM. Należy jednak podkreślić, że badanie *PROFILE 1007* nie zostało jeszcze zakończone, a dla analizowanych wyników nie osiągnięto mocy wnioskowania statystycznego, zatem nie należy ich traktować jako ostatecznych. Ponadto, do analizy przeżycia w grupie CHEM włączono również chorych, u których w momencie progresji choroby leczenie CHEM zastąpiono CRIZ. Taka konstrukcja badania z jednej strony zaburza wyniki analizy przeżycia, z drugiej strony podyktowana jest względami etycznymi szczególnie w sytuacjach, gdy po wystąpieniu progresji jedyną możliwością kontynuacji aktywnego leczenia jest przejście na terapię do grupy eksperymentalnej. Wyniki skorygowane o wyżej opisaną zmianę terapii z CHEM na CRIZ wskazują, że CRIZ zmniejsza ryzyko zgonów o 17% (HR=0,83, 95% CI: 0,36; 1,35).

Bezpieczeństwo

W grupie CRIZ rzadziej obserwowano gorączkę neutropeniczną w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz łysienie i wysypkę we wszystkich stopniach nasilenia.

Z kolei w grupie CHEM rzadziej obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w 3. lub 4. stopniu nasilenia i w 5. stopniu nasilenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie trwania całego badania. Rzadziej w tej grupie stwierdzano również występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w 5. stopniu nasilenia odnotowywanych do czasu rozpoznania progresji choroby. Ponadto, znamienne statystycznie rzadziej raportowano występowanie zdarzeń (niezależnie od stopnia ich nasilenia), takich jak: zaburzenia widzenia, zawroty głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, podwyższony poziom transaminaz, zgony z powodu progresji choroby oraz zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia takich jak: hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc oraz podwyższony poziom transaminaz.

W odniesieniu do pozostałych zaburzeń nie wykazano różnic w bezpieczeństwie pomiędzy poddanymi ocenie interwencjami.

Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą leczoną kryzotynibem a grupą otrzymującą chemioterapię była związana z dłuższym okresem leczenia kryzotynibem. W grupie stosującej CRIZ leczenie trwało około 33 tygodni, podczas gdy w grupie pemetreksedu lub docetakselu jedynie 12 tygodni. Ma to szczególne znaczenie w kontekście analizowanej populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca, w przypadku których wydłużenie okresu obserwacji wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem zgonu.

Zatem wnioskowanie o różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie jest w pełni uzasadnione. W celu wykonania prawidłowego porównania należałoby porównać wyniki dla obu grup po jednakowym okresie leczenia.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa wykazała, że najczęściej odnotowywanymi zaburzeniami podczas terapii kryzotynibem były zaburzenia widzenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym nudności, wymioty oraz biegunka). Należy podkreślić, że większość stwierdzonych zaburzeń występowała w 1. i 2. stopniu nasilenia, a ich częstość była największa na początku okresu leczenia, po czym z czasem malała.

WNIOSKI

Analiza danych z odnalezionych publikacji wskazuje, iż kryzotynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej oraz cechuje się stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Podkreślenia wymaga informacja przytaczana w opracowaniach wtórnych, iż działania niepożądane związane ze stosowaniem CRIZ oraz częstość ich występowania są podobne do zaburzeń powodowanych przez inne terapie celowane stosowane w leczeniu NDRP. Dodatkowo należy podkreślić, iż w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia chorego oraz opóźnienie postępu choroby.

Ponadto, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych² stwierdzono, że obecnie (w 2013 rok) wielkość populacji nowych chorych wcześniej leczonych na NDRP z rearanżacją w genie ALK można oszacować jako maksymalnie 100-160 chorych. Zatem populacja docelowa dla kryzotynibu będzie nieliczna, a tym samym można analizowane wskazanie zaliczyć do chorób rzadkich, których częstość występowania według kryteriów Unii Europejskiej nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób w populacji. Pomimo, iż kryzotynib nie ma formalnie statusu leku sierocego przyznanego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych przy Europejskiej Agencji Leków, uznać można, iż powinien być traktowany jako lek sierocy.

Podsumowując, zasadnym jest stosowanie kryzotynibu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w ramach nowoutworzonego *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)*. Pozytywna decyzja refundacyjna wpłynie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, znacząco przyczyni się do poprawy jakości życia oraz zapewni chorym najbardziej optymalną, celowaną i bezpieczną terapię.



1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*) celem analizy klinicznej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xalkori® (kryzotynib) z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca u wcześniej leczonych chorych z rearanżacją w genie ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinazy chłoniaka anaplastycznego). W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna zawiera:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:

- charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [31].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:

- opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla kryzotynibu stanowią wcześniej leczeni chorzy na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), u których stwierdzono rearanżację w genie ALK [18].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem złośliwym. Ze względu na morfologię, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia, nowotwory płuc można klasyfikować jako:

- typ niedrobnokomórkowy, będący przedmiotem analizy:
 - płaskonabłonkowy;
 - gruczolakorak;
 - gruczołowo-płaskonabłonkowy;
 - rak wielkokomórkowy;
 - rak olbrzymio- i wrzecionowato komórkowy;
 - inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca;
- typ drobnokomórkowy, niebędący przedmiotem analizy;
- rzadkie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc, również niebędące przedmiotem analizy [38, 69, 73, 81].

Mutacja ALK polega na rearanżacji w genie fuzyjnym EML4-ALK (ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase* – gen fuzyjny

kodujący chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej [55]). Receptorowa kinaza tyrozynowa zaangażowana jest w progresję różnych typów nowotworów. Rozpoznano ją jako konstytutywnie aktywowane białko fuzyjne w NHL (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma* – chłoniak nieziarniczny). Zidentyfikowano ją również w IMT (ang. *inflammatory myofibroblastic tumors* – miofibroblastyczne guzy zapalne), raku przełyku i NDRP [65]. Translokacja określana mianem rearanżacji w genie ALK prowadzi do powstania wadliwego szlaku sygnałowego. Zaobserwowano, że guzy przejawiające tę rearanżację występują zwykle wśród niepalących (lub z krótką historią palenia) i relatywnie młodszych (od osób bez rearanżacji w genie ALK) chorych oraz najczęściej mają utkanie gruczołowe (gruczolakorak) [74, 21].

Przeprowadzone badania wskazują, że rearanżacja w genie fuzyjnym EML4-ALK i mutacje aktywujące w genie EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor* – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu) wzajemnie się wykluczają [21].

3.3. Epidemiologia

W Polsce nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C-34 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) jest najczęściej występującym i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet. Szacuje się, że w ciągu roku nowotwór ten diagnozowany jest u około 20 tys. osób. W tym samym czasie odnotowuje się podobną liczbę zgonów spowodowanych rakiem oskrzela i płuca [15].

Kobiety chorują około 3 razy rzadziej niż mężczyźni, jednak odsetek zachorowań wśród kobiet stale wzrasta. Największą zachorowalność na raka płuca obserwuje się pomiędzy 55. a 80. r.ż. (rokiem życia) [15, 69, 81].

Na podstawie danych epidemiologicznych dostępnych na stronie Centrum Onkologii [15] dotyczących zachorowalności i umieralności wśród chorych na nowotwory oskrzela i płuca obliczono liczbę nowych zachorowań, a także liczbę zgonów z podziałem na chorych na NDRP, a także w III i IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji TNM (ang. *Tumor, Nodus, Metastases* – klasyfikacja stopnia

zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych), a wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 1).

Liczbę nowych zachorowań oraz zgonów z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca obliczono uwzględniając fakt, że stanowią one 85% wszystkich nowotworów złośliwych oskrzela i płuca [35, 69]. Z kolei liczbę nowych zachorowań oraz zgonów w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym obliczono na podstawie informacji, że u większości chorych (od 60% do 75%) NDRP diagnozowany jest w III i IV stopniu zaawansowania³ [69, 81].

Tabela 1.
Zachorowalność i umieralność w ciągu 2010 roku w Polsce

	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C-34)		NDRP	NDRP miejscowo zaawansowany oraz z przerzutami
Płeć	Liczba chorych		Liczba chorych	Liczba chorych
Zachorowalność				
M	14 794	20 832	17 707	10 624– 13 280
K	6 038			
Umieralność				
M	16 187	22 348	18 996	11 397– 14 247
K	6 161			

Zródło: opracowanie własne na podstawie danych Centrum Onkologii [15], Rzyman 2008 [69], Kowalczyk 2005 [35], Whitehouse 1996 [81]

Nie odnaleziono dokładnych danych dotyczących rozpowszechnienia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce przedstawionych w postaci wskaźnika chorobowości. W związku z tym wykorzystano możliwość jego oszacowania na podstawie wielkości wskaźnika zachorowalności oraz danych dotyczących czasu przeżycia chorych.

Zakładając, że w Polsce rocznie NDRP miejscowo zaawansowany oraz z przerzutami diagnozowany jest u 10 624 do 13 280 osób (co oznacza, że zachorowalność w przeliczeniu na 100 tys. osób wynosi ok. 28-35, uwzględniając

³Liczbę chorych na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca pomnożono przez 0,85, a następnie uzyskany wynik pomnożono przez 0,75.

dane z GUS dotyczące liczby mieszkańców [25]) (dane z Tabela 1) a uśredniony czas przeżycia tych chorych na podstawie danych z przeglądu systematycznego *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2010* [54] oraz badania *Kukulka 2009* [39] będzie wynosił 0,67 roku (8 miesięcy) to wskaźnik chorobowości będzie zawierał się w przedziale od 7 118 do 8 898 osób.

Test na obecność rearanżacji w genie ALK jest obecnie wykonywany sporadycznie (głównie w ramach badań klinicznych). W tej sytuacji chorzy, których może ona dotyczyć otrzymują standardową terapię przewidzianą w leczeniu danego typu histologicznego NDRP. W oparciu o dane przedstawione podczas różnorodnych konferencji i w publikacjach naukowych, rearanżacją w genie ALK występuje u 2-5% chorych z NDRP, głównie niepalących oraz z podtypem histologicznym gruczolakoraka [37, 79].

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych⁴ stwierdzono, że obecnie (w 2013 rok) wielkość populacji nowych chorych wcześniej leczonych na NDRP z rearanżacją w genie ALK można oszacować jako maksymalnie 100-160 chorych (w przypadku braku ograniczeń systemowych dotyczących możliwości wykonywania testów wykrywających rearanżację w genie ALK, czyli uwzględniając populację nowozdiagnozowanych chorych, wynikającą z epidemiologii).

Szczegółowe oszacowanie wielkość populacji docelowej zostanie wykonane na poziomie *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

3.4. Patomechanizm

Niedrobnokomórkowy rak płuca może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny (czynniki rakotwórcze) [68, 81].

Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój niedrobnokomórkowego raka płuca to m.in. EGFR, KRAS (ang. *v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcomaviral oncogene homolog* – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza) i gen fuzyjny EML4-ALK.

Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest międzybłonową glikoproteiną składającą się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand oraz domeny wewnątrzkomórkowej. Domena wychodząca do wnętrza komórki posiada aktywność kinazy tyrozynowej, biorącej udział w fosforylacji tyrozyny i aktywującej szlak przekazu sygnału komórkowego. Przekazywanie sygnału poprzez EGFR w komórkach nowotworowych pobudza rozplęgnięcie komórek guza, hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów [35].

Kolejnym znanym onkogenem przyczyniającym się do powstawania niedrobnokomórkowego raka płuca jest gen KRAS, kodujący białko charakteryzujące się aktywnością guanozynotryfosfatazy. Białko KRAS uczestniczy między innymi w przekazywaniu sygnału z aktywowanego genu EGFR, a mutacje w genie KRAS prowadzą do trwałej aktywacji białka KRAS. Oznacza to, że komórka nowotworowa staje się niezależna od sygnałów z EGFR [41,83]

Jak wcześniej wspomniano, gen EML4-ALK to gen fuzyjny kodujący chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej. Ekspresja ALK jest często odnotowywana w tkankach guza chorych na NDRP. Przekazywanie sygnału poprzez zmutowany gen ALK w komórkach nowotworowych zaburza przebieg szlaku receptora kinazy tyrozynowej [51]. Ze względu na powstający w efekcie translokacji chromosomowej w genie fuzyjnym EML4-ALK w komórkach nowotworowych wadliwy szlak sygnałowy, dochodzi do produkcji nieprawidłowej formy kinazy tyrozynowej. W konsekwencji zachodzi nieprawidłowa kaskada różnorodnych reakcji, w których kolejno aktywowane białka przekazują informację do jądra i w ten sposób wywołują ekspresję genów docelowych.

3.5. Czynniki ryzyka

Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na niedrobnokomórkowego raka płuca należą osoby palące (występowanie tego nowotworu jest bezpośrednio zależne od

ekspozycji na karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym), jak również posiadające wywiad rodzinny w kierunku nowotworów lub narażone na ekspozycję na np. azbest, nikiel, uran oraz radon. Palenie papierosów jest jednak główną przyczyną nowotworu płuca. Znacznie mniej narażone są osoby palące cygara lub palące w sposób bierny. Z powodu wysokiego odsetka mężczyzn palących tytoń, częściej oni niż kobiety chorują na ten nowotwór. Można zaobserwować również stałą tendencję wzrostową liczby nowodiagnozowanych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca z powodu palenia tytoniu wśród kobiet [22, 69, 81].

Należy jednak podkreślić, że rearanżację w genie ALK obserwuje się zwykle wśród osób niepalących (lub z krótką historią palenia), więc w tym przypadku palenie może mieć mniejsze znaczenie jako czynnik ryzyka [74].

3.6. Objawy i rokowanie

Niedrobnokomórkowy rak płuca może przebiegać bezobjawowo. Jednak u większości chorych charakterystycznym objawem jest kaszel, często wraz z odkształceniem wydzieliny. Również pojawienie się krwi w płwocinie może być symptomem raka płuca. Kolejnymi co do częstości występowania objawami tego nowotworu są duszność i ból, jako wynik naciekania guza na opłucną ścienną lub ścianę klatki piersiowej. Ból może się również pojawić z powodu zatorowości płucnej lub zapalenia płuc. Naciekanie guza na sąsiednie struktury lub przerzuty do odległych narządów powodują szereg powikłań i zaburzeń metabolicznych. Może występować również osłabienie oraz utrata wagi [40, 69, 81].

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak charakterystyczne wyłącznie dla nowotworu płuca, stąd NDRP nierzadko diagnozowany jest już w III lub IV stopniu zaawansowania. Jest to przyczyną złego rokowania chorych na NDRP. Ponadto, zaawansowane stadium choroby (III lub IV stopień wg TNM) uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia. W stadium miejscowo zaawansowanym odsetek przeżyć 5-letnich wynosi ok. 10% [40, 69, 75].

3.7. Rozpoznanie

Rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca powinno być potwierdzone badaniem histologicznym [63].

U chorych na NDRP w celu ustalenia możliwości leczenia oceniane jest zaawansowanie kliniczne choroby nowotworowej wg klasyfikacji TNM oraz stan sprawności (ang. *performance status*) w skalach: Karnofsky’ego i ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), nazywana także skalą WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) lub skalą Zubroda [69, 73, 82].

3.7.1. Zaawansowanie kliniczne

Wg klasyfikacji TNM [63] niedrobnokomórkowy rak płuca oceniany jest w 9-cio stopniowej skali: rak ukryty, stopień 0, I (A, B), II (A, B), III (A, B) oraz IV. System klasyfikacji TNM opisujący anatomiczną rozległość choroby opiera się na ocenie trzech składowych:

- **T** – wielkość/rozległość guza pierwotnego;
- **N** – brak lub obecność oraz rozległość przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych;
- **M** – brak lub obecność przerzutu odległego.

Klasyfikację TNM oraz stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 2.

Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w nowotworze złośliwym oskrzela i płuca

Cecha		Charakterystyka
T	TX	Brak możliwości oceny ogniska pierwotnego lub istnienie guza udowodniona jedynie na podstawie obecności komórek nowotworu złośliwego w płwocinie lub popłuczynach oskrzelowych
	T0	Brak cech guza pierwotnego
	Tis	Rak <i>in situ</i>
	T1	Guz o średnicy ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzela głównego

Cecha		Charakterystyka
	T1a	Guz, którego największy wymiar nie przekracza 2 cm
	T1b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 2 do 3 cm
	T2	Największy wymiar guza > 3 cm i ≤ 7 cm lub obecność jakiegokolwiek z następujących cech: zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płucnej, towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, lecz nie zajmujące całego płuca
	T2a	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 3 do 5 cm włącznie
	T2b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 5 do 7 cm
	T3	Guz o średnicy > 7 cm, naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia, lub guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub oddzielny guz w tym samym płacie co guz pierwotny
	T4	Guz każdej wielkości naciekający którąkolwiek z wymienionych struktur: śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtoniowy wsteczny, przelyk, trzon kręgu, ostrogę główną lub oddzielny guz w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny
N	NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
	N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
	N1	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych wnęki po stronie guza pierwotnego i w węzłach chłonnych wewnątrzplucnych, w tym z zajęciem węzła chłonnego przez bezpośrednie naciekanie
	N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych podostrogowych
	N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia, wnęki po stronie przeciwnej, do guza pierwotnego, w węzle chłonnym pod mięśniem pochyłym po stronie guza po stronie przeciwnej lub w węzle chłonnym nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej
M	M0	Brak przerzutów odległych
	M1	Obecność przerzutów do odległych narządów
	M1a	Oddzielny guz (guzki) w płacie drugiego płuca; guz, któremu towarzyszą guzki w opłucnej lub wysięk w opłucnej lub w osierdziu, w którym są obecne komórki nowotworowe
	M1b	Odległe przerzuty

Źródło: opracowanie własne na podstawie [63]

Tabela 3.
Stopnie zaawansowania nowotworu złośliwego oskrzela i płuca

Stopień	Charakterystyka		
Rak ukryty	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0

Stopień	Charakterystyka		
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, b, T2a, b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	każde T	N3	M0
IV	każde T	każde N	M1

Źródło: opracowanie własne na podstawie [63]

Określenie stopnia zaawansowania choroby powinno przebiegać z dokładnym wywiadem i badaniem chorego, pobraniem płwociny do badania cytologicznego, wykonaniem RTG (badanie rentgenowskie) i tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz wykonaniem bronchoskopii. W przypadku podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych lub innych narządów wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej. Dopiero po dokładnym ustaleniu zasięgu choroby, a tym samym jej stadium zaawansowania, można zaplanować leczenie [35, 69].

Zaawansowanie choroby w stopniu IIIB (T4, N2, M0) może charakteryzować się naciekami śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu krtaniowego wstecznego, przetyku, trzonu kręgu lub ostrogi głównej, bądź też obecnością oddzielnego guza (guzków) w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny. Ponadto występują przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonnym) śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych (węzle chłonnym) podostrogowych. Nie występują jednak przerzuty odległe [63].

W stopniu IIIB zaawansowanie kliniczne choroby może charakteryzować się także obecnością guza pierwotnego definiowanego dowolnie od TX do T4, wówczas przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonnym) śródpiersia lub wnęki występują po stronie przeciwnej do guza pierwotnego, w węzle chłonnym pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej. Każde T, N3, M0 [63].

3.7.2. Stan sprawności

Stan sprawności chorych na nowotwór oceniany jest za pomocą skal: Karnofsky'ego oraz ECOG. Na podstawie wyników w powyższych skalach oceniana jest możliwość zastosowania chemioterapii, konieczność dostosowania dawek, a w badaniach klinicznych oceniana jest jakość życia chorych [69, 82].

Skala Karnofsky'ego przedstawiona jest w procentach, 0% oznacza zgon, natomiast 100% brak jakichkolwiek objawów choroby. Skalę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Skala sprawności Karnofsky'ego

Stopień sprawności (%)	Definicja
100	Brak objawów choroby
90	Chory jest zdolny do normalnego funkcjonowania, obecnych kilka objawów choroby
80	Chory jest zdolny do normalnej aktywności, jednak z pewną trudnością, obecne niektóre objawy choroby
70	Chory może dbać o siebie samodzielnie, jednak nie jest zdolny do normalnej aktywności lub pracy
60	Chory wymaga pomocy, może samodzielnie sprostać tylko najbardziej osobistym potrzebom
50	Chory często wymaga pomocy oraz opieki medycznej
40	Chory jest niepełnosprawny, wymaga szczególnej opieki i pomocy
30	Znaczny stopień niepełnosprawności, chory wymaga przyjęcia do szpitala nie ma jednak ryzyka zgonu
20	Bardzo zły stan chorego, wymaga pilnego przyjęcia do szpitala, konieczne są środki wspomagające lub leczenie
10	Agonia, szybko postępująca choroba, nasilenie procesów prowadzących do zgonu
0	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie [82]

Stan sprawności chorych oceniany jest także w 6-cio stopniowej skali ECOG, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Brak objawów choroby; chory w pełni aktywny, jest w stanie wykonywać bez ograniczeń wszystkie czynności sprzed choroby
1	Obecne objawy choroby; ograniczenie wysiłku fizycznego, leczenie ambulatoryjne, zdolność do wykonywania lekkich prac w domu lub pracy biurowej
2	Obecne objawy choroby; mniej niż pół dnia chory przebywa w łóżku, leczenie ambulatoryjne, chory jest zdolny do samodzielnej opieki, niezdolny do wysiłku fizycznego i pracy
3	Obecne objawy choroby; więcej niż pół dnia chory przebywa w łóżku, ograniczona zdolność samodzielnej opieki
4	Obecne objawy choroby; chory przebywa cały czas w łóżku, całkowita niepełnosprawność, chory jest niezdolny do samodzielnej opieki
5	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie [69]

3.7.3. Diagnostyka laboratoryjna

Występowaniu NDRP o histologicznym typie gruczolakoraka (choć nie tylko) może towarzyszyć aktywność dwóch enzymów: MET (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor* – czynnik przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej) i ALK związana z rearanżacją w genie EML4-ALK [21].

Ekspresja genu ALK może być wykrywana za pomocą testów IHC (ang. *immunohistochemistry* – metoda immunohistochemiczna), techniką FISH (ang. *fluorescentin situ hybridization* – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) lub przy użyciu reakcji PCR (ang. *polimerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy) [21].

Celem metody immunohistochemicznej jest rozpoznawanie antygenów, a w efekcie identyfikowanie i klasyfikacja określonych komórek w populacjach komórek, które cechuje heterogeniczność morfologiczna lub pozorna homogeniczność. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu fluorochromu bądź enzymu sprzężonych z antygenem, przez co kompleks immunologiczny antygen-przeciwciało jest widoczny pod mikroskopem [14].

Metoda IHC ma przewagę nad metodą FISH m.in. pod względem kosztów, czasu wykonania oraz ze względu na to, że jest znana przez większość patologów. Natomiast do problemów związanych z tą metodą należą: przygotowanie tkanki,

wybór przeciwciała, system poszerzania sygnału oraz system oceny. W metodzie tej stosuje się czterostopniową skalę (0, 1+, 2, 3) [76].

Wytworzono kilka przeciwciał charakterystycznych dla ludzkiego białka ALK, a niektóre z nich wykorzystuje się w metodzie IHC. W przypadku diagnostyki raka płuc głównie stosuje się trzy przeciwciała: klon 5A4, ALK1 i D5F3, przy czym najpowszechniejsze oraz najskuteczniejsze są dwa pierwsze [76].

Technika PCR polega na wielokrotnej amplifikacji wybranego odcinka DNA przy użyciu mieszaniny zawierającej wszystkie niezbędne enzymy (w tym polimerazę rozplatającą podwójną nić DNA, dołączającą nukleotydy na zasadzie komplementarności do istniejącej nici itd.), nukleotydy oraz substancje stabilizujące i inne charakterystyczne dla poszczególnych typów reakcji składniki. Wielokrotne podgrzewanie i ochładzanie mieszaniny reakcyjnej prowadzi do uzyskania wiernych kopii interesującego odcinka, w ilości pozwalającej na dalszą obróbkę. Kolejnym krokiem po uzyskaniu produktu PCR może być jego sekwencjonowanie, wykonywane przeważnie w celu określenia miejsca występowania i typu mutacji, co służy z reguły stwierdzeniu chorób genetycznych lub określeniu ryzyka wystąpienia schorzeń o podłożu genetycznym (obecność markerów) [72].

Za pomocą techniki FISH możliwe jest m.in. określenie liczby kopii genu, wykrycie mikrodelecji czy badanie struktury i organizacji chromosomów. Metoda ta polega na tworzeniu dwuniciowych kompleksów pomiędzy specjalnie przygotowaną (wyznakowaną) sondą molekularną a badanym, jednoniciowym fragmentem DNA lub RNA (zgodnie z regułą komplementarności) [72].

Podczas oceny nowotworu wykonywanej techniką FISH otrzymywane są wyniki tzw.:

- „negatywne” (czyli takie, w których zaobserwowano brak lub niewielkie zwielokrotnienie liczby kopii genu): charakteryzujące się obecnością co najmniej 4 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród mniej niż 40% zbadanych komórek;

- „pozytywne” (czyli takie, w których obecne jest zwielenokrotnienie liczby kopii genu): charakteryzujące się występowaniem co najmniej 4 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród co najmniej 40% komórek lub z „amplifikacją genu” (wyniki charakteryzowane przez wąskie klastry genetyczne oraz stosunek liczby kopii genu do liczby chromosomów na komórkę wynoszący co najmniej 2; lub powyżej 15 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród co najmniej 10% komórek [32]).

Zaznaczyć jednak należy, że diagnostyka rearanżacji w genie ALK prowadzona jest obecnie w bardzo nielicznych ośrodkach (z reguły w związku z prowadzonymi tam badaniami klinicznymi) [79].

3.8. Leczenie

U chorych na NDRP w stopniu IIIB przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego (wycięcie guza) można jedynie rozważyć w przypadku stwierdzenia stopnia T4N0 lub T4N1. U pozostałych chorych leczeniem z wyboru jest radioterapia lub chemioradioterapia. Ze względu na wyższą skuteczność zalecana jest jednak chemioradioterapia, która może być jednoczesna lub sekwencyjna. W ramach równoczesnej chemioradioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnego leczenia możliwe jest stosowanie skojarzenia cisplatyny z lekami powyżej wymienionymi lub z docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny należy rozważyć zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami. Radioterapię o założeniu radykalnym bez chemioterapii zaleca się w przypadku przeciwwskazania do chemioradioterapii [38].

Natomiast u chorych w IV stopniu zaawansowania leczenie ma charakter paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (gefitynib, erlotynib, kryzotynib), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Paliatywna chemioterapia u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania oparta jest na schemacie zawierającym cisplatynę, która stosowana jest z jednym z wymienionych leków:

etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed. W przypadku przeciwwskazania do cisplatyny można rozważyć zastosowanie karboplatyny z wyżej wymienionymi lekami (z wyjątkiem gemcytabiny i pemetreksedu, które są stosowane jedynie z cisplatyną). U chorych z obecnością rearanżacji w genie ALK zastosowanie kryzotynibu pozwala uzyskać bardzo wysoki odsetek odpowiedzi. Należy także podkreślić, iż nowotwory z rearanżacją w genie ALK wykazują oporność na chemioterapię i inhibitory EGFR (gefitynib, erlotynib) [37], pomimo tego faktu, że względu, że testy na obecność rearanżacji w genie AKL nie są powszechnie stosowane chorzy otrzymują chemioterapię.

U wybranych chorych z progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie II oraz kolejnych linii leczenia. Terapia ta może być jedynie stosowana u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej terapii. W II i kolejnych liniach leczenia stosowane są: docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub gefitynib [38], z czego obecnie refundowanymi lekami w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C 34)* [55] u chorych wcześniej leczonych (co najmniej II linia leczenia) są wszystkie wymienione leki z wyjątkiem gefitynibu. Ponadto, należy podkreślić, że erlotynib stosowany jest jedynie u chorych ze stwierdzoną mutacją genu EGFR, która jednocześnie wyklucza obecność rearanżacji w genie ALK [21]. Zatem w przypadku chorych wcześniej leczonych z rearanżacją w genie ALK może być zastosowany docetaksel i pemetreksed.

3.8.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne

Ze względu na słabo rozwiniętą diagnostykę rearanżacji w genie ALK w Polsce chorzy leczeni są w sposób typowy dla ogólnego rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca. Stąd też poszukiwano wytycznych i zaleceń w ogólnym wskazaniu NDRP. Stopień szczegółowości opisu zarówno populacji docelowej, jak również rodzaju terapii zależy od uszczegółowienia danych w dostępnych dokumentach. Nieliczne lub brak informacji odnośnie leczenia chorych z rearanżacją w genie ALK mogą stanowić ograniczenie dla niniejszej części analizy,

jednak nie wpływają na dalszy przebieg prac analitycznych oraz na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii kryzotynibem względem wyznaczonych komparatorów.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca:

- wytyczne NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z 2013 roku [44];
- wytyczne NCI (ang. *National Cancer Institute* – Narodowy instytut Raka w Stanach Zjednoczonych) z 2012 roku [43];
- wytyczne ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*– Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z 2012 roku [59];
- wytyczne ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z 2011 roku [9];
- wytyczne NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*– Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2011 roku [49];
- wytyczne AHS (ang. *Alberta Health Services* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2011 roku dotyczące IV stadium zaawansowania [8];
- wytyczne EORTC-SIOG (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer i International Society for Geriatric Oncology*– Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka i międzynarodowe stowarzyszenie onkologii geriatrycznej) z 2010 roku [57];
- wytyczne SEOM (ang. *Spanish Society of Medical Oncology* – hiszpańskie towarzystwo onkologiczne) z 2010 roku [58];
- wytyczne AHS (ang. *Alberta Health Services*) z 2009 roku dotyczące III stadium zaawansowania NDRP [7];
- wytyczne IPE (ang. *International Panel of Experts*– międzynarodowa grupa ekspertów) z 2008 roku [27];

- wytyczne CCO (ang. *Cancer Care Ontario* - organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z 2006 roku [53].

Na podstawie najbardziej aktualnych wytycznych organizacji NCCN z 2013 roku [44], NCI [43] i ESMO [59] z 2012 roku oraz wytycznych ASCO [9], NICE [49], AHS z 2011 roku [8] stwierdzono, że w terapii wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka stosuje się:

- docetaksel (według wymienionych wytycznych jest zalecany we wszystkich typach histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca);
- pemetreksed (według wytycznych NCCN z 2013 roku tylko u chorych z NDRP z komórek niepłatkonabłonkowych oraz gruczolakorakiem; na podstawie wytycznych ESMO z 2012 roku i AHS z 2011 roku lek zalecany jest u chorych na raka o etiologii innej niż płatkonabłonkowa);
- erlotynib (w większości wytycznych wymieniany jako opcja terapeutyczna bez wyszczególnionej populacji docelowej, według NCCN z 2013 roku zalecany u chorych w stanie sprawności od 3 do 4 z mutacją EGFR w II i III linii, a także u chorych w stanie sprawności 0-2 w II oraz w III linii bez względu na obecność mutacji, w wytycznych ESMO z 2012 roku erlotynib zalecany w stanie sprawności 0-3 w II i III linii (bez mutacji genu EGFR) oraz u wszystkich chorych z mutacją genu EGFR, którzy nie otrzymywali wcześniej TKI, bez względu na stan sprawności);
- gefitynib (według NCCN z 2013 roku wskazany u chorych z mutacją EGFR w 3-4 stanie sprawności, a także, zgodnie z tymi wytycznymi, można go stosować zamiast erlotynibu także u chorych w stanie sprawności 0-2 i 3-4 w II oraz w III linii; według ESMO z 2012 roku zalecany jest u wszystkich chorych z mutacją genu EGFR, którzy nie otrzymywali wcześniej TKI, bez względu na stan sprawności, a według wytycznych NCI z 2012 i ASCO z 2011 roku lek ten jest zalecany w II linii);

- kryzotynib (według wytycznych NCI z 2012 roku jest wskazany po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny w przypadku stwierdzenia translokacji EML4-ALK, ponadto wytyczne ESMO z 2012 roku wskazują, że należy rozważyć terapię kryzotynibem w II i III linii leczenia chorych z rearanżacją w genie ALK, jeżeli wcześniej lek ten nie był stosowany).

Inne opcje terapeutyczne wcześniej leczonych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca obejmują pochodne platyny +/- bewacyzumab (w raku innym niż płaskonabłonkowy i w przypadku leczenia erlotynibem lub kryzotynibem w I linii) lub stosowanie BSC – wytyczne NCCN z roku 2013 [44].

Podobne rekomendacje, dotyczące terapii wcześniej leczonych chorych zostały opublikowane przez organizacje: EORTC-SIOG (2010 rok), SEOM (2010 rok), AHS (2009 rok), IPE (2008 rok) oraz CCO (2006 rok). Opis wszystkich zalecanych terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Podsumowanie wytycznych dotyczących II oraz III linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca opracowanych przez międzynarodowe organizacje medyczne

Organizacja i rok opracowania wytycznych	II linia leczenia	III linia leczenia
<p>NCCN 2013 [44]</p>	<p>Stan sprawności 0-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed nie rekomendowany w raku płaskonabłonkowym; • Erlotynib; • Gefitynib; może być stosowany zamiast erlotynibu w tych krajach gdzie jest dostępny; • Pochodne platyny +/- bewacyzumab w raku innym niż płaskonabłonkowy i w przypadku leczenia erlotynibem lub kryzotynibem w I linii; <p>Stan sprawności 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib może być stosowany u chorych z mutacją EGFR; • Gefitynib może być stosowany zamiast erlotynibu w tych krajach gdzie jest dostępny, może być stosowany u chorych z mutacją EGFR; • BSC 	<p>Stan sprawności 0-2: jeżeli wcześniej nie były stosowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed (w raku innym niż płaskonabłonkowy); • Erlotynib; • Gefitynib; może być stosowany zamiast Erlotynibu w tych krajach gdzie jest dostępny ; <p>Stan sprawności 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib może być stosowany u chorych z mutacją EFGR; • Gefitynib może być stosowany zamiast erlotynibu w tych krajach gdzie jest dostępny, może być stosowany u chorych z mutacją EGFR; • BSC
<p>NCI 2012 [43]</p>	<p>Po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed; • Gefitynib; • Erlotynib; • Kryzotynib (w przypadku stwierdzenia translokacji EML4-ALK) 	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib po niepowodzeniu terapii docetakselem (przyjęto, że docetaksel stosowany był jako II linia leczenia, w rekomendacji odnoszą się do wyników badania, w którym lek stosowany był po I linii leczenia jak i po II linii leczenia, zatem uznano, że rekomendacja dla erlotynibu dotyczy również III linii terapii)

Organizacja i rok opracowania wytycznych	II linia leczenia	III linia leczenia
<p>ESMO 2012 [59]</p>	<p>Stan sprawności 0-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed w raku innym niż płaskonabłonkowy; • Erlotynib wszystkie podtypy histologiczne (u chorych niekwalifikujących się do dalszej chemioterapii, również w stanie sprawności 3 i bez mutacji genu EGFR); • Kryzotynib u chorych z rearanżacją w genie ALK, jeżeli wcześniej nie był stosowany (do rozważenia, proces rejestracyjny leku wciąż trwa); <p>U chorych z aktywną mutacją EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TKI: erlotynib, gefitynib, jeżeli wcześniej nie były stosowane 	<p>Stan sprawności 0-3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib (u chorych wcześniej nie otrzymujących TKI, bez mutacji genu EGFR); <p>U chorych z aktywną mutacją EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TKI: erlotynib, gefitynib, jeżeli wcześniej nie były stosowane <p>Kryzotynib u chorych z rearanżacją w genie ALK, jeżeli wcześniej nie był stosowany (do rozważenia, proces rejestracyjny leku wciąż trwa)</p>
<p>ASCO 2011 [9]</p>	<p>U chorych na zaawansowanego NDRP w odpowiednim stanie sprawności, oraz u których nastąpiła progresja choroby w czasie lub po leczeniu I linii schematami opartymi na pochodnych platyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed; • Erlotynib; • Gefitynib 	<p>Stan sprawności 0-3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib, jeśli nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu II linii i u osób nieleczonych wcześniej erlotynibem lub gefitynibem <p>Brak wystarczających danych odnośnie stosowania lub niestosowania leków cytotoksycznych w III linii leczenia – u chorych w III linii można rozważyć leczenie eksperymentalne, udział w badaniach klinicznych i BSC (nie sprecyzowano stanu sprawności)</p>
<p>NICE 2011 [49]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel • Erlotynib jako alternatywne leczenie dla docetakselu 	<p>Brak</p>
<p>AHS 2011 [8]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed u chorych na gruczolakoraka; • Erlotynib 	<p>Brak</p>
<p>EORTC-SIOG 2010 [57]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetreksed; • Erlotynib 	<p>Brak</p>
<p>SEOM 2010 [58]</p>	<p>Stan sprawności 0-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed w raku innym niż płaskonabłonkowy; • Erlotynib; • Gefitynib u chorych z mutacją EFGR; <p>Stan sprawności 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC • Erlotynib <p>W niektórych przypadkach można rozważyć wycięcie pojedynczych przerzutów.</p>	<p>Stan sprawności 0-3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib u chorych nieleczonych wcześniej erlotynibem lub gefitynibem; <p>Stan sprawności 3-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC

Organizacja i rok opracowania wytycznych	II linia leczenia	III linia leczenia
AHS 2009 [7]	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed; • Erlotynib 	Brak
IPE 2008 [27]	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed; • Erlotynib chorzy z przeciwwskazaniem do chemioterapii; • Gefitynib 	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib
CCO 2006 [53]	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel –stan sprawności 0-2; • Pemetreksed; • Erlotynib chorzy z przeciwwskazaniem do chemioterapii, po chemioterapii z docetakselem i pochodną platyny w I linii leczenia; • Gefitynib chorzy z przeciwwskazaniem do chemioterapii, w drugiej kolejności po erlotynibie 	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib; • Gefitynib u chorych z przeciwwskazaniem do chemioterapii, w drugiej kolejności po erlotynibie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [7, 8, 9, 27, 43, 44, 49, 53, 57, 58, 59]

Dodatkowo odnaleziono 22 dokumenty opisujące rekomendacje dla leków stosowanych u wcześniej leczonych chorych na NDRP:

- wstępna rekomendacja (w trakcie opiniowania) dotycząca stosowania kryzotynibu wydana przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) w 2013 roku [48];
- rekomendacja dotycząca stosowania docetakselu wydana przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) w 2012 roku [23];
- rekomendacja dotycząca stosowania kryzotynibu wydana przez organizację Health Canada (kanadyjska organizacja służby zdrowia) w 2012 roku [30];
- rekomendacja dotycząca stosowania docetakselu i erlotynibu wydana przez NHS (ang. *National Health Service* – narodowa służba zdrowia w Wielkiej Brytanii) w 2012 roku [52];
- rekomendacja dotycząca stosowania kryzotynibu wydane przez FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) w 2011 roku [24];

- rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu wydana przez CCNS (ang. *Cancer Care Nova Scotia* – organizacja zapewniająca profilaktykę onkologiczną na terenie Nowej Szkocji w Kanadzie) w 2011 roku [11];
- rekomendacja dotycząca stosowania erlotynibu i pemetreksedu wydana przez CCO (ang. *Cancer Care Ontario* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) w 2010 roku [12, 13];
- rekomendacja dotycząca stosowania erlotynibu, pemetreksedu oraz gefitynibu wydana przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) w 2008, 2009 i 2010 roku [46, 47, 50, 45];
- rekomendacja dotycząca stosowania pemetreksedu i erlotynibu wydana przez SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – szkockie stowarzyszenie medyczne) odpowiednio w 2008 [71] i 2006 roku [70];
- rekomendacja dotyczące erlotynibu i pemetreksedu wydane przez HAS (fr. *Haute Autorite de Sante* – francuska agencja oceny technologii medycznych) w 2008 i 2006 roku [29, 28];
- rekomendacja dotycząca stosowania erlotynibu wydana przez PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) z 2006 i z 2007 roku [61, 60, 62];
- rekomendacja dotycząca erlotynibu wydana przez CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) w roku 2005 [10];
- rekomendacja dotycząca stosowania erlotynibu i pemetreksedu wydana przez PBM (ang. *Pharmacy Benefits Management* – organizacja specjalizująca się w sektorze skoordynowanej opieki farmaceutycznej) w 2005 roku [77, 78].

Wydana w marcu 2013 roku wstępna rekomendacja NICE [48] wskazuje, że kryzotynib nie powinien być stosowany u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Chorzy otrzymujący obecnie kryzotynib mogą kontynuować leczenie do czasu, aż

lekarz prowadzący uzna za stosowane zakończenie terapii. Główną przyczyną wstępnej negatywnej rekomendacji jest brak efektywności kosztowej terapii. Ponadto, pomimo tego, iż NICE uznaje, że kryzotynib w porównaniu z chemioterapią wydłuża przeżycie to jednocześnie stwierdza, że nie można ocenić dokładnie wielkości uzyskanego efektu. Przyczyną jest brak ostatecznych wyników dla przeżycia całkowitego i konstrukcja badania (ang. *one-way cross-over*), umożliwiająca przejście chorych z grupy chemioterapii do grupy kryzotynibu po progresji choroby. Należy jednak podkreślić, że rekomendacja ta jest w trakcie opiniowania, zatem może ulec zmianie.

Według rekomendacji EMA z 2012 [23] w drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca zalecany jest docetaksel (przy zachowaniu wyszczególnionych w dokumencie warunków). Na podstawie dokumentu przygotowanego w 2012 roku przez Health Canada, kryzotynib jest zalecany do stosowania w monoterapii u chorych ze stwierdzonym przerzutowym NDRP lub z rearanżacją w genie ALK, nie jest natomiast rekomendowany do stosowania u chorych, u których nie potwierdzono obecności rearanżacji w genie ALK [30]. Z uwagi na zakończenie okresu ochrony patentowej docetakselu przypadające w 2012 roku, zmianie uległa rekomendacja NHS mówiąca do tej pory o możliwym zastosowaniu erlotynibu w razie braku tolerancji docetakselu. Obecnie obowiązująca rekomendacja u dorosłych chorych na NDRP zaleca zastosowanie docetakselu, równocześnie z powodów ekonomicznych nie rekomenduje użycia erlotynibu w tej samej populacji docelowej [52]. W oparciu o dokument wydany przez FDA w 2011 roku [24] kryzotynib jest zalecany do stosowania u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją w genie ALK. Ponadto rekomendacje CCNS z 2011 roku [11] zalecają pemetreksed w II linii leczenia chorych na NDRP w stanie sprawności 0-2 w raku innym niż płaskonabłonkowy. Według rekomendacji CCO z 2010 roku zalecany jest erlotynib u chorych ze stwierdzoną lub nieznaną ekspresją genu EGFR oraz pemetreksed [12, 13]. Stosowanie gefitynibu oraz pemetreksedu w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca według rekomendacji NICE z 2009 i 2010 roku nie jest wskazane. Decyzja ta została uzasadniona brakiem dostatecznych dowodów

dotyczących skuteczności gefitynibu, a w przypadku pemetreksedu nie wykazano przewagi tego leku w porównaniu z docetaksem przy jednoczesnej gorszej tolerancji pemetreksedu [47, 50]. Rekomendowaną przez NICE w 2008 i 2010 roku [46, 45] terapią w II linii leczenia chorych na NDRP jest erlotynib jako terapia alternatywna dla docetakselu. Organizacja SMC w 2008 roku [71] zaleca stosowanie pemetreksedu w przypadku, gdy terapia docetaksem jest przeciwwskazana. Ponadto, SMC rekomenduje stosowanie erlotynibu u chorych z ekspresją EGFR oraz gdy docetaxel nie jest wskazany [70]. Organizacja HAS w 2006 roku [29] zaleca stosowanie erlotynibu w II i III linii leczenia NDRP (miejscowo zaawansowanego i przerzutowego), natomiast w 2008 roku [28] zalecenie tej samej organizacji, w tym samym wskazaniu w II linii odnosi się do pemetreksedu. W latach 2006 [60, 62] organizacja PBAC wydała negatywne rekomendacje odnoszące się do erlotynibu w leczeniu NDRP w II linii. Powodem wydania negatywnych rekomendacji był m.in. niepewna skuteczność kliniczna i cena leku. Z kolei organizacja CADTH w 2005 roku [10] zaleca stosowanie erlotynibu w II linii leczenia NDRP (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego). Organizacja PBM w dokumencie z 2005 roku rekomenduje pemetreksed [78] i erlotynib [77] w II linii leczenia NDRP.

W III linii leczenia chorych na NDRP pozytywną rekomendację organizacji: CCO w 2010 [12], SMC w 2006 [70] oraz PBM w 2005 roku [77] uzyskał erlotynib. Należy również podkreślić, że według CCO i SMC erlotynib należy w szczególności stosować u chorych ze stwierdzoną ekspresją genu EGFR. W 2007 organizacja PBAC [61] wstrzymała się z podjęciem decyzji dotyczącej wydania rekomendacji dla erlotynibu, aby umożliwić negocjacje w sprawie ceny leku.

Z powyższych rekomendacji wynika, że w II linii leczenia zalecany jest pemetreksed i erlotynib po wcześniejszym rozważeniu możliwości zastosowania docetakselu. Erlotynib zalecany jest głównie u chorych z ekspresją EGFR bez względu na liczbę wcześniej zastosowanych linii leczenia. W przypadku chorych ze stwierdzonym przerzutowym NDRP lub z rearanżacją w genie ALK zalecane jest zastosowanie kryzotynibu.

Szczegółowe informacje zawarte w poszczególnych dokumentach przedstawiono w poniższej tabeli.



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

Tabela 7.
Podsumowanie rekomendacji dotyczących II oraz III linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca opracowanych przez międzynarodowe organizacje rządowe

Organizacja i rok opracowania rekomendacji	II linia leczenia		III linia leczenia	
	Pozytywna rekomendacja	Negatywna rekomendacja	Pozytywna rekomendacja	Negatywna rekomendacja
NICE 2013 (wstępna rekomendacja) [48]	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Kryzotynib (wstępna rekomendacja) nie jest rekomendowany u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Lek nie jest efektywny kosztowo. Kryzotynib w porównaniu z chemioterapią wydłuża przeżycie. Jednak nie można ocenić dokładnie wielkości uzyskanego efektu, gdyż brak jest ostatecznych wyników dla przeżycia całkowitego oraz konstrukcja badania (ang. <i>one-way cross-over</i>), umożliwiającą przejście chorych z grupy chemioterapii do grupy kryzotynibu po progresji choroby, ma znaczący wpływ na jego wartość. 	Brak	W rekomendacji nie określono dokładnie linii leczenia. Podano jedynie informację, że dotyczy ona chorych wcześniej leczonych, zatem może również odnosić się do III linii leczenia.

Organizacja i rok opracowania rekomendacji	II linia leczenia		III linia leczenia	
	Pozytywna rekomendacja	Negatywna rekomendacja	Pozytywna rekomendacja	Negatywna rekomendacja
EMA 2012 [23]	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel –na podstawie stosunku korzyści do ryzyka docetaksel jest preferowany w leczeniu i jest rekomendowany na następujących warunkach: <ul style="list-style-type: none"> o produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty; o system monitorowania bezpieczeństwa funkcjonujący przed i po wprowadzeniu leku na rynek 	Brak	Brak	Brak
Health Canada 2012 [30]	<ul style="list-style-type: none"> • Kryzotynib – zalecany do stosowania w monoterapii u chorych ze stwierdzonym przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub z rearanżacją w genie ALK (zalecana dawka to 250 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kryzotynib– nie jest rekomendowany u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc bez potwierdzonej rearanżacji w genie ALK 	Brak	Brak
NHS 2012 [52]	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel – rekomendowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych chorych 	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib– w efekcie pojawienia się na rynku tańszych odpowiedników docetakselu, erlotynib nie jest rekomendowany gdyż wcześniejsza warunkowa rekomendacja uzależniła użycie erlotynibu nie tylko od braku tolerancji docetakselu, ale również od ceny erlotynibu (która miała być wyrównana do ceny docetakselu – obecnie ten warunek nie jest spełniony) 	Brak	Brak

Organizacja i rok opracowania rekomendacji	II linia leczenia		III linia leczenia	
	Pozytywna rekomendacja	Negatywna rekomendacja	Pozytywna rekomendacja	Negatywna rekomendacja
FDA 2011 [24]	<ul style="list-style-type: none"> Kryzotynib – u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją w genie ALK 	Brak	Brak	Brak
CCNS 2011 [11]	Stan sprawności 0-2: <ul style="list-style-type: none"> Pemetreksed w raku innym niż płaskonabłonkowy 	Brak	Brak	Brak
CCO 2010 [12, 13]	<ul style="list-style-type: none"> Erlotynibu chorych ze stwierdzoną lub nieznaną ekspresją EGFR; Pemetreksed 	Brak	<ul style="list-style-type: none"> Erlotynib u chorych ze stwierdzoną lub nieznaną ekspresją EGFR, po niepowodzeniu terapii II linii docetaksalem lub pemetreksedem 	Brak
NICE 2010, 2009, 2008 [46, 50, 47, 45]	<ul style="list-style-type: none"> Erlotynib jako alternatywa dla docetakselu (zgodnie z wytycznymi z 2008 z zastrzeżeniem, że całkowity koszt leczenia nie przekroczy kosztów leczenia docetaksalem) 	<ul style="list-style-type: none"> Gefitynib – brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności; Pemetreksed porównywalna skuteczność z docetaksalem przy jednoczesnej gorszej tolerancji leku 	Brak	Brak
SMC 2008, 2006 [71, 70]	<ul style="list-style-type: none"> Pemetreksed w raku innym niż płaskonabłonkowy gdy docetaksel nie jest wskazany; Erlotynib u chorych z ekspresją EGFR po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej chemioterapii i z przeciwwskazaniem do docetakselu 	Brak	<ul style="list-style-type: none"> Erlotynibu chorych z ekspresją EGFR po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej chemioterapii i z przeciwwskazaniem do docetakselu 	Brak



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

Organizacja i rok opracowania rekomendacji	II linia leczenia		III linia leczenia	
	Pozytywna rekomendacja	Negatywna rekomendacja	Pozytywna rekomendacja	Negatywna rekomendacja
HAS 2008, 2006 [29, 28]	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których nie powiodła się min. 1 linia wcześniejszego leczenia chemioterapią • Pemetreksed w raku innym niż płaskonabłonkowy u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem NDRP 	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których nie powiodła się min. 1 linia wcześniejszego leczenia chemioterapią 	Brak
PBAC 2007, 2006, 2006a [60, 61, 62]	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib nie jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP (lek nieopłacalny względem BSC, niepotwierdzona skuteczność leku względem docetakselu i pemetreksedu w porównaniach pośrednich badań) 	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib – decyzja o rekomendacji leku w II i III linii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP została wstrzymana ze względu na koszt leku, ostateczna decyzja zostanie podjęta po negocjacjach odnośnie ceny)
CADTH 2005 [10]	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których nie powiodła się min. 1 linia wcześniejszego leczenia chemioterapią, z ekspresją EGFR lub o nieznanym statusie EGFR 	Brak	Brak	Brak
PBM 2005 [77, 78]	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetreksed; • Erlotynib 	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib 	Brak

Źródło: opracowanie własne na podstawie [11, 12, 13, 23, 24, 30, 46, 47, 48, 50, 52, 70, 71, 77, 78, 45, 29, 28, 60, 61, 10, 62]



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

3.8.2. Wytyczne i rekomendacje polskie

Ze względu na słabo rozwiniętą diagnostykę rearanżacji w genie ALK w Polsce chorzy leczeni są w sposób typowy dla ogólnego rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca. Stąd też poszukiwano wytycznych i zaleceń w ogólnym wskazaniu NDRP bez zawężania do istniejącej mutacji czy to EGFR czy ALK. Stopień szczegółowości opisu zarówno populacji docelowej jak i rodzaju terapii zależy od uszczegółowienia danych w dostępnych dokumentach. Nieliczne informacje, lub ich brak odnośnie leczenia chorych z rearanżacją w genie ALK stanowią ograniczenie dla niniejszej części analizy, jednak nie wpływają na dalszy przebieg prac analitycznych oraz na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii kryzotynibem względem wyznaczonych komparatorów.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 3 zalecenia opublikowane przez polskie towarzystwa naukowe, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii wcześniej leczonych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca:

- zalecenia wydane przez *Polską Unię Onkologii* w 2011 roku (PUO) [38];
- zalecenia wydane przez *Polskie Towarzystwo Onkologiczne* w 2010 roku (PTO) [34];
- zalecenia wydane przez *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* w 2009 roku (PTOK) [36].

Zalecenia polskich towarzystw naukowych opracowane w odniesieniu do II i III linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 8).

Odnalezione dokumenty wydane przez polskie organizacje medyczne wskazują na stosowanie w II linii leczenia NDRP jednego z leków: docetakselu, pemetreksedu (u chorych na raka innego niż płaskonabłonkowy [34, 38]), erlotynibu w przypadku nietolerancji bądź przeciwwskazań do stosowania chemioterapii II linii lub u chorych z mutacją genu EGFR [34, 36, 38]. Dodatkowo, według zaleceń Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku oraz Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2010 roku

gefitynib może być alternatywą dla erlotynibu. Ponadto, w szczególnych przypadkach PTO dopuszcza możliwość podania schematów dwulekowych z cisplatyną [34].

W III linii terapii chorych na NDRP zalecenia PTOK z roku 2009 wskazują na stosowanie wyłącznie erlotynibu, z kolei PTO w dokumencie wydanym w 2010 roku nie zaleca stosowania żadnego z leków w ramach III linii leczenia chorych na NDRP, a PUO w zaleceniach z 2011 roku w ogóle nie odnosi się do takiej terapii [34, 36, 38].

Tabela 8.
Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia II oraz III linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca opracowanych przez polskie towarzystwa naukowe

Organizacja oraz rok opracowania zaleceń	II linia leczenia	III linia leczenia
PUO 2011 [38]	<p>Leczenie II linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej terapii. Zalecane jest zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetakselu; • Pemetreksedu u chorych na nowotwór o histologii innej niż raka płaskonabłonkowego; • Erlotynibu u chorych z mutacją genu EGFR; • Gefitynibu u chorych z mutacją genu EGFR 	Brak informacji
PTO 2010 [34]	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel w raku płaskonabłonkowym; • Pemetreksed w raku innym niż płaskonabłonkowy; • Erlotynib lub gefitynib u chorych z mutacją EGFR; • Standardowe schematy dwulekowe z cisplatyną u chorych z progresją choroby po indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną interwencją 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się
PTOK 2009 [36]	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel; • Pemetreksed; • Erlotynib w przeciwwskazaniach lub nietolerancji chemioterapii II linii 	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib

Źródło: opracowanie własne na podstawie [34, 36, 38]

Odnaleziono dodatkowo dla II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca rekomendacje wydane przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

- *Rekomendacja Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva[®] (erlotynib)” wydana 9 czerwca 2011 roku [3];*
- *Rekomendacja Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa[®])” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego wydana 9 czerwca 2011 roku [4];*
- *Rekomendacja Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w II linii leczenia wydana 9 czerwca 2011 roku [1];*
- *Rekomendacja Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta[®]) wydana 9 czerwca 2011 roku [2].*

„Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu Tarceva[®] (erlotynib)” poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotynib z *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii* i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”. Prezes AOTM uznał, iż zasadne jest udostępnienie erlotynibu w II linii leczenia NDRP u wybranych chorych (z aktywną mutacją EGFR). Ponadto zaleca, aby testy genetyczne wykrywające mutację EGFR były finansowane przez płatnika publicznego [3].

„Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu

lecniczego gefitynib (Iressa[®])” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Niewspólmernie wysoki koszt leczenia gefitynibem nie jest uzasadniony wynikami badań klinicznych, będących podstawą rejestracji przedmiotowej substancji czynnej we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [4].”

„Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w II linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. Docetaksel jest skuteczny w leczeniu II linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Również wnioski z analizy kosztowej leku wskazują na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych. Kluczowe organizacje onkologiczne zalecają stosowanie docetakselu w terapii, jest on również finansowany w wielu krajach. Ze względu na konieczność monitorowania działań niepożądanych oraz na znaczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem leku, substancja czynna powinna zostać przeniesiona do programu zdrowotnego [1].”

„Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta[®])”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Produkt leczniczy pemetreksed w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej zgodnie z wnioskowanym programem zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup randomizowanego badania klinicznego (RCT, ang. *randomized clinical trial*) porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetakselem w II linii leczenia w subpopulacji chorych na raka gruczołowego i wielkokomórkowego. Nie wykazano natomiast takiego efektu

w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Wykazano również lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki), w porównaniu z chorymi leczonymi docetakselą. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu propozycji cenowych przyjętych przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji [2].

3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce leczenia chorych na NDRP przedstawiono na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* [55] oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii klinicznej.

Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Z uwagi na przedmiot niniejszego opracowania przedstawione zostaną jedynie informacje dotyczące II i kolejnych linii leczenia, w której zalecanymi do stosowania substancjami czynnymi są:

- erlotynib;
- docetaksel;
- pemetreksed.

Do programu kwalifikowani są chorzy w wieku powyżej 18 lat w stopniu zaawansowania IIIB i IV oraz stanie sprawności od 0 do 1 (za wyjątkiem kwalifikacji do leczenia erlotynibem, do którego mogą być włączeni chorzy w stanie sprawności od 0 do 2), u których stwierdzono mierzalne zmiany nowotworowe oraz u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia. Chorzy nie mogą mieć stwierdzonych współistniejących, poważnych chorób (szczegółowo wymienionych w opisie *Programu lekowego*) i przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz bez ograniczeń (tj. przeciwwskazań klinicznych i stanów fizjologicznych jak okres ciąży czy karmienia, które mogłyby ulec zaburzeniu w związku z terapią) mogą przyjmować odpowiednią

interwencję. Warunkiem kwalifikacji do programu są również prawidłowe wyniki testów określających czynność układu krwiotwórczego, nerek oraz wątroby.

Do terapii erlotynibem kwalifikowani są chorzy z rozpoznaniem gruczolakoraka (lub nowotworu charakteryzującego się dominacją tego typu komórek) oraz potwierdzoną mutacją genu EGFR w eksonie 19 lub 21.

Natomiast do terapii pemetreksedem włączani mogą być chorzy z rozpoznaniem gruczolakorakiem, rakiem wielkokomórkowym lub nowotworem z przewagą wymienionych typów, bez przeciwwskazań do stosowania cisplatyny oraz witamin B₁₂ i kwasu foliowego.

Do leczenia docetakselem włączani mogą być chorzy z każdym typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca, pod warunkiem braku występowania przeciwwskazań do stosowania deksametazonu.

Każdy chory kwalifikowany do terapii daną substancją musi spełniać wszystkie kryteria łącznie (wspólne, dotyczące ogólnych wskaźników stanu zdrowia oraz charakterystyczne, wyszczególnione dla danego rodzaju terapii).

Szczegółowy sposób podawania poszczególnych substancji oraz kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9
Kryteria kwalifikacji chorych oraz interwencje stosowane w II i kolejnych liniach leczenia w ramach Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)

Substancja czynna	Kryteria kwalifikacji do terapii	Schemat terapii
Erlotynib	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego; • potwierdzona mutacja genu EGFR w eksonie 19 lub 21; • zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV; • zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; • w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz nieobecność objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania; • wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych w wieku 70 lat lub więcej – wcześniejsza monoterapia); • progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia; • okres od zakończenia wcześniejszej chemioterapii co najmniej 3-4 tygodnie; • nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii za wyjątkiem wycięsienia; • wiek powyżej 18. roku życia; • sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia); • prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: -liczba granulocytów większa lub równa $1\ 500/\text{mm}^3$, 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg (1 tabletki) i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 120 minut po posiłku. 2. Każdy cykl leczenia obejmuje 28 dni – 28 tabletek.

Substancja czynna	Kryteria kwalifikacji do terapii	Schemat terapii
	<p>-liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm³;</p> <ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa czynność nerek: -stężenie kreatyniny nie przekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; • prawidłowa czynność wątroby: -stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; • brak przeciwwskazań do stosowania leku (np. nadwrażliwość na lek, ciąża i karmienie piersią, inne określone w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>); • wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych na molekulamie. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>	
Docetaksel	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca (każdy typ histologiczny); • zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV; • zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; • w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz nieobecność objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszona dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania; • wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych w wieku 70 lat lub więcej – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny); • potwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecana dawka wynosi 75 mg/m² powierzchni ciała. 2. Podanie leku obejmuje 60-minutowy wlew dożylny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. 3. Premedykacja składa się z zastosowania doustnie deksametazonu w dobowej dawce 16 mg przez 3 dni począwszy od dnia poprzedzającego rozpoczęcie stosowania docetakselu.



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

Substancja czynna	Kryteria kwalifikacji do terapii	Schemat terapii
	<p>najmniej 3 miesiące);</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia; • nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii za wyjątkiem wytyśnienia; • wiek powyżej 18 roku życia; • sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia); • prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: <ul style="list-style-type: none"> -liczba granulocytów większa lub równa 1 500/mm³, -liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm³; • prawidłowa czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> -stężenie kreatyniny nie przekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; • prawidłowa czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> -stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; • brak przeciwwskazań do stosowania leku (np. nadwrażliwość na lek, ciąża i karmienie piersią, inne określone w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>); • brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>	
Pemetreksed	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych; • zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV; • zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecana dawka wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała. 2. Podanie leku obejmuje 10-minutowy wlew dożylny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Substancja czynna	Kryteria kwalifikacji do terapii	Schemat terapii
	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; • nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz nieobecność objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania; • wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych w wieku 70 lat lub więcej – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny); • potwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące); • progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia; • nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii za wyjątkiem wyłysienia; • wiek powyżej 18 roku życia; • sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; • nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia); • prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: <ul style="list-style-type: none"> -liczba granulocytów większa lub równa $1\,500/\text{mm}^3$, -liczba trombocytów większa lub równa $100\,000/\text{mm}^3$; • prawidłowa czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> -stężenie kreatyniny nie przekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; • prawidłowa czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> -stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, -aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z 	<p>3. W dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę.</p> <p>4. W celu ograniczenia objawów toksyczności choroby otrzymujący pemetreksed powinni również otrzymywać suplementację witaminową:</p> <p>a) kwas foliowy lub produkt zawierający ten związek:</p> <p>-codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1000 mikrogramów doustnie,</p> <p>-w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu – co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1 000 mikrogramów doustnie;</p> <p>b) witamina B12:</p> <p>-w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu – 1000 mikrogramów domięśniowo,</p> <p>-co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni – 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu.</p>



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

Substancja czynna	Kryteria kwalifikacji do terapii	Schemat terapii
	<p>przerzutami w wątrobie;</p> <ul style="list-style-type: none">• brak przeciwwskazań do stosowania leku (np. nadwrażliwość na lek, ciąża i karmienie piersią, inne określone w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>);• brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B₁₂. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>	

Zródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [55]

Dodatkowo w celu określenia praktyki klinicznej w Polsce zostało przeprowadzone badanie ankietowe (wyniki badania przedstawiono w rozdziale 0). Eksperci kliniczni⁵ wskazują, że obecnie chorzy na NDRP z rearanżacją w genie ALK w II linii leczenia otrzymują głównie docetaksel lub pemetreksed, a u około 1-5% chorych stosowany jest kryzotynib. W przypadku III linii leczenia większość chorych nie jest już aktywnie leczona, otrzymują oni jedynie leczenie paliatywne, leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*). U wybranych chorych, których stan sprawności jest wystarczająco dobry (0-2 wg ECOG) w III linii leczenia, stosowany jest również kryzotynib. Po objęciu refundacją ocenianej interwencji w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)* jeden z ekspertów⁶ stwierdził, że aż 90% chorych będzie ją otrzymywać. Za przyczyny niestosowania kryzotynibu u wszystkich chorych wskazano: zły stan sprawności, przeciwwskazania do podania leku oraz ograniczenia finansowe.

4. Interwencja – kryzotynib

Kryzotynib jest substancją czynną produktu leczniczego Xalkori® [18]. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie krajów Unii Europejskiej 23 października 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Limited, UK. Produkt jest dostępny w postaci kapsułek twardych zawierających 200 i 250 mg kryzotynibu [18].

Kryzotynib, według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej ATC należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L 01 XE 16 [18].



4.1. Działanie leku

Kryzotynib jest drobnocząsteczkowym, selektywnym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK, ang. *receptor tyrosine kinase* – receptor kinazy tyrozynowej) i jego onkogennych wariantów (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Substancja ta jest także inhibitorem receptora czynnika wzrostu hepatocytów. „Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach *in vivo*”. [18].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Kryzotynib zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xalkori®* [18] wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej leczonym ALK-dodatnim (z obecną rearanżacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Terapia kryzotynibem powinna być rozpoczęta i stosowana pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu leczenia przeciwnowotworowego. Przy kwalifikacji chorych do leczenia kryzotynibem konieczne jest wykonanie dokładnego i zwalidowanego testu w kierunku ALK [18].

Zalecany schemat dawkowania leku to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Po wystąpieniu obiektywnej progresji choroby u niektórych chorych można rozważyć przedłużenie leczenia, ale nie wykazano dodatkowych korzyści [18].

W przypadku pominięcia dawki, produkt należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie w celu uzupełnienia pominiętej dawki [18].

W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki można ją zmodyfikować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji [18].

4.4. Działania niepożądane

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania kryzotynibu (386 chorych) zostały zestawione w poniższej tabeli. Uwzględniono również stopień ich toksyczności – G (od 0 do 5) według skali CTC-NCI (ang. *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*) [42]. Stopień 0 oznacza brak działań niepożądanych, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – zagrażające życiu lub upośledzające funkcjonowanie, 5 – śmierć z powodu działań niepożądanych [18].

Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) [18].

Tabela 10.

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych związane ze stosowaniem kryzotynibu (u łącznie 386 chorych)

	Działanie niepożądane	Częstość występowania	Liczba osób, u których wystąpiły działania niepożądane n (%)	
			Wszystkie stopnie toksyczności	Stopień toksyczności G3/G4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	39 (10)	26 (7)
	Leukopenia	Często	17 (4)	2 (<1)
	Limfopenia	Często	9 (2)	8 (2)
	Niedokrwistość	Często	6 (2)	1 (<1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Spadek apetytu	Bardzo często	73 (19)	0 (0,0)
	Hipofosfatemia	Często	10 (3)	6 (2)
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia*	Bardzo często	44 (11)	2 (<1)
	Nieukładowe zawroty głowy	Bardzo często	59 (15)	0 (0,0)
	Zaburzenia smaku	Bardzo często	51 (13)	0 (0,0)
Zaburzenia w obrębie oka	Zaburzenia widzenia*	Bardzo często	225 (58)	1 (<1)
Zaburzenia serca	Bradykardia*	Często	14 (4)	0 (0,0)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc	Często	4 (1)	4 (1)**
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często	157 (41)	3 (<1)
	Nudności	Bardzo często	208 (54)	2 (<1)
	Biegunka	Bardzo często	160 (42)	2 (<1)
	Zaparcia	Bardzo często	111 (29)	0 (0,0)
	Zaburzenia przetyku*	Często	24 (6)	0 (0,0)
	Niestrawność	Często	19 (5)	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często	35 (9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu moczowego i nerek	Torbiel nerki***	Niezbyt często	2 (<1)	1 (<1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie*	Bardzo często	86 (22)	6 (2)
	Obrzęk*	Bardzo często	104 (27)	0 (0,0)

	Działanie niepożądane	Częstość występowania	Liczba osób, u których wystąpiły działania niepożądane n (%)	
			Wszystkie stopnie toksyczności	Stopień toksyczności G3/G4
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	53 (14)	20 (5)
	Wydłużony odcinek QT w elektrokardiogramie	Często	4 (1)	2 (<1)
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często	38 (10)	7 (2)
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	9 (2)	0 (0)

* obejmuje przypadki zgłaszane w obrębie grup objawów: obrzęk (obrzęk, obrzęk obwodowy), zaburzenia przełyku (choroba refluksowa, bolesne przełykanie, ból przełyku, wrzód przełyku, zapalenie przełyku, refluks przełykowy, dysfagia, dyskomfort w nadbrzuszu), neuropatia (neuralgia, neuropatia obwodowa, parestezje, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czucioworuchowa, zaburzenia czucia), zaburzenia widzenia (podwójne widzenie, błyski, zamazane widzenie, osłabienie widzenia, męty w ciele szklistym), bradykardia (bradykardia, bradykardia zatokowa) oraz zmęczenie (astenia, zmęczenie).

** w tym 1 zdarzenie stopnia 5.

*** w tym złożone torbiele nerek.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®* [18]

Produkt Xalkori® nie powinien być stosowany u chorych z ciężką niewydolnością wątroby. W trakcie terapii należy monitorować u chorych funkcjonowanie wątroby poprzez wykonywanie testów czynnościowych wątroby obejmujących oznaczenie ALT, AST, bilirubiny całkowitej dwa razy w miesiącu w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie raz w miesiącu oraz w razie wskazań klinicznych, przy czym częstsze badania są konieczne w przypadku zwiększania tych parametrów stopnia 2., 3., 4. [18].

W trakcie terapii należy monitorować chorych pod kątem występowania objawów zapalenia płuc. Jeśli podejrzewane jest zapalenie płuc należy wstrzymać terapię. W przypadku zdiagnozowania zapalenia płuc związanego z terapią należy całkowicie przerwać terapię. Produkt Xalkori® powinien być stosowany z ostrożnością u chorych z predyspozycjami do wystąpienia lub odnotowanym w historii choroby wydłużeniem odcinka QTc oraz u chorych stosujących leki co do których wiadomo, że wydłużają czas trwania odcinka QTc. W czasie stosowania produktu Xalkori® u tych chorych należy prowadzić monitoring wyników EKG oraz poziomu elektrolitów [18].

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [67] należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce określono w oparciu o obowiązujący *Program lekowy*. W *Programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* chory kwalifikujący się do II linii leczenia otrzymuje w ramach tego świadczenia gwarantowanego erlotynib, docetaksel lub pemetreksed [55]. Spośród zalecanych w Programie substancji, erlotynib jest wskazany u chorych z potwierdzoną mutacją EGFR. W oparciu o dane z przeprowadzonych już badań wiadome jest, że występowanie mutacji EGFR wyklucza obecność rearanżacji w genie ALK [21]. Dlatego też erlotynib – z uwagi na szczególnie doprecyzowane wskazanie leczenia NDRP u chorych z potwierdzoną mutacją EGFR nie będzie stanowił komparatora dla ocenianej technologii medycznej. W przypadku negatywnego wyniku testu na obecność mutacji EGFR (w związku z brakiem szeroko rozpowszechnionej diagnostyki rearanżacji w genie ALK) chory z rozpoznaniem gruczolakoraka (typ histologiczny, w którym najczęściej występuje rearanżacja w genie ALK) otrzymywałby docetaksel lub pemetreksed. Założenie takie potwierdzają również eksperci⁷, którzy uważają, że obecnie w praktyce klinicznej chorzy na NDRP z rearanżacją w genie AKL otrzymują te terapie. Warto zauważyć, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym przedstawionym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego docetaksel* jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka

płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii [17], natomiast pemetreksed jest wskazany jako leczenie drugiego rzutu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [16]. Ponadto, należy podkreślić, że obecnie testy na obecność rearanżacji w genie ALK są wykonywane sporadycznie [21], najczęściej w ramach badań naukowych, zatem chorzy pomimo, że mają wskazania do terapii celowanej, nie stosują jej. Zgodnie z opinią eksperta⁸ standardowo wszyscy chorzy w populacji docelowej powinni być leczeni kryzotynibem, z wyjątkiem tych, którzy mają przeciwwskazania do zastosowania tego leczenia lub mają zły stan sprawności.

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że komparatorami dla produktu Xalkori® (kryzotynib) w zdefiniowanej populacji docelowej (wcześniej leczeni chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną oraz refundowanymi ze środków publicznych, są:

- docetaksel;
- pemetreksed.

W poniższych rozdziałach znajduje się opis potencjalnych komparatorów.

5.1. Docetaksel

Docetaksel dostępny jest na polskim rynku w wielu produktach, w tym obecnie (na dzień 21 stycznia 2013 rok) refundowanymi są: Camitotic®, Docetaxel-Hospira®, Docetaxel TEVA®, Taxegis®, Docetaxel - Ebewe® [55]. Opis substancji przedstawiono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Camitotic®* [17]. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 15 października 2010 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Actavis Group PTC ehf. Produkt jest

dostępny w dawce 20, 80 i 160 mg w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji wraz z rozpuszczalnikiem [17].

Docetaksel, według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej ATC należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksoidy, kod ATC: L 01 CD 02 [17].

5.1.1. Działanie leku

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym w wyniku pobudzania łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowania ich rozpadu, co prowadzi do znacznego zmniejszenia ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Docetaksel przerywa sieć mikrotubuli, która jest niezbędna do czynności życiowych komórki w fazie mitozy i interfazy. Lek ten jest aktywny w wielu liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny, kodowanej przez gen wielolekowej oporności [17].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Docetaksel zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Camitotic®* [17] wskazany jest w:

- niedrobnokomórkowym raku płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzenia uprzednio stosowanej chemioterapii;
- w skojarzeniu z cisplatyną w nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu;
- w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych;
- w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu;

- w monoterapii w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych (poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący);
- w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu raka piersi z przerzutami u chorych, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów;
- w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii (poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny);
- w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z niezależnym od hormonów rakiem gruczołu krokowego z przerzutami;
- w połączeniu z cisplatiną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolaka żołądka z przerzutami, w tym gruczolaka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów;
- w połączeniu z cisplatiną i 5-fluorouracyłem w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [17].

W poniższym podrozdziale (dawkowanie i przyjmowanie leku) uwzględniono jedynie stosowanie leku w pierwszym wskazaniu – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Natomiast działania niepożądane zostały podane bez wyszczególnienia wskazania. W przypadku opisu działań niepożądanych obserwowanych w trakcie badań klinicznych zaprezentowano działania dla docetakselu stosowanego w monoterapii w dawce 75 mg/m²p.c.

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w stosowaniu leków cytotoksycznych i powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [17].

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny zalecana dawka docetakselu w monoterapii wynosi 75 mg/m²p.c. [17].

5.1.4. Działania niepożądane

W poniższej tabeli zostały przedstawione działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania docetakselu w monoterapii w dawce 75 mg/m²p.c. Działania te zostały pogrupowane wg układów i narządów oraz częstości występowania. Uwzględniono również stopień ich toksyczności – G (od 0 do 5) według skali CTC-NCI [42]. Stopień 0 oznacza brak działań niepożądanych, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – zagrażające życiu lub upośledzające funkcjonowanie, 5 – śmierć z powodu działań niepożądanych. Podano również odsetek chorych, u których wystąpiło dane działanie niepożądane w określonym stopniu toksyczności. Częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥10% chorych); często (≥1% do <10% chorych) [17].

Tabela 11.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem docetakselu w monoterapii w dawce 75 mg/m² p.c.

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (G4: 54,2%), niedokrwistość (G3/4: 10,8%), trombocytopenia (G4: 1,7%)	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	Bardzo często
	Neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (G3/4: 3,3%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%), wymioty (G3/4: 0,8%), biegunka (G3/4: 1,7%)	Bardzo często
	Zaparcia	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, odczyny skórne (G3/4: 0,8%)	Bardzo często
	Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%)	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	Bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (G3/4: 5%)	Bardzo często

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%), ból	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny (G3/4: <2%)	Często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Camitotic®* [17]

Poza przedstawionymi w powyższej tabeli działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w badaniach klinicznych, w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Camitotic®* przedstawiono także działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu docetakselu do obrotu. Działania te zostały pogrupowane wg układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [17].

Tabela 12.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem docetakselu po wprowadzeniu leku do obrotu

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynności szpiku kostnego i inne zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego, rozsiane wyrzepienie wewnątrznaczyniowe (często w połączeniu z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową)	Brak danych
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki lub przemijające utraty świadomości	Rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	Przemijające zaburzenia widzenia (błyski, mroczki) zazwyczaj podczas wlewu dożylnego związane z reakcjami nadwrażliwości	Bardzo rzadko
	Łzawienie z zapaleniem spojówek lub bez, spowodowane nadwrażliwością przewodu łzowego	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Ototoksyczność, upośledzenie słuchu i (lub) utrata słuchu	Rzadko

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ostry zespół zaburzeń oddychania, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, popromienne zapalenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie radioterapią)	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Odwodnienie, perforacja żołądka lub jelit, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit w przebiegu neutropenii, niedrożność jelit	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Skórny toczek rumieniowaty, wysypki pęcherzowe (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywowa naskórka)	Bardzo rzadko
	Zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny	Brak danych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ostra białaczka szpikowa*, mielodysplazja*	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Zaburzenia żyłne, zaburzenia zakrzepowozatorowe	Rzadko
Zakażenia ogólne i stany w miejscu podania	Nawrót objawów popromiennych, odwodnienie i obrzęk płuc	Rzadko
	Zatrzymanie płynów (bez epizodów skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego)	Brak danych
Zaburzenia układu immunologicznego	Wstrząs anafilaktyczny (czasami zakończony zgonem)	Brak danych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby (niekiedy prowadzące do zgonu szczególnie u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby)	Bardzo rzadko

*związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami i (lub) radioterapią

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Camitotic®* [17]

5.2. Pemetreksed

Pemetreksed jest substancją czynną produktu leczniczego Alimta® [16]. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 września 2004 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V. Produkt jest dostępny w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawkach 100 lub 500 mg pemetreksedu w postaci soli sodowej [16].

Pemetreksed, według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej ATC należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe

i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L 01 BA 04 [16].

5.2.1. Działanie leku

Pemetreksed jest antagonistą kwasu foliowego, zaburzającym podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek. Hamuje działanie syntazy tymidylowej, reduktazy dihydrofolanowej i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego, czyli enzymów uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminy. Jego metabolity w komórkach nowotworowych charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące syntezę tymidylową i formylotransferazę rybonukleotydu glicynamidowego [16].

5.2.2. Zarejestrowane wskazanie

Pemetreksed zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Alimta*® [16] wskazany jest w:

- leczeniu podtrzymującym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować jednoczesne stosowanie pochodnych platyny i gemcytabiny, paklitakselu lub docetakselu);
- w leczeniu drugiego rzutu w monoterapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;
- w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;

- w skojarzeniu z cisplatyną u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej [16].

W dalszych podrozdziałach (dawkowanie i przyjmowanie leku oraz działania niepożądane) uwzględniono jedynie stosowanie leku we wskazaniu: leczenie drugiego rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

5.2.3. Dawkowanie i sposób podawania

Pemetreksed w dawce 500 mg/m²p.c. stosowany jest w monoterapii u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca przyjmujących wcześniej chemioterapię. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia, wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [16].

5.2.4. Działania niepożądane

W poniższej tabeli zostały przedstawione działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych u ponad 5% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca przyjmujących pemetreksed w II linii leczenia. Działania te zostały pogrupowane wg układów i narządów, oraz częstości występowania. Uwzględniono również stopień ich toksyczności – G (od 0 do 5) według skali CTC-NCI [42]. Stopień 0 oznacza brak działań niepożądanych, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – zagrażające życiu lub upośledzające funkcjonowanie, 5 – śmierć z powodu działań niepożądanych. Podano również odsetek chorych, u których wystąpiło dane działanie niepożądane w określonym stopniu. Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [16].

Tabela 13.

Częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych związanych ze stosowaniem pemetreksedu (n=265) w monoterapii w II linii leczenia chorych na NDRP

	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Odsetek osób, u których wystąpiły działania niepożądane [%]	
			Wszystkie stopnie toksyczności	Stopień toksyczności G3/4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba granulocytów	10,9	5,3
		Zmniejszona liczba leukocytów	12,2	4,2
		Zmniejszone stężenie hemoglobiny	19,2	4,2
	Często	Zmniejszona liczba płytek krwi	8,3	1,9
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	12,8	0,4
		Wymioty	16,2	1,5
		Zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła	14,7	1,1
		Nudności	30,9	2,6
		Jadłowstręt	21,9	1,9
	Często	Zaparcia	5,7	0,0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT)	7,9	1,9
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST)	6,8	1,1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka, złuszczenie się naskórka	14,0	0,0
	Często	Świąd	6,8	0,4
		Łysienie	6,4	0,4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	34,0	5,3
	Często	Gorączka	8,3	0,0

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta®* [16]

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania kryzotynibu

Kryzotynib nie jest obecnie finansowany ze środków płatnika publicznego zarówno w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Katalogu leków, stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym* jak również nie obejmuje go refundacja w ramach *Katalogu leków dostępnych w ramach programu lekowego* [55].

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej kryzotynib będzie finansowany w ramach nowoutworzonego *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)*.

6.2. Sposób finansowania komparatorów

Obecnie w Polsce potencjalnymi komparatorami dla kryzotynibu w leczeniu wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca są: docetaksel i pemetreksed. Substancje te są finansowane z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*, który jest regulowany *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.* [55].

Dokładne dane dotyczące grupy limitowej, urzędowej ceny zbytu, ceny detalicznej, wartości limitu finansowania i poziomu odpłatności docetakselu i pemetreksedu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Grupa limitowa, cena, limit finansowania oraz poziom odpłatności dla

docetakselu i pemetreksedu finansowanych ze środków publicznych w ramach Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Docetaxelum	Camitotic®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	Bezpłatne
	Camitotic®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	857,84	909,31	909,31	Bezpłatne
	Camitotic®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	1013.0, Docetaxelum	2247,7	2382,56	2382,56	Bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	246,02	260,78	260,78	Bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	997,27	1057,11	1057,11	Bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	1053,97	1117,21	1117,21	Bezpłatne
	Docetaxel Hospira®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	64,8	68,69	68,69	Bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Docetaxel Hospira®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,2	274,75	274,75	Bezpłatne
	Docetaxel Hospira®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 16 ml	1013.0, Docetaxelum	486,0	515,16	515,16	Bezpłatne
	Docetaxel TEVA®, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	1013.0, Docetaxelum	70,92	75,18	75,18	Bezpłatne
	Docetaxel TEVA®, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml + 1 fiol. rozp. a 6 ml	1013.0, Docetaxelum	283,69	300,71	300,71	Bezpłatne
	Taxegis®, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. a 0,5 ml (+ rozp. 1,5 ml)	1013.0, Docetaxelum	97,98	103,86	103,86	Bezpłatne
	Taxegis®, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml (+ 1 fiol. rozp. a 6 ml)	1013.0, Docetaxelum	538,92	571,26	571,26	Bezpłatne
Pemetreksedum	Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.s.subs.	1034.0, Pemetreksed	764,1	809,95	809,95	Bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.s.subs.		3822,12	4051,45	4049,75	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [55]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (badania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa kryzotynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz interwencji badanej

(kryzotynib). Ze względu na fakt, iż strategia została wykorzystana do 2 etapów analizy: pierwszego, w którym poszukiwano publikacji wtórnych oraz drugiego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów oraz nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Przeszukano również strony internetowe ASCO i ESMO w celu odnalezienia badań pierwotnych opublikowanych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych lub prezentacji konferencyjnych. Na stronie internetowej ASCO wyszukiwanie przeprowadzono stosując słowa kluczowe odnoszące się do nazwy czynnej i handlowej interwencji badanej, natomiast na stronie ESMO ze względu na ograniczenia wyszukiwarki przeprowadzono ręczne przeszukanie książek abstraktów oraz prezentacji zamieszczonych na tej stronie.

W bazie CRD oraz na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, w obu rejestrach zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku, a dodatkowo w rejestrze clinicaltrials.gov (ze względu na dużą liczbę trafień odnoszących się do innych niż NDRP populacji) zastosowano strategię wyszukiwania poszerzoną o słowa kluczowe dla populacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji wtórnych oraz badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających

pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno opracowania wtórne i badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.5.

7.3. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (KD, ANK). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AG) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.4.1 i 7.5.1.

7.4. I etap przeglądu – badania wtórne

7.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania wtórne (przeglądy systematyczne⁹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [67]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

⁹ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [19]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** wcześniej leczeni¹⁰ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK;
- **interwencja:** kryzotynib w dawce zgodnej z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xalkori®* [18];
- **metodyka:** badania wtórne (przeglądy systematyczne¹¹ z lub bez metaanalizy), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej nieleczeni;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

7.4.2. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 210 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, jednak nie odnaleziono w niej publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*pCODR 2012* [91]) spełniający kryterium populacji i interwencji przedstawiony w rozdziale 7.4.1 zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia*

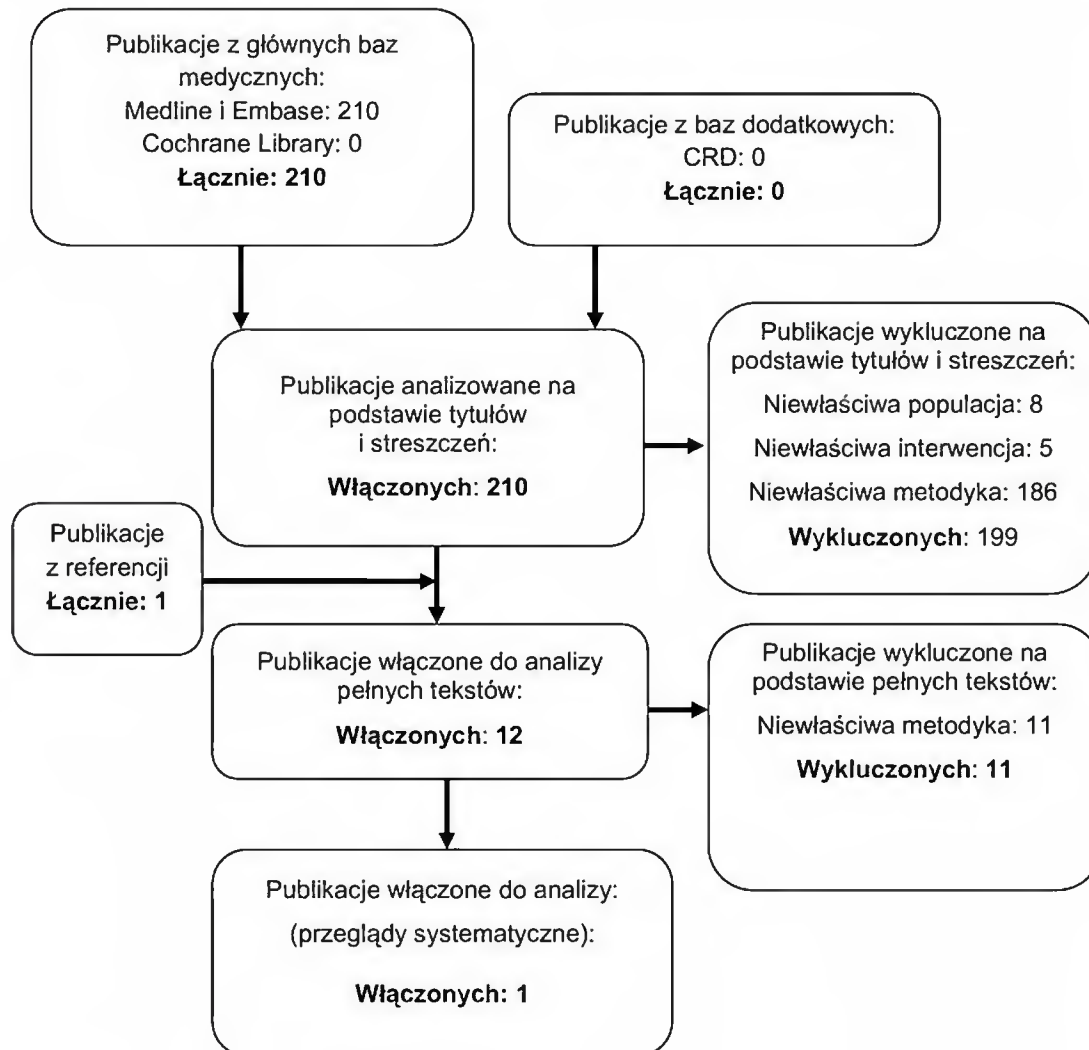
¹⁰ w sytuacji, gdy nie zostaną odnalezione publikacje, w których wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni, do analizy będą włączane badania, w których chorzy wcześniej leczeni stanowili co najmniej 80% populacji uczestniczącej w badaniu;

¹¹ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [19]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: 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;

2012 r.). Niniejsza analiza nie została oparta na wynikach odnalezionego przeglądu systematycznego, ponieważ pomimo, iż jest to przegląd aktualny nie analizowano w nim danych dla porównania kryzotynibu względem zidentyfikowanych komparatorów. Należy również zauważyć, że przegląd ten pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cook'a odbiega metodycznie od Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, co sprawia, że jego aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd ten został wskazany w analizie i dodatkowo w rozdziale 11.6 przedstawiono jego ocenę krytyczną wraz z opisem wniosków jego autorów oraz odniesiono się do niego w dyskusji (rozdział 10).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.9.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [64]

7.5. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** wcześniej leczeni¹² chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK;
- **interwencja:** kryzotynib w dawce zgodnej z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xalkori®* [18];
- **komparator:**
 - docetaksel, pemetreksed w dawkach zgodnych z określonymi w opisie komparatorów (rozdziały 5.1.3, 5.2.3);
 - brak w przypadku badań jednoramiennych włączonych do analizy;
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), jakość życia chorych (QoL, ang. *quality of life*) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), odpowiedź na leczenie;
- **metodyka:** badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania eksperymentalne lub obserwacyjne bez grupy kontrolnej (uzupełniająca analiza

¹² w sytuacji, gdy nie zostaną odnalezione publikacje, w których wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni, do analizy będą włączane badania, w których chorzy wcześniej leczeni stanowili co najmniej 80% populacji uczestniczącej w badaniu;

bezpieczeństwa¹³), w przypadku badań jednoramiennych włączane będą tylko takie, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych; w przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; badania opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz abstrakty¹⁴.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej nieleczeni;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodny z założonymi w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [rozdział 5], inny niż wyżej wymienione; dla badań jednoramiennych nie oceniano zgodności komparatora;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.5.2. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 317 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 64 publikacje;

¹³ ze względu na fakt, iż kryzotynib jest lekiem innowacyjnym, analiza bezpieczeństwa zostanie poszerzona o dane z badań jednoramiennych, nie będą jednak uwzględniane badania jednoramienne dla komparatorów

¹⁴ w przypadku, gdy odnaleziony abstrakt będzie dotyczył badania nieopublikowanego, będzie on włączony do analizy, natomiast abstrakty do badań już opublikowanych nie będą uwzględniane

- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 43 publikacje
- stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Przeszukano również strony internetowe ASCO i ESMO w celu odnalezienia badań pierwotnych opublikowanych jedynie w postaci abstraktów lub prezentacji konferencyjnych. Przeszukanie tych stron wskazało na istnienie 7 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy, które nie zostały odnalezione w ramach przeszukania baz głównych oraz stron EMA, FDA i URPLW MiPB. Dwie publikacje (abstrakt *Shaw 2012* [94] i prezentacja *Shaw 2012b* [95]) opisywały wyniki badania *PROFILE 1007* (badanie włączone do analizy), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu względem docetakselu i pemetreksedu. Pięć kolejnych stanowiły abstrakty, w których opisywano wyniki badania jednoramiennego *PROFILE 1005* (abstrakty *Besse 2012* [84], *Kim 2012* [88], *Kim 2012b* [87], *Salgia 2012* [92], *Crino 2011* [20]). Spośród nich 4 zostały włączone do analizy, natomiast jeden (abstrakt *Crino 2011* [20]) nie został uwzględniony w analizie, ze względu na fakt, iż wszystkie wyniki w nim przedstawione pokrywały się z tym analizowanymi w abstrakcie *Kim 2011* [89].

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji:

- 3 odnalezione w ramach przeszukania baz głównych: *Camidge 2012* [85], *Kim 2011* [89], *Solomon 2011* [96];
- 6 odnalezionych na stronach ASCO i ESMO: *Besse 2012* [84], *Kim 2012* [88], *Kim 2012b* [87], *Salgia 2012* [92], *Shaw 2012* [94] i *Shaw 2012b* [95];
- 1 odnaleziona na stronie EMA: *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori®* [18]
- 1 z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*: *NCT00932451* [90];
- 1 okresowy raport o bezpieczeństwie leku dostarczony przez Zamawiającego.

Dodatkowo, po dacie ostatniego wyszukiwania, opublikowano w pełnym tekście wyniki badania *PROFILE 1007*. W związku z uwagami MZ w Piśmie MZ-PLR-460-

18648-3/KWA/13 analiza została uzupełniona o wyniki zawarte w publikacji *Shaw 2013* [93].

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane *PROFILE 1007* (publikacja *Shaw 2013* wraz z *Suplementem* [93], abstrakt *Shaw 2012* [94] i prezentacja *Shaw 2012b* [95]), w którym porównywano skuteczność kryzotynibu względem docetakselu oraz pemetreksedu. Badanie to nie zostało jeszcze opublikowane a jego wyniki przedstawiono jedynie w postaci abstraktu oraz prezentacji konferencyjnej, jednak z uwagi na fakt, iż jest to jedyna publikacja porównująca ocenianą interwencję względem wybranych komparatorów zdecydowano, iż będzie ono stanowiło podstawę niniejszej analizy.

Analiza bezpieczeństwa została uzupełniona o dane z 2 badań jednoramiennych (7 publikacji):

- badanie *PROFILE 1001* [85];
- badanie *PROFILE 1005* (publikacje *Besse 2012* [84], *Kim 2011* [89], *Kim 2012* [88], *Kim 2012b* [87], *Salgia 2012* [92], *Solomon 2011* [96] oraz dane z rejestru badań klinicznych, które zostały wykorzystane do opisu metodyki badania publikacja *NCT00932451* [90]).

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 2 publikacje stanowiące *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®* (jedna opublikowana na stronie FDA a druga na stronie EMA). Opis działań niepożądanych przedstawionych w obu publikacjach był bardzo zbliżony, a jedyną różnicę stanowiła liczebność populacji, dla jakiej raportowano działania niepożądane. W związku z powyższym zdecydowano, że analiza bezpieczeństwa zostanie uzupełniona o dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®* opublikowanej na stronie EMA, w której częstość występowania działań niepożądanych analizowano w większej populacji chorych. Ponadto, zasadność uwzględnienia opisu ze strony EMA uzasadnia również fakt, że według FDA Xalkori® może być stosowany nie tylko po wcześniejszym leczeniu; we wskazaniu nie ograniczono populacji do chorych wcześniej leczonych.

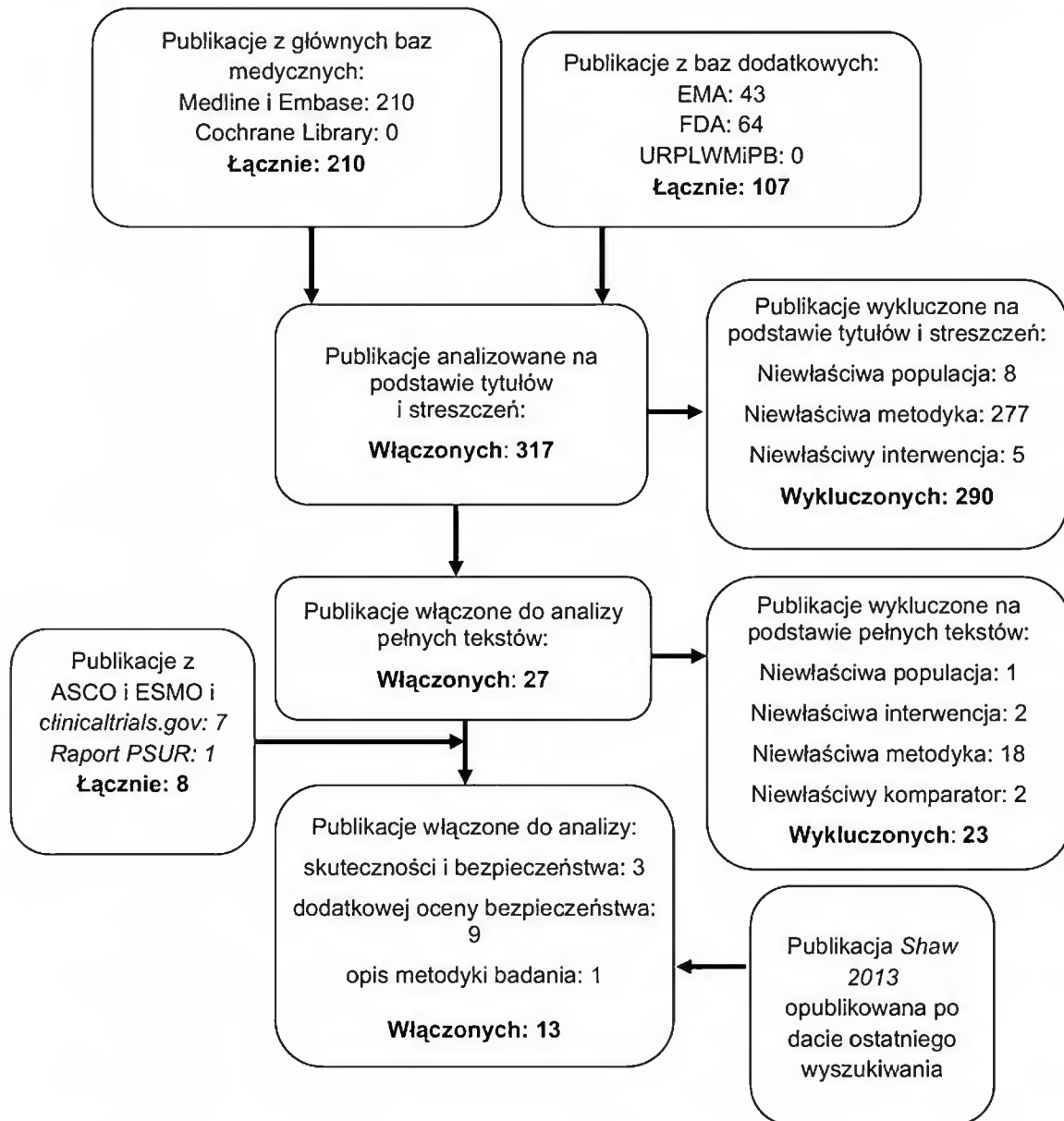
Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 18 publikacji opisujących badania kliniczne w toku, jednak tylko 5 spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy. Dwie spośród odnalezionych publikacji (dotyczące badań w toku: *PROFILE 1007* i *PROFILE 1005*) zostały opublikowane w postaci abstraktów i włączone do niniejszej analizy. Dodatkowo w celu opisu metodyki badania *PROFILE 1005* wykorzystano dane zamieszczone w rejestrze badań klinicznych. Pozostałe 3 publikacje dotyczyły badań w toku, do których nie opublikowano jeszcze wyników (jedno badanie, do którego nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji chorych oraz dwa rekrutujące chorych). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.2.

Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano uzupełniające dane odnośnie metodyki badania *PROFILE 1007* oraz okresowy raport o bezpieczeństwie PSUR (*ang. Periodic Safety Update Report*).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami ich odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.9.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [64]

7.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cook'a [19]. W załączniku 11.8 (Tabela 126) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [33] (wzór skali przedstawiono w załączniku 11.8, Tabela 127) . Badania jednoramienne zarówno w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [80, 66]. W załączniku 11.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 128, Tabela 129).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [26] (wzór skali przedstawiono w załączniku 11.8 (Tabela 130).

7.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.1 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak odpowiedzi na leczenie) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas wolny od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)¹⁵ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) obliczano, gdy parametr względny OR był istotny statystycznie. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. Z kolei parametr **NNT** (ang. *number*

¹⁵ HR to pojęcie analogiczne do RR pod względem interpretacyjnym. Jest wynikiem analizy krzywych lub tabeli przeżywalności. Określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

W analizie bezpieczeństwa nie obliczano parametrów NNT/NNH, gdyż nie jest możliwa właściwa ich interpretacja w odniesieniu do czasu w jakim zaobserwowano efekt. W badaniu *PROFILE 1007* raportowane zdarzenia niepożądane zostały przedstawione bez uwzględnienia faktu, że okres trwania leczenia CRIZ był znacząco dłuższy niż chemioterapią. Mediana liczby cykli terapii w grupie stosującej kryzotynib wynosiła 11, a w grupie pemetreksed lub docetaksel 4 (długość trwania jednego cyklu w obu grupach to 21 dni).

Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik OR. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika OR zawierał wartość 1. W przypadku, kiedy wartość parametru OR była istotna statystycznie a jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy grupami dla parametru RD, wynik traktowano jako nieistotny statystycznie.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.1 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź

przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 15.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Gdy parametr względny OR był istotny statystycznie	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

7.8. Charakterystyka włączonego randomizowanego badania pierwotnego

7.8.1. Metodyka

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane, niezaślepienie *PROFILE 1007*. Do badania włączono 347 chorych (po 173 do grupy kryzotynibu i 174 do chemioterapii) wcześniej leczonych na niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją w genie ALK. Jest to badanie będące aktualnie w toku. W dostępnej publikacji przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r. Wiadomo, że tego dnia w grupie kryzotynibu leczenie otrzymywało 85 chorych (49%) a w grupie chemioterapii 28 chorych (16%). Większość pacjentów (ok. 69%) w każdej z grup pozostało w badaniu pod obserwacją (ang. *follow-up*).

W badaniu *PROFILE 1007* porównywano zastosowanie kryzotynibu (CRIZ) względem chemioterapii (CHEM) przy zastosowaniu docetakselu lub pemetreksedu. Mediana liczby cykli terapii wynosiła 11 w grupie stosującej kryzotynib oraz 4 w grupie stosującej pemetreksed lub docetaksel. Mediana okresu obserwacji wynosiła odpowiednio 12,2 oraz 12,1 miesiąca.

W przypadku progresji choroby u pacjentów w grupie CHEM, dopuszczano zmianę leczenia na kryzotynib (ang. *one-way cross-over*) w ramach jednoramiennego badania *PROFILE 1005*. W momencie przedstawienia wstępnych wyników, 112 (64,4%) chorych z grupy CHEM zmieniło leczenie na CRIZ.

Badanie zostało zakwalifikowane do podtypu IIA, według klasyfikacji AOTM. Jakość badania została oceniona na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad (badanie randomizowane, właściwa metoda randomizacji, podano liczbę chorych, która wcześniej zakończyła leczenie).

Sponsorem badania była firma Pfizer. Podejście do testowanej hipotezy to *superiority*.

Za zmianę istotną klinicznie dla punktu końcowego PFS uznano wartość HR nie wyższą niż 0,64 lub gdy mediana PFS wzrosła z 4,5 do 7 miesięcy po zastosowaniu CRIZ zamiast CHEM. Ponadto, stwierdzono, że aby móc z mocą statystyczną 90% zdeterminować testem statystycznym (test jednostronny, próg alfa wynoszący 0,025) uzyskanie tego punktu końcowego należy zaobserwować co najmniej 217 zdarzeń progresji choroby lub zgonu.

W przypadku OS, którego analiza wstępna mogła być prowadzona po uzyskaniu ostatecznych wyników PFS, uznano za istotne klinicznie wykazanie wzrostu tego punktu w grupie CRIZ o 44% w porównaniu do grupy CHEM. Ponadto, przyjęto, że aby móc z mocą statystyczną 80% zdeterminować testem statystycznym uzyskanie tego punktu końcowego należy zaobserwować co najmniej 241 zdarzeń (zgonów).

Zgodnie z przyjętym powyżej założeniem należy jednak pokreślić, że wyniki OS w analizowanym badaniu nie są ostateczne, mają charakter wstępny. W badaniu nie została jeszcze osiągnięta moc wnioskowania statystycznego, gdyż w momencie przeprowadzania wstępnej analizy OS, wystąpiło 40% spośród 241 zdarzeń (49 w grupie CRIZ i 47 w grupie CHEM) potrzebnych do osiągnięcia założonej mocy statystycznej.

W protokole do badania *PROFILE 1007* zamieszczono informację, że w badaniu raportowano zdarzenia niepożądane, które nie musiały mieć związku przyczynowo skutkowego z ocenianą terapią.

Metodyka badania włączonego do analizy została szczegółowo przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Metodyka badania włączonego do analizy

Badanie	PROFILE 1007
Randomizacja	Tak
Zaślepienie	Brak podwójnego zaślepienia (pacjent, lekarz). Zaślepienie badaczy przeprowadzających diagnostykę obrazową (ang. <i>independent radiology review</i>)
Okres obserwacji	Badanie w toku, data odcięcia dla analizowanych danych 30 marzec 2012; mediana liczby cykli chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> • CRIZ 11 (zakres 1; 37); • CHEM 4 (zakres 1; 30); mediana okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • CRIZ 12,2 m-ca (zakres 11,0; 13,4); • CHEM 12,1 m-ca (zakres 10,6; 13,6).
Liczba chorych	347
Interwencja badana	CRIZ
Interwencja kontrolna	CHEM (PEM lub DOC)
Punktacja Jadad	3/5
Klasyfikacja AOTM	IIA
Sponsor	Pfizer Inc.
Podejście do testowanej hipotezy	<i>Superiority</i>

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych

Do badania włączano chorych na potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie NDRP, lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami (stopień zaawansowania IIIB do IV). U wszystkich chorych konieczne było uzyskanie dodatniego wyniku testu na obecność translokacji lub inwersji w obrębie locus genu ALK.

Do badania włączano tylko chorych, u których nastąpiła progresja choroby po 1. cyklu wcześniejszej chemioterapii opartej na schematach zawierających platynę, którzy jednocześnie byli odpowiednimi kandydatami do terapii docetaksem lub pemetrekselem. Włączani byli chorzy niezależnie od występowania przerzutów do mózgu lub ich braku.

Jako podstawowe kryteria wykluczenia chorych z badania wskazano między innymi wcześniejsze stosowanie terapii ukierunkowanych na ALK lub kryzotynibu, ucisk

rdzenia kręgowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, przebyty nowotwór (inny niż NDRP), ciąża lub karmienie piersią.

Zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia w przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w badaniu włączonym do analizy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>PROFILE 1007</p>	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie NDRP (lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami, stopień zaawansowania choroby IIIB lub IV); • dodatni wynik badania testem diagnostycznym ALK <i>break apart</i> FISH, definiowany zwiększeniem odległości sond wykrywających fragment 3' i 5' genu ALK lub utratą sygnału dla sondy 5', świadczy o translokacji lub inwersji w obrębie locus genu ALK (np. skutkującej powstaniem genu fuzyjnego EML4-ALK); • progresja choroby po 1 cyklu wcześniejszej chemioterapii opartej na schematach zawierających platynę (terapia mogła zawierać terapię podtrzymującą); chorzy będący odpowiednimi kandydatami do zastosowania pemetreksedu lub docetakselu w monoterapii; • chorzy z bezobjawowymi przerzutami do mózgu lub chorzy leczeni stabilni neurologicznie od co najmniej 2 tygodni i niestosujący leków wskazanych w kryteriach wykluczenia; • zakończenie wcześniejszej chemioterapii lub wykonanie dużych zabiegów chirurgicznych nie później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu; zakończenie radioterapii (z wyjątkiem radioterapii paliatywnej) lub mniejszych zabiegów lub procedur co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu; zakończenie radioterapii paliatywnej (nie więcej niż 10 frakcji) nie później niż 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia; jakiegokolwiek ostre zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia nie wyższym niż 1 (z wyjątkiem łysienia); • guzy mierzalne zgodnie z RECIST (v1.1) • kobiety lub mężczyźni w wieku co najmniej 18 lat; • stopień sprawności wg ECOG od 0 do 2; • prawidłowe funkcjonowanie wątroby, poziom AST i ALT nie wyższy niż 2,5 razy powyżej górnej granicy normy lub poziom AST i ALT nie wyższy niż 5 razy powyżej górnej 	<ul style="list-style-type: none"> • uczestnictwo (aktualnie) w innym badaniu klinicznym; • wcześniejsza terapia ukierunkowana na ALK; • ucisk rdzenia kręgowego (chyba że chory osiągnął dobrą kontrolę bólu i stabilne lub poprawiające się funkcje neurologiczne), nowotworowe zapalenie opon mózgowych lub rakowatość opon mózgu i rdzenia; • zawał mięśnia sercowego, poważna lub niestabilna dusznica, pomostowanie tętnic wieńcowych lub obwodowych, zastoinowa niewydolność serca lub zdarzenia mózgowo-naczyniowe (w tym przejściowy atak niedokrwienny) w czasie ostatnich 3 miesięcy; • arytmie serca (aktualnie) w stopniu co najmniej 2 wg NCI CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków niezależnie od stopnia nasilenia lub długość odcinka QTc powyżej 470 ms; • wcześniejsza terapia kryzotynibem; • chorzy zrandomizowani do grupy kontrolnej, którzy mieli otrzymywać pemetreksed a NDRP w znaczącej części był nowotworem kolczysto komórkowym; • chorzy zrandomizowani do grupy kontrolnej, którzy mieli otrzymywać docetaksel u których odnotowano neuropatię obwodową w stopniu nasilenia wyższym niż 2. lub u których wykazano nadwrażliwość na leki zawierające polisorbitat 80; • ciąża lub karmienie piersią; • stosowanie leków lub pokarmów, co do których wiadomo, że są inhibitorami CYP3A4 (m.in. atazanawir, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, ritonawir, sakwinawir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol oraz grejpfruty lub sok grejpfrutowy); • stosowanie leków, co do których wiadomo, że indukują CYP3A4 (m.in. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampina, dziurawiec zwyczajny);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>granicy normy jeśli nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby są związane z nowotworem, jednakże poziom ALT i/lub AST u chorych przydzielonych do grupy kontrolnej (otrzymujący docetaksel) nie mógł być wyższy niż 1,5 razy powyżej górnej granicy normy przy jednoczesnym poziomie fosfatazy alkalicznej nie wyższym niż 2,5 razy powyżej górnej granicy normy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, całkowity poziom neutrofilii nie wyższy niż 1 500/μl, liczba płytek krwi wynosząca co najmniej 100 000/μl, poziom hemoglobiny wynoszący co najmniej 8 g/dl; • prawidłowe funkcjonowanie nerek, klirens kreatyniny (ocena w oparciu o zmodyfikowaną formułę Cockcroft-Gault) wynoszący co najmniej 45 ml/min; • chęć i możliwość uczestniczenia w wizytach kontrolnych, stosowania zalecanego planu terapeutycznego, oceny parametrów laboratoryjnych i innych procedurach; • w przypadku chorych uczestniczących w badaniu w Japonii: zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie uczestnictwa w badaniu oraz co najmniej 90 dni po jego zakończeniu (z wykluczeniem chorych po zabiegu chirurgicznej sterylizacji lub kobiet po menopauzie). 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leków, co do których wiadomo, że są substratami CYP3A4 z wąskim wskazaniem terapeutycznym (m.in. dihydroergotamina, ergotamina, pimozyd, astemizol, cisapryd i terfenadyna); • przebyty nowotwór złośliwy (inny niż obecny NDRP): chorzy nie byli włączani do badania jeśli wykryto u nich aktywny nowotwór złośliwy (inny niż nieczerniakowy rak skóry, ograniczony rak jajnika, ograniczony i przypuszczalnie wyleczony rak prostaty) w czasie ostatnich 3 lat; • w odniesieniu do chorych uczestniczących w badaniu w Japonii: ciężkie, przewlekłe rany, wrzody żołądka i jelit lub ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe o co najmniej 3. stopniu nasilenia; • inne poważne ostre lub przewlekłe zaburzenia fizyczne lub psychiczne lub zaburzenia parametrów laboratoryjnych, które mogą mieć wpływ na ocenę przez badacza i/lub sponsora stopnia ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu oraz podaniem leku danemu chorego; • zwłóknienie śródmiąższowe, choroba śródmiąższowa płuc.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.8.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań

Charakterystykę chorych przedstawiono w podziale na chorych stosujących kryzotynib, łącznie dla chorych, u których stosowano docetaksel lub pemetreksed oraz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stosowany lek.

W grupach CRIZ i CHEM około 44% chorych stanowili mężczyźni a mediana wieku wynosiła około 50 lat. Połowę chorych w obu grupach stanowiły osoby rasy kaukaskiej, natomiast około 45% stanowili azjaci. Ponad 60% chorych w każdej z grup stanowiły osoby nigdy niepalące tytoniu a około 30% to byli palacze. Ocena typu histologicznego nowotworu wykazała, że większość (około 95%) uczestników badania stanowiły osoby, u których zdiagnozowano raka gruczołowego. Stopień sprawności wg ECOG oceniono na 0 do 1 u ponad 90% chorych, natomiast przerzuty do mózgu odnotowano u około 35% chorych w każdej z grup. Powyżej 90% chorych w chwili włączenia do badania miała raka z przerzutami.

Charakterystyka chorych przedstawiona dla PEM i DOC nie odbiega od charakterystyki dla wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy CHEM.

Szczegółowe informacje dotyczące chorych uczestniczących w badaniu włączonym do analizy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Charakterystyka chorych w badaniu włączonym do analizy

Parametr		PROFILE 1007			
		Grupa badana (CRIZ)	Grupa kontrolna (CHEM)	Grupa kontrolna (PEM)	Grupa kontrolna (DOC)
Liczba chorych		173	174	99	72
Liczba mężczyzn, n (%)		75 (43,4)	78 (44,8)	46 (46,5)	31 (43,1)
Mediana wieku (zakres) [lata]		51 (22; 81)	49 (24; 85)	50 (26; 85)	49 (24; 71)
Wiek <65 r.ż.		146 (84,4)	151 (86,8)	82 (82,8)	66 (91,7)
Wiek ≥65 r.ż.		27 (15,6)	23 (13,2)	17 (17,2)	6 (8,3)
Rasa, n (%)	Kaukaska	90 (50,0)	91 (52,3)	47 (47,5)	42 (58,3)
	Azjatycka	79 (45,7)	78 (44,8)	50 (50,5)	27 (37,5)
	Inna	4 (2,3)	5 (2,9)	2 (2,0)	3 (4,2)

Parametr		PROFILE 1007			
		Grupa badana (CRIZ)	Grupa kontrolna (CHEM)	Grupa kontrolna (PEM)	Grupa kontrolna (DOC)
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy nie palący	108 (62,4)	111 (63,8)	59 (59,6)	49 (68,1)
	Byli palacze	59 (34,1)	54 (31,0)	33 (33,3)	21 (29,2)
	Aktualnie palący	5 (3,0)	9 (5,2)	7 (7,1)	2 (2,8)
Typ histologiczny, n (%)	Rak gruczołowy	164 (94,8)	164 (94,3)	94 (94,9)	68 (94,4)
	Rak inny niż gruczołowy	5 (3,0)	7 (4,0)	3 (3,0)	3 (4,2)
Stopień sprawności wg ECOG, n (%)	0	72 (41,6)	65 (37,4)	34 (34,3)	30 (41,7)
	1	84 (48,5)	95 (54,6)	57 (57,6)	37 (51,4)
	2	16 (9,2)	14 (8,0)	8 (8,1)	5 (6,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)	Obecne	60 (34,7)	60 (34,5)	31 (31,3)	28 (38,9)
	Brak	113 (65,3)	114 (65,5)	68 (68,7)	44 (61,1)
Zaawansowanie choroby, n (%)	Lokalnie zaawansowany	7 (4,0)	16 (9,2)	11 (11,1)	5 (6,9)
	Przerzutowy	165 (95,4)	158 (90,8)	88 (88,9)	67 (93,1)

Zródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.8.4. Stosowane interwencje

W badaniu PROFILE 1007 w grupie badanej stosowano kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę doustnie w 21 dniowych cyklach.

W grupie kontrolnej u chorych stosowano docetaksel lub pemetreksed. Docetaksel stosowany był w dawce 75 mg/ m² p.c. i.v w dniu 1. 21 dniowego cyklu. Dawka pemetreksedu wynosiła natomiast 500 mg/m²p.c. i.v. w dniu 1. 21 dniowego cyklu.

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Opis interwencji w badaniu włączonym do analizy

Badanie	Interwencja	Substancja czynna	Dawkowanie	Droga podania	Premedykacja i leczenie wspomagające
PROFILE 1007	Badana	Kryzotynib	250 mg bid, w cyklach 21 dniowych	p.o.	Brak danych
	Kontrolna	Docetaksel	75 mg/ m ² p.c. w dniu 1. 21 dniowego cyklu	i.v. godzinna infuzja	W celu redukcji zaburzeń skóry chorzy stosowali deksametazon w dawce 8 mg 2x/dobę p.o. dzień przed i dzień po oraz w dniu podania docetakselu (deksametazon mógł być stosowany również i.v. lub i.p. jednak w dawce całkowitej nie przekraczającej dawki stosowanej doustnie)
		Pemetksed	500 mg/m ² p.c. w dniu 1. 21 dniowego cyklu	i.v., infuzja 10 minut lub według praktyki klinicznej	W celu redukcji działań niepożądanych związanych z leczeniem hematologicznym i żołądkowo-jelitowym chorzy stosowali kwas foliowy w dawce 350-1000 µg/dobę p.o. zaczynając jego stosowanie około 1 do 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii oraz kontynuując do 3 tygodni po zakończeniu terapii, dodatkowo chorzy stosowali witaminę B12 w dawce 1000 µg i.m. zaczynając jej stosowanie około 1 do 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii, po czym iniekcje były powtarzane co około 9 tygodni, aż do zakończenia leczenia. W celu redukcji częstości występowania zaburzeń skóry chorzy stosowali deksametazon w dawce 4 mg 2x/dobę p.o. dzień przed i dzień po oraz w dniu podania pemetreksedu (deksametazon mógł być stosowany również i.v. lub i.p. jednak w dawce całkowitej nie przekraczającej dawki stosowanej doustnie); w celu redukcji zaburzeń skóry chorzy stosowali deksametazon w dawce 8 mg 2x/dobę p.o. dzień przed i dzień po oraz w dniu podania docetakselu (deksametazon mógł być stosowany również i.v. lub i.p. jednak w dawce całkowitej nie przekraczającej dawki stosowanej doustnie)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.8.5. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w badaniu włączonym do analizy (Tabela 20) oraz ich definicje (Tabela 21).

Pierwszorzędowym punktem w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). PFS jest akceptowanym i powszechnie stosowanym punktem końcowym w badaniach onkologicznych. Badanie *PROFILE 1007* zostało zaprojektowane tak, aby umożliwić pacjentom zrandomizowanym do grupy kontrolnej dostęp do aktywnego leczenia kryzotynibem w przypadku progresji choroby. Zastosowana w badaniu metoda *cross-over* podyktowana jest względami etycznymi związanymi z zapewnieniem pacjentom w zaawansowanym stadium choroby dostępu do terapii o potwierdzonym w badaniach rejestracyjnych wpływie na NDRP ALK- dodatniego. Jednocześnie opisana metoda *cross-over* zaburza analizę przeżycia całkowitego, dlatego ten punkt końcowy uznano za drugorzędowy.

Pozostałymi drugorzędowymi punktami w analizie skuteczności były: jakość życia, odpowiedź na leczenie, czas do pogorszenia się objawów choroby oraz poprawy objawów choroby. Wyniki dla czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zostały przedstawione w badaniu jako parametry estymowane, obrazujące krzywe przeżycia chorych (lub progresji choroby). Analizowano również częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zgonów i zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych.

Za zmianę istotną klinicznie dla punktu końcowego PFS uznano wartość HR nie wyższą niż 0,64 lub gdy mediana PFS wzrosła z 4,5 do 7 miesięcy po zastosowaniu CRIZ zamiast CHEM. Ponadto, stwierdzono, że aby móc z mocą statystyczną 90% zdeterminować testem statystycznym (test jednostronny, próg alfa wynoszący 0,025)

uzyskanie tego punktu końcowego należy zaobserwować co najmniej 217 zdarzeń progresji choroby lub zgonu.

W przypadku OS, którego analiza wstępna mogła być prowadzona po uzyskaniu ostatecznych wyników PFS, uznano za istotne klinicznie wykazanie wzrostu tego punktu w grupie CRIZ o 44% w porównaniu do grupy CHEM. Ponadto, przyjęto, że aby móc z mocą statystyczną 80% zdeterminować testem statystycznym uzyskanie tego punktu końcowego należy zaobserwować co najmniej 241 zdarzeń (zgonów).

Diagnostyka obrazowa (MRI, CT) – mająca na celu ocenę guza, określenie odpowiedzi na leczenie oraz progresji – była prowadzona przez niezależny ośrodek zaślepiiony pod kątem stosowanego leczenia. Ocenę radiologiczną przeprowadzało dwóch badaczy, w przypadku niezgodności ostateczną decyzję podejmował trzeci badacz.

Tabela 20.
Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do analizy

Punkt końcowy	PROFILE 1007
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	Oceniano, estymowane metodą Kaplan-Meier (niezależna ocena radiologiczna)**
Czas przeżycia całkowitego (OS)	Oceniano, estymowane metodą Kaplan-Meier
Jakość życia	Oceniane w czasie 12,2 m-cy w grupie CRIZ oraz 12,1 m-cy w grupie CHEM (mediana okresu obserwacji)
Odpowiedź na leczenie	Oceniane w czasie 12,2 m-cy w grupie CRIZ oraz 12,1 m-cy w grupie CHEM (mediana okresu obserwacji; niezależna ocena radiologiczna**)
Czas do pogorszenia się objawów choroby	Oceniano, estymowane metodą Kaplan-Meier
Poprawa objawów choroby	Oceniane w czasie 12,2 m-cy w grupie CRIZ oraz 12,1 m-cy w grupie CHEM (mediana okresu obserwacji)
Działania i zdarzenia niepożądane	Oceniane w czasie 12,2 m-cy w grupie CRIZ oraz 12,1 m-cy w grupie CHEM (mediana okresu obserwacji)
Zgony* (analizowane w ramach oceny bezpieczeństwa)	Oceniane w czasie 12,2 m-cy w grupie CRIZ oraz 12,1 m-cy w grupie CHEM (mediana okresu obserwacji)
Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych	Oceniane w czasie 12,2 m-cy w grupie CRIZ oraz 12,1 m-cy w grupie CHEM (mediana okresu obserwacji)

*zgony analizowane w badaniu jako działania i zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

Tabela 21.
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do analizy

Badanie	Definicja
PFS	
PROFILE 1007	Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany wg kryteriów RECIST* v.1.1 przez niezależnego radiologa
Jakość życia (ocena przy zastosowaniu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13)	
PROFILE 1007	EORTC QLQ-C30** (wersja 3.0) składa się z 30 pytań pogrupowanych w 5 domen: funkcjonowanie w wymiarze fizycznym, funkcjonowanie w rolach społecznych, funkcjonowanie w wymiarze emocjonalnym, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne; w skład kwestionariusza wchodzi też 3 skale oceniające objawy choroby (zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból), skala oceniająca ogólny stan zdrowia/jakość życia, oraz 6 pojedynczych pytań dotyczących objawów choroby takich jak: utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia, biegunka oraz postrzegane obciążenie finansów przez chorobę. Kwestionariusz QLQ-LC13*** składa się z 13 pytań dotyczących specyficznych objawów takich jak: duszność, kaszel, krwioplucie, ból miejscowy, działań niepożądanych (ból w obrębie jamy istnej, dysfagia, neuropatia, łysienie), bólu związanego z zastosowaną terapią. Uzyskane wyniki przeliczane są do zakresu 0 do 100 punktów, gdzie wyższa wartość oznacza większe nasilenie badanej cechy.
Odpowiedź na leczenie	
PROFILE 1007	Odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą kryteriów RECIST (wersja 1.1.), niezależna ocena została przeprowadzona przez radiologów, którzy nie znali przydziałów do grup
Czas do pogorszenia objawów choroby	
PROFILE 1007	W celu oceny czasu do pogorszenia objawów choroby wykorzystano części kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 dotyczące oceny bólu, duszności i kaszlu z obu skal.

*ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria odpowiedzi radiologicznej na leczenie

**ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire-cores 30*

***ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire - Lung-specific Questionnaire*

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1007*

7.8.6. Ocena homogeniczności

Ze względu na fakt, iż do analizy włączono tylko 1 badanie randomizowane nie wykonywano oceny homogeniczności.

7.9. Ocena skuteczności kryzotynibu względem chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed)

Analiza skuteczności kryzotynibu została przeprowadzona na podstawie wyników badania *PROFILE 1007* (publikacja *Shaw 2013* wraz z *Suplementem* [93], abstrakt *Shaw 2012* [94] i prezentacja *Shaw 2012b* [95]), które jest badaniem randomizowanym, niezaślepionym. Jest to badanie będące aktualnie w toku.

W dostępnej publikacji przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r. stanowiącej datę odcięcia. W badaniu tym porównywano zastosowanie kryzotynibu względem chemioterapii przy zastosowaniu docetakselu lub pemetreksedu.

Oceny skuteczności dokonano względem następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- czas przeżycia całkowitego;
- jakość życia
- odpowiedź na leczenie;
- czas do pogorszenia się objawów choroby;
- poprawa objawów choroby.

Wyniki dotyczące porównania skuteczności kryzotynibu względem chemioterapii zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

7.9.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Na podstawie badania *PROFILE 1007* analizowano czas przeżycia wolny od progresji choroby. W badaniu podano informację, że w momencie odcięcia danych spośród 347 chorych analizowanych w ramach populacji ITT progresja choroby lub zgon wystąpiły u 227 osób.

Analiza wyników wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść chorych poddanych terapii kryzotynibem.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,7 miesiąca w grupie CRIZ oraz 3 miesiące w grupie CHEM. Hazard względny wyniósł 0,49 (95% CI: 0,37; 0,64), co oznacza, że podanie chorym CRIZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby o 51% w porównaniu z zastosowaniem CHEM. Otrzymany wynik jest również istotny klinicznie (w badaniu uznano, że minimalna istotna klinicznie zmiana w PFS musi wynosić 2,5 miesiąca lub wartość HR powinna być nie wyższa niż 0,64).

Zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	CRIZ		CHEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
<i>PROFILE 1007</i>	7,7 (6,0; 8,8)	173	3,0 (2,6; 4,3)	174	0,49 (0,37; 0,64)	TAK p<0,001

Zródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

Czas przeżycia wolny od progresji został również oceniony w podgrupach. Znamienne statystycznie przewagę kryzotynibu nad chemioterapią wykazano w podgrupie chorych poniżej 65 roku życia, u chorych bez przerzutów do mózgu, u chorych z rakiem gruczołowym oraz tych, u których wcześniej nie prowadzono terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR.

Przewaga kryzotynibu została również wykazana bez względu na płeć chorych, pochodzenie etniczne, palenie tytoniu oraz status ECOG.

Zestawienie wszystkich podgrup i uzyskanych dla nich wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (analiza w podgrupach) na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Podgrupa	N	HR (95% CI)	IS
PROFILE 1007	Wiek			
	Wiek co najmniej 65 lat	50	0,54 (0,27; 1,08)	NIE
	Wiek poniżej 65 lat	297	0,49 (0,37; 0,65)	TAK
	Płeć			
	Mężczyźni	153	0,52 (0,34; 0,77)	TAK
	Kobiety	194	0,48 (0,34; 0,68)	TAK
	Rasa			
	Nie Azjaci	190	0,45 (0,30; 0,66)	TAK
	Azjaci	157	0,53 (0,36; 0,76)	TAK
	Palenie tytoniu			
	Niepalący*	219	0,45 (0,32; 0,63)	TAK
	Palący lub byli palacze*	127	0,53 (0,34; 0,83)	TAK
	Typ histologiczny nowotworu			
	Rak gruczolowy**	328	0,50 (0,38; 0,66)	TAK
	Rak inny niż gruczolowy**	12	0,12 (0,01; 1,02)	NIE
	Stopień słabności			
	Status EGOG PS 0/1	313	0,48 (0,36; 0,63)	TAK
	Status EGOG PS 2	34	0,31 (0,12; 0,86)***	TAK
	Obecność przerzutów			
	Obecne przerzuty do mózgu	120	0,67 (0,44; 1,03)	NIE
Brak przerzutów do mózgu	227	0,43 (0,30; 0,60)	TAK	
Wcześniejsza terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR				
Wcześniejsza terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR	41	0,48 (0,22; 1,03)	NIE	
Brak wcześniejszej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR	306	0,49 (0,37; 0,66)	TAK	

*brak danych odnośnie stosowania tytoniu dla 1 chorego;

**brak danych odnośnie histologii nowotworu dla 7 chorych;

***wynik korzystniejszy niż dla statusu ECOG PS 0/1, jednak ze względu na bardzo niewielką próbę badaną nie należy tych wyników porównywać, różnią się one wiarygodnością;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.9.2. Czas przeżycia całkowitego – wyniki wstępne

7.9.2.1. Wyniki skorygowane o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM

Analiza wyników OS skorygowana o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM na CRIZ wykazała, że ryzyko zgonu w grupie CRIZ było mniejsze o 17% w porównaniu do grupy CHEM (HR=0,83, 95% CI: 0,36; 1,35). Różnica ta jednak nie była istotna statystycznie. Należy jednak pokreślić, że wyniki OS nie są ostateczne, mają charakter wstępny. W badaniu nie została jeszcze osiągnięta moc wnioskowania statystycznego dla założenia, że liczba zaobserwowanych zgonów musi wynosić co najmniej 241, aby z 80% mocą wykryć 44% wzrost przeżycia całkowitego w grupie CRIZ względem grupy CHEM. W momencie przeprowadzania wstępnej analizy OS, wystąpiło 40% spośród 241 zdarzeń (49 w grupie CRIZ i 47 w grupie CHEM) potrzebnych do osiągnięcia założonej mocy statystycznej.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *PROFILE 1007* skorygowany o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM

Badanie	CRIZ		CHEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
<i>PROFILE 1007</i>	b/d (b/d)	173	b/d (b/d)	63*	0,83 (0,36; 1,35)	NIE

* w grupie CHEM było 174 chorych, z czego 111 chorych zmieniło terapię na CRIZ z powodu progresji choroby
Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1007*

7.9.2.2. Wyniki nieskorygowane o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM

Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 20,3 miesiąca w grupie badanej oraz 22,8 miesiąca w grupie kontrolnej. Dłuższy czas przeżycia w grupie CHEM związany jest z faktem, że chorzy po progresji choroby zmieniali terapię na CRIZ. Zatem wynik w grupie kontrolnej w rzeczywistości jest wynikiem dla terapii składającej się z CHEM potem CRIZ. W otrzymanych wynikach nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy

pomiędzy grupami ($p=0,5394$). Należy jednak podkreślić, że wyniki mają charakter wstępny, dokładne wyjaśnienie opisano w powyższym rozdziale 7.9.2.1.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania PROFILE 1007 nieskorygowany o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM

Badanie	CRIZ		CHEM potem CRIZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95%CI) [m-ce]	N	Mediana (95%CI) [m-ce]	N		
<i>PROFILE 1007</i>	20,3 (18,1; nie osiągnięto)	173	22,8 (18,6; nie osiągnięto)	174	1,02 (0,68; 1,54)	NIE $p=0,5394$

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1007*

7.9.3. Jakość życia

Jakość życia oceniano przy wykorzystaniu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 (szczegółową charakterystykę zamieszczono w rozdziale 7.8.5.).

Analiza wyników wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść kryzotynibu dla większości punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia chorych, w tym w stosunku do oceny jakości życia w ujęciu ogólnym ($p<0,0001$) w czasie około 12 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Jakość życia (QLQ-C30) na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ		CHEM		MD (95% CI)***	IS
		Średnia (SD)*	N**	Średnia (SD)*	N**		
<i>PROFILE 1007</i>	Jakość życia ogółem	6,52 (b/d)	b/d	-3,18 (b/d)	b/d	9,84 (5,39; 14,28)	TAK $p<0,0001$
	Funkcjonowanie w wymiarze fizycznym	4,26 (b/d)	b/d	-5,75 (b/d)	b/d	10,11 (6,12; 14,10)	TAK $p<0,001$
	Funkcjonowanie w rolach społecznych	1,87 (b/d)	b/d	-6,80 (b/d)	b/d	8,75 (3,57; 13,92)	TAK $p<0,001$

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ		CHEM		MD (95% CI)***	IS
		Średnia (SD)*	N**	Średnia (SD)*	N**		
	Funkcjonowanie w wymiarze emocjonalnym	6,80 (b/d)	b/d	1,77 (b/d)	b/d	5,06 (1,06; 9,06)	TAK p=0,01
	Funkcjonowanie poznawcze	b/d (b/d)	b/d	-3,59 (b/d)	b/d	3,67 (-0,16; 7,49)	NIE p=0,06
	Funkcjonowanie społeczne	6,28 (b/d)	b/d	-2,44 (b/d)	b/d	8,76 (3,40; 14,12)	TAK p=0,001

*średnie i SD odczytano z wykresu;

**w zależności od cyklu leczenia kwestionariusze wypełniło od 75 do 100% chorych; brak dokładnych danych dotyczących liczby chorych;

***dane przedstawione w badaniu;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1007*

W publikacji *Shaw 2013* wskazano również, że w grupie chorych poddanych terapii kryzotynibem istotna statystycznie, jak również klinicznie (≥ 10 punktów) poprawa jakości życia ogółem względem wartości początkowych obserwowana była w cyklu 4., natomiast istotną statystycznie (< 10 punktów) poprawę stwierdzono od 2. do 12. cyklu oraz w 14. cyklu leczenia. Z kolei u chorych poddanych chemioterapii nie zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawy jakości życia w żadnym punkcie czasowym.

Wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść chorych leczonych CRIZ w odniesieniu do wszystkich analizowanych w poniższej tabeli punktów końcowych dotyczących jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13.

Tabela 27.

Zmiana jakości życia względem wartości początkowych oceniana za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13 na podstawie badania *PROFILE 1007*

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ		CHEM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)*	N**	Średnia (SD)*	N**		
<i>PROFILE 1007</i>	Łysienie	-11,51 (b/d)	b/d	4,50 (b/d)	b/d	-16,01 (b/d)	TAK, p<0,001
	Kaszel	-17,45 (b/d)	b/d	-4,67 (b/d)	b/d	-12,78 (b/d)	TAK, p<0,001
	Duszność	-6,68 (b/d)	b/d	5,86 (b/d)	b/d	-12,54 (b/d)	TAK, p<0,001

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ		CHEM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)*	N**	Średnia (SD)*	N**		
	Zmęczenie	-6,16 (b/d)	b/d	5,80 (b/d)	b/d	-11,96 (b/d)	TAK, p<0,001
	Ból w klatce piersiowej	-10,26 (b/d)	b/d	2,97 (b/d)	b/d	-13,23 (b/d)	TAK, p<0,001
	Ból ramienia lub barku	-8,14 (b/d)	b/d	3,25 (b/d)	b/d	-11,39 (b/d)	TAK, p<0,001
	Ból innej części ciała	-8,43 (b/d)	b/d	2,50 (b/d)	b/d	-10,93 (b/d)	TAK, p<0,001

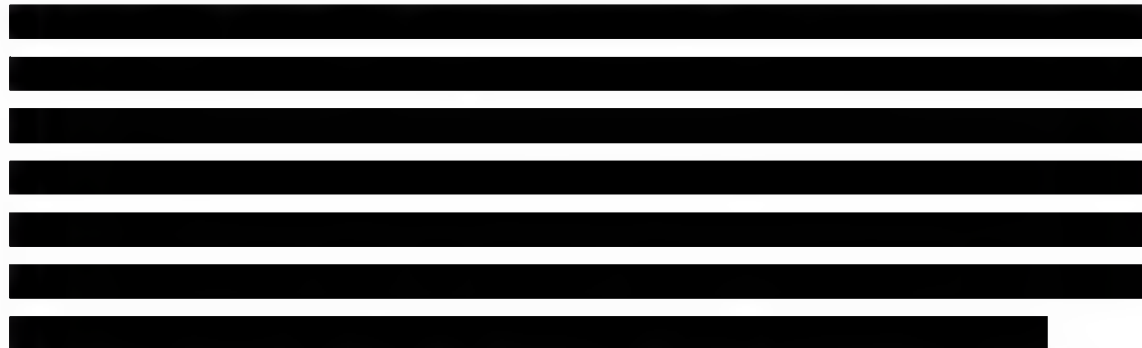
*średnie i SD odczytano z wykresu;

**w zależności od cyklu leczenia kwestionariusze wypełniło od 75 do 100% chorych; brak dokładaj danych dotyczących liczby chorych;

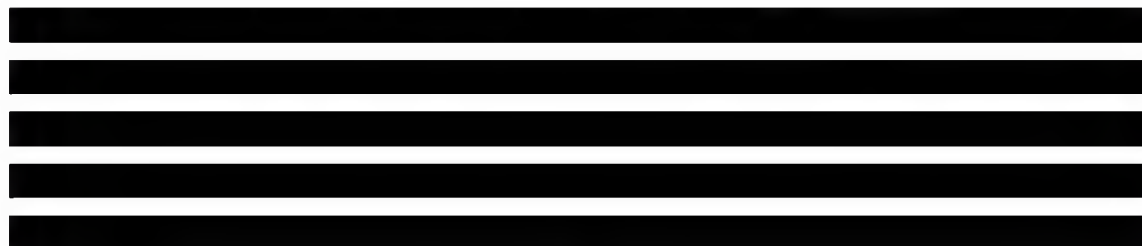
Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1007*

7.9.4. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie wyników badania *PROFILE 1007* wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie stwierdzonej za pomocą kryteriów RECIST.











Wykazano również znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby oraz progresji choroby.



[Redacted text block]

Zestawienie danych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (kryteria RECIST v1.1) na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Okres obserwacji, mediana [m-ce]	CRIZ		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n	N				
Obiektywna odpowiedź na leczenie*									
PROFILE 1007	CRIZ: 12,2 CHEM: 12,1	113 (65,3)	173	34 (19,5)	174				
Całkowita odpowiedź na leczenie									
PROFILE 1007	CRIZ: 12,2 CHEM: 12,1	1 (0,6)	173	0 (0,0)	174				

Badanie	Okres obserwacji, mediana [m-ce]	CRIZ		CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n	N				
Częściowa odpowiedź na leczenie									
PROFILE 1007	CRIZ: 12,2 CHEM: 12,1	112 (64,7)	173	34 (19,5)	174				
Stabilizacja choroby									
PROFILE 1007	CRIZ: 12,2 CHEM: 12,1	32 (18,5)	173	63 (36,2)	174				
Progresja choroby									
PROFILE 1007	CRIZ: 12,2 CHEM: 12,1	11 (6,4)	173	60 (34,5)	174				
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny***									
PROFILE 1007	CRIZ: 12,2 CHEM: 12,1	17 (9,8)	173	17 (9,8)	174				

*w publikacji Shaw 2013 podano informację, że wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji ITT wyniósł w grupie CRIZ 65% (95%CI: 58%; 72%) a w grupie CHEM 20% (95%CI: 14%; 26%), p<0,001;

**w badaniu podano też informację, że współczynnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (*objective response rate ratio*) wyniósł 3,4 (95% CI: 2,5; 4,7), p<0,0001;

***ocena odpowiedzi na leczenie nie została przeprowadzona u 13 chorych z każdej z grup oraz z powodu zgonu nie przeprowadzono jej u 4 chorych z każdej z grup;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

Dodatkowo, w publikacji Shaw 2013 przedstawiono dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

Wykazano, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie CRIZ wyniosła 32,1 tygodnia (zakres od 2,1 do 72,4 tyg.), natomiast w grupie CHEM było to 24,4 tygodnia (zakres od 3,0 do 43,6 tyg.).

W odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie przedstawiono informację, że w grupie CRIZ wyniosła ona 6,3 tygodnia (zakres od 4,4 do 48,4 tyg.) a w grupie CHEM 12,6 tygodnia (zakres od 5,0 do 37,1 tyg.).

7.9.5. Czas do pogorszenia się objawów choroby

W ocenie czasu do pogorszenia się objawów choroby brano pod uwagę złożony punkt końcowy składający się z trzech objawów: kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej.

Czas do pogorszenia się objawów choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii kryzotynibem.

Parametr HR wyniósł 0,54 (95% CI: 0,40; 0,71), co oznacza, że podanie chorym CRIZ istotnie statystycznie wydłuża czas do pogorszenia się objawów choroby o 54% w porównaniu z zastosowaniem CHEM.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Czas do pogorszenia się objawów choroby na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	CRIZ		CHEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
PROFILE 1007	5,6 (b/d)	162	1,4 (b/d)	151	0,54 (0,40; 0,71)	TAK p<0,001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.9.6. Poprawa objawów choroby

W badaniu wskazano, iż w grupie stosującej kryzotynib wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych dla następujących objawów choroby: kaszel, duszność, zmęczenie, łysienie, bezsenność oraz ból (p<0,0001).

7.10. Analiza skuteczności kryzotynibu względem docetakselu

Analiza skuteczności kryzotynibu względem docetakselu została przeprowadzona na podstawie wyników badania PROFILE 1007 (publikacja Shaw 2013 wraz z Suplementem [93], abstrakt Shaw 2012 [79] i prezentacja Shaw 2012b [80]), które jest badaniem randomizowanym, niezaślepieniem. Jest to badanie będące aktualnie w toku.

W dostępnej publikacji przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r. stanowiącej datę odcięcia. W badaniu tym porównywano zastosowanie kryzotynibu względem chemioterapii przy zastosowaniu docetakselu lub pemetreksedu.

Oceny skuteczności dokonano względem następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie.

Wyniki dotyczące porównania skuteczności kryzotynibu względem docetakselu zamieszczono w poniższych podrozdziałach. Nie analizowano wyników dla wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w analizie dotyczącej skuteczności CRIZ vs chemioterapia (docetaksel lub pemetreksed), ponieważ w dostępnych publikacjach nie przedstawiono takich danych.

7.10.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami wykazano w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Mediana PFS w grupie CRIZ wynosiła 7,7 miesiąca, podczas gdy w grupie DOC było to 2,6 miesiąca. Wartość parametru HR wyniosła 0,30 (95% CI: 0,21; 0,43), co oznacza, że podanie chorym CRIZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby o 70% w porównaniu z zastosowaniem DOC. Otrzymany wynik jest również istotny klinicznie (w badaniu uznano, że minimalna istotna klinicznie zmiana w PFS musi wynosić 2,5 miesiąca lub wartość HR powinna być nie wyższa niż 0,64).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	CRIZ		DOC		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
<i>PROFILE 1007</i>	7,7 (6,0; 8,8)	172	2,6 (b/d)	72	0,30 (0,21; 0,43)	TAK p<0,001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.10.2. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie wyników badania *PROFILE 1007* stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. [REDACTED]

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (kryteria RECIST v1.1)

Badanie	Okres obserwacji, mediana [m-ce]	CRIZ		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n	N				
<i>PROFILE 1007</i>	CRIZ: 12,2 CHEM: 12,1	113 (65,7)*	172	5 (6,9)*	72	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*w publikacji *Shaw 2013* podano informację, że wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji leczonych wyniósł w grupie CRIZ 66% (95%CI: 58%; 73%) a w grupie DOC 7% (95%CI: 2%; 16%), $p < 0,001$;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1007*

7.11. Analiza skuteczności kryzotynibu względem pemetreksedu

Analiza skuteczności kryzotynibu względem pemetreksedu została przeprowadzona na podstawie wyników badania *PROFILE 1007* (publikacja *Shaw 2013* wraz z *Suplementem* [93], abstrakt *Shaw 2012* [79] i prezentacja *Shaw 2012b* [80]), które jest badaniem randomizowanym, niezaślepieniem. Jest to badanie będące aktualnie w toku.

W dostępnej publikacji przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r. stanowiącej datę odcięcia. W badaniu tym porównywano zastosowanie kryzotynibu względem chemioterapii przy zastosowaniu docetakselu lub pemetreksedu.

Oceny skuteczności dokonano względem następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie.

Wyniki dotyczące porównania skuteczności kryzotynibu względem pemetreksedu zamieszczono w poniższych podrozdziałach. Nie analizowano wyników dla wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w analizie dotyczącej skuteczności CRIZ vs chemioterapia (docetaxel lub pemetreksed), ponieważ w dostępnych publikacjach nie przedstawiono takich danych.

7.11.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy kryzotynibem i pemetreksedem wykazano w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych kryzotynibem była znamienne statystycznie wyższa niż w grupie chorych leczonych pemetreksedem (7,7 vs 4,2 miesiąca). Parametr HR wyniósł 0,59 (95%CI: 0,43; 0,80). co oznacza, że podanie chorym CRIZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby o 41% w porównaniu z zastosowaniem PEM. Otrzymany wynik jest również istotny klinicznie (w badaniu uznano, że minimalna istotna klinicznie zmiana w PFS musi wynosić 2,5 miesiąca lub wartość HR powinna być nie wyższa niż 0,64).

Zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 32.

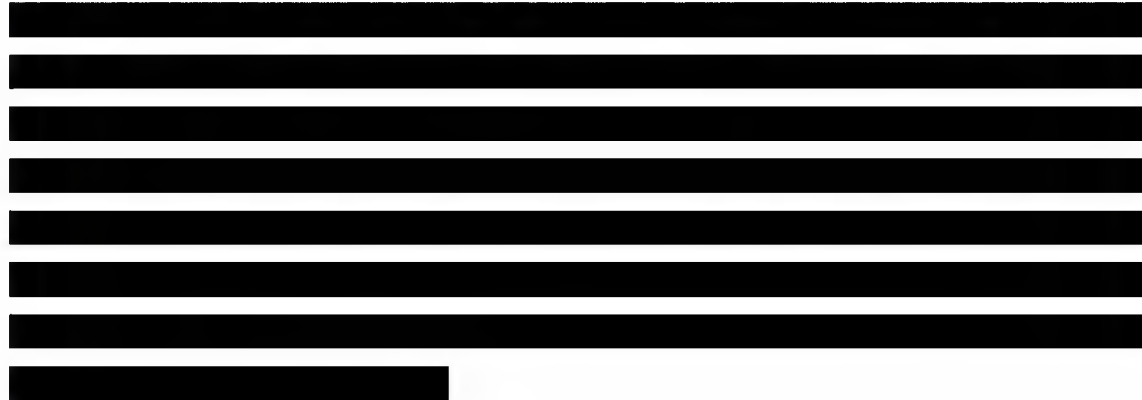
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (wyniki dla populacji ITT) na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	CRIZ		PEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
PROFILE 1007	7,7 (6,0; 8,8)	172	4,2 (b/d)	99	0,59 (0,43; 0,80)	TAK p<0,001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1007*

7.11.2. Odpowiedź na leczenie

Analiza statystyczna wyników odnoszących się do częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST) wykazała znamienne statystycznie różnicę pomiędzy kryzotynibem i pemetreksedem



Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (kryteria RECIST v1.1)

Badanie	Okres obserwacji, mediana [m-ce]	CRIZ		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>PROFILE 1007</i>	CRIZ: 12,2 CHEM: 12,1	113 (65,7)*	172	29 (29,3)*	99				

*w publikacji *Shaw 2013* podano informację, że wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji leczonych wyniósł w grupie CRIZ 66% (95%CI: 58%; 73%) a w grupie PEM 29% (95%CI: 21%; 39%), $p < 0,001$;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1007*

7.12. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność kryzotynibu w porównaniu z chemioterapią (docetaksem lub pemetreksedem) została oceniona na podstawie wyników badania *PROFILE 1007* (publikacja *Shaw 2013* wraz z *Suplementem* [93], abstrakt *Shaw 2012* [79] i prezentacja *Shaw 2012b* [80]), które jest badaniem randomizowanym, niezaślepionym. Jest to badanie będące aktualnie w toku, w którym przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r. stanowiącej datę odcięcia.

Jakość i wagę danych uwzględnionych w analizie skuteczności stosowania kryzotynibu względem chemioterapii oceniono według zaleceń GRADE [26].

Jest to badanie z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. Ponadto, pomimo, że nie było zaślepienie wszystkie wyniki badań radiologicznych były oceniane przez niezależnych zaślepionych badaczy. Przedstawiono dokładny opis utraty chorych z badania. W związku z powyższym wyniki tego badania uznano za wysokiej jakości. Jedynie wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie dla porównań względem PEM i względem DOC oceniono jako średniej jakości z uwagi na fakt, że nie pochodzą z publikacji pełnotekstowej.

Wagę punktów końcowych, w których oceniano jakość życia oraz czas przeżycia całkowitego oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów ocenianych w ramach analizy skuteczności została oceniona jako wysoka.

Przeprowadzona analiza wykazała również istotną statystycznie i klinicznie przewagę kryzotynibu pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Analiza w podgrupach wykazała, że kryzotynib jest skuteczniejszy niż chemioterapia w podgrupie chorych poniżej 65 roku życia, u chorych bez przerzutów do mózgu, u chorych z rakiem gruczołowym oraz tych, u których wcześniej nie prowadzono terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR. Przewaga kryzotynibu została również

wykazana bez względu na płeć chorych, pochodzenie etniczne, palenie tytoniu oraz status ECOG.

Wyniki porównania kryzotynibu względem chemioterapii wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego. Należy jednak podkreślić, że wyniki OS nie są ostateczne, mają charakter wstępny. W badaniu nie została jeszcze osiągnięta moc wnioskowania statystycznego dla założenia, że liczba zaobserwowanych zgonów musi wynosić co najmniej 241, aby z 80% mocą wykryć 44% wzrost przeżycia całkowitego w grupie CRIZ względem grupy CHEM. W momencie przeprowadzania wstępnej analizy OS, wystąpiło 40% spośród 241 zdarzeń (49 w grupie CRIZ i 47 w grupie CHEM) potrzebnych do osiągnięcia założonej mocy statystycznej.

W stosunku do jakości życia, zarówno ogółem, jak również w większości wyodrębnionych kategorii kryzotynib okazał się być lekiem o wyższej skuteczności niż chemioterapia.

Stosowanie kryzotynibu jest również związane ze znacznie wyższą częstością uzyskiwania u chorych obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Na podstawie wartości NNT dla niniejszego punktu końcowego wykazano, że siła interwencji jest duża.

Uzyskane wyniki wskazują, że kryzotynib wydłuża czas do wystąpienia pogorszenia się objawów choroby. Stosowanie kryzotynibu było związane z poprawą takich objawów jak kaszel, duszność, zmęczenie, łysienie, bezsenność oraz ból.

Wyniki dla porównania kryzotynibu z docetakselem oraz kryzotynibu z pemeteksedem dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie są analogiczne to tych uzyskanych dla porównania kryzotynibu względem chemioterapii (ogółem).

Podsumowując, kryzotynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej. Pomimo, że nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami we wstępnej analizie przeżycia całkowitego, wykazano przewagę kryzotynibu w odniesieniu do innego istotnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest jakość życia

oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby, który w badaniu *PROFILE 1007* był analizowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wszystkich wyników analizy skuteczności.

Tabela 34.
Podsumowanie skuteczności dla porównania kryzotynibu względem chemioterapii ogółem oraz względem docetakselu lub pemetreksedu

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ badanej (przewaga CRIZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)				OR/MD/HR (95% CI)
CRIZ vs CHEM								
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	HR=0,49 (0,37; 0,64)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – analiza w podgrupach	Wiek co najmniej 65 lat	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,54 (0,27; 1,08)	wysoka	wysoka
	Wiek poniżej 65 lat	HR=0,49 (0,37; 0,65)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
	Mężczyźni	HR=0,52 (0,34; 0,77)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
	Kobiety	HR=0,48 (0,34; 0,68)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
	Nie Azjaci	HR=0,45 (0,30; 0,66)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka











Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ badanej (przewaga CRIZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)		
Azjaci	HR=0,53 (0,36; 0,76)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Niepalący*	HR=0,45 (0,32; 0,63)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Palący lub byli palacze*	HR=0,53 (0,34; 0,83)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Rak gruczołowy**	HR=0,50 (0,38; 0,66)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Rak inny niż gruczołowy**	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,12 (0,01; 1,02)	wysoka	wysoka
Status EGOG PS 0/1	HR=0,48 (0,36; 0,63)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Status EGOG PS 2	HR=0,31 (0,12; 0,86)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Obecne przerzuty do mózgu	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,67 (0,44; 1,03)	wysoka	wysoka



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ badanej (przewaga CRIZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)		
Brak przerzutów do mózgu	HR=0,43 (0,30; 0,60)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Wcześniejsza terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,48 (0,22; 1,03)	wysoka	wysoka
Brak wcześniejszej terapii Inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR	HR=0,49 (0,37; 0,66)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Czas przeżycia całkowitego	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=1,02 (0,68; 1,54)	wysoka	krytyczna
Jakość życia ogółem	MD=9,84 (5,39; 14,28)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna
Funkcjonowanie w wymiarze fizycznym	MD=10,11 (6,12; 14,10)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna
Funkcjonowanie w rolach społecznych	MD=8,75 (3,57; 13,92)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ badanej (przewaga CRIZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)			
Funkcjonowanie w wymiarze emocjonalnym	MD=5,06 (1,06; 9,06)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna	
Funkcjonowanie poznawcze	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=3,67 (-0,16; 7,49)	wysoka	krytyczna	
Funkcjonowanie społeczne	MD=8,76 (3,40; 14,12)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna	
Jakość życia	Łysienie	-16,01 (b/d), p<0,001	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna
	Kaszel	12,78 (b/d), p<0,001	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna
	Duszność	-12,54 (b/d), p<0,001	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna
	Zmęczenie	-11,96 (b/d), p<0,001	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna
	Ból w klatce piersiowej	-13,23 (b/d), p<0,001	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ badanej (przewaga CRIZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)		
Ból ramienia lub barku	-11,39 (b/d), p<0,001	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna
Ból innej części ciała	-10,93 (b/d), p<0,001	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	krytyczna
Oblektywna odpowiedź na leczenie			n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Całkowita odpowiedź na leczenie	n/d	n/d	n/d	n/d		wysoka	wysoka
Częściowa odpowiedź na leczenie			n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Stabilizacja choroby			n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Progresja choroby			n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny	n/d	n/d	n/d	n/d		wysoka	wysoka

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ badanej (przewaga CRIZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)		
Czas do pogorszenia się objawów choroby	HR=0,54 (0,40; 0,71)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Poprawa objawów choroby	Poprawa względem wartości wyjściowych dla następujących objawów choroby: kaszel, duszność, zmęczenie, łysienie, bezsenność oraz ból (p<0,0001)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
CRIZ vs DOC							
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	HR=0,30 (0,21; 0,43)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Obiektywna odpowiedź na leczenie	██████	███	n/d	n/d	n/d	średnia	wysoka



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ badanej (przewaga CRIZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD/HR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD/HR (95% CI)		
CRIZ vs PEM							
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	HR=0,59 (0,43; 0,80)	n/d	n/d	n/d	n/d	wysoka	wysoka
Obiektywna odpowiedź na leczenie	██████	██████	n/d	n/d	n/d	średnia	wysoka

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13. Ocena bezpieczeństwa kryzotynibu względem chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed)

Analiza bezpieczeństwa kryzotynibu względem chemioterapii została przeprowadzona na podstawie wyników badania *PROFILE 1007*. Należy jednak podkreślić, że raportowane zdarzenia niepożądane zostały przedstawione bez uwzględnienia faktu, że okres trwania leczenia CRIZ był znacząco dłuższy niż chemioterapią. Mediana liczby cykli terapii w grupie stosującej kryzotynib wynosiła 11, a w grupie pemetreksed lub docetaksel 4 (długość trwania jednego cyklu w obu grupach to 21 dni). Zatem wnioskowanie o różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych jest ograniczone. Ponadto, ze względu, że zdarzenia niepożądane raportowano w różnym okresie leczenia nie obliczono parametrów NNT/NNH, gdyż nie jest możliwa właściwa ich interpretacja w odniesieniu do czasu w jakim zaobserwowano efekt.

Według Cochrane Handbook [31] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. W protokole do badania *PROFILE 1007* zamieszczono informację, że w badaniu raportowano zdarzenia niepożądane, które nie musiały mieć związku przyczynowo skutkowego z ocenianą terapią.

Uwzględnione w tabelach zdarzenia niepożądane zostały podzielone według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, słownik ujednoczonej terminologii medycznej).

Wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.13.1. Działania i zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki analizy dotyczącej częstości występowania działań niepożądanych ogółem w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz ciężkich działań niepożądanych wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy CRIZ i CHEM.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
PROFILE 1007	Działania niepożądane ogółem (3. lub 4. stopień nasilenia)	57 (33,1)	172	55 (32,2)	171			
	Ciężkie działania niepożądane ogółem	21 (12,2)	172	24 (14,0)	171			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

W publikacji Shaw 2013 przedstawiono również dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w podziale na te, które odnotowano w trakcie trwania całego badania oraz te, które stwierdzono do czasu rozpoznania progresji choroby.

Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych, które stwierdzono w czasie trwania badania wyniosła w grupie CRIZ 2 085 a w grupie CHEM 1 358. Do czasu rozpoznania progresji choroby odnotowano wystąpienie 1 768 oraz 1 190 zdarzeń, odpowiednio w grupach CRIZ i CHEM.













Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowanych w trakcie trwania całego badania. [REDACTED]

Różnica pomiędzy grupami okazała się być również istotna statystycznie w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w 5. stopniu nasilenia [REDACTED]

Znamienną statystycznie różnicę wykazano także w stosunku do częstości występowania w trakcie trwania całego badania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dotyczącej częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Tabela 36.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowanych w trakcie trwania całego badania na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
PROFILE 1007	Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie nasilenia)	172 (100,0)	172	168 (98,2)	171			
	Zdarzenia niepożądane ogółem (3. lub 4. stopień nasilenia)	97 (56,4)	172	78 (45,6)	171			
	Zdarzenia niepożądane ogółem (5. stopień nasilenia)	25 (14,5)	172	7 (4,1)	171			
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	64 (37,2)	172	40 (23,4)	171			

Zródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w 5. stopniu nasilenia odnotowanych do czasu rozpoznania progresji choroby wykazano, że parametr [REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowanych do czasu rozpoznania progresji choroby na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
PROFILE 1007	Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie nasilenia)	172 (100,0)	172	164 (95,6)	171	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Zdarzenia niepożądane ogółem (3. lub 4. stopień nasilenia)	83 (48,3)	172	68 (39,8)	171	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Zdarzenia niepożądane ogółem (5. stopień nasilenia)	16 (9,3)	172	4 (2,3)	171	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	46 (26,7)	172	35 (20,5)	171	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.2. Zdarzenia niepożądane

7.13.2.1. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Analiza częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego, które wystąpiły w 3. lub 4. stopniu nasilenia u co najmniej 3% chorych wykazała znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść kryzotynibu w odniesieniu do częstości występowania u chorych gorączki neutropenicznej. Iloraz szans wyniósł

Częstość występowania neutropenii, anemii oraz obniżonego poziomu leukocytów była mniejsza w grupie CRIZ niż w grupie CHEM, jednak różnica w wynikach nie była znamienne statystycznie.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
3. lub 4. stopień nasilenia								
PROFILE 1007	Neutropenia*	23 (13,4)	172	33 (19,3)	171			
	Gorączka neutropeniczna**	1 (0,6)	172	16 (9,4)	171			
	Anemia*	4 (2,3)	172	9 (5,3)	171			
	Obniżony poziom leukocytów	2 (1,2)	172	8 (4,7)	171			

*oceniana jako złożony punkt końcowy;

**analizowana w ramach złożonego punktu końcowego neutropenia;




Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.2.2. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu PROFILE 1007 stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy CRIZ i CHEM w odniesieniu do częstości występowania hipokalemii w 3. lub 4. stopniu nasilenia


Tabela 39.

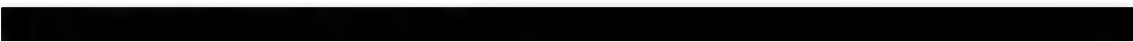
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
3. lub 4. stopień nasilenia								
<i>PROFILE 1007</i>	Hipokaliemia	6 (3,5)	172	0 (0,0)	171			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.2.3. Zaburzenia w obrębie oka

Dane dotyczące częstości występowania zaburzeń widzenia wskazują na gorszy profil bezpieczeństwa kryzotynibu. 










Należy zauważyć, że nie wykazano w żadnej z grup przypadków zaburzeń widzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5% na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Wszystkie stopnie nasilenia								
<i>PROFILE 1007</i>	Zaburzenia widzenia*	103 (59,9)	172	16 (9,4)	171			
3. lub 4. stopień nasilenia								
<i>PROFILE 1007</i>	Zaburzenia widzenia*	0 (0,0)	172	0 (0,0)	171	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*oceniany jako złożony punkt końcowy (zaburzenia widzenia, fotopsje, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, efekt halo lub światłowstręt, chromatopsja lub podwójne widzenie oraz obniżona ostrość widzenia);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.2.4. Zaburzenia serca

W wyniku analizy statystycznej wyników badania PROFILE 1007 dotyczących częstości występowania zaburzeń serca stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy kryzotynibem i chemioterapią w odniesieniu do zawrotów głowy. Zaburzenie to występowało częściej w grupie chorych leczonych CRIZ.



Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Częstość występowania zaburzeń serca – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5% na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Wszystkie stopnie nasilenia								
PROFILE 1007	Zawroty głowy (dizziness)*	37 (21,5)	172	14 (8,2)	171			
3. lub 4. stopień nasilenia								
PROFILE 1007	Zawroty głowy (dizziness)*	1 (0,6)	172	0 (0,0)	171			

*oceniany jako złożony punkt końcowy

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

Wykazano również znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania wydłużonego odstępu QTc w badaniu EKG.



Dane z badania oraz uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Częstość występowania zaburzeń serca – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
3. lub 4. stopień nasilenia								
PROFILE 1007	Wydłużenie odstępu QTc w badaniu EKG	6 (3,5)	172	0 (0,0)	171			

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.2.5. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy CRIZ i CHEM wykazano w odniesieniu do częstości występowania infekcji dróg oddechowych w jakimkolwiek stopniu nasilenia. Zaburzenia te występowały dwukrotnie częściej w grupie chorych poddanych terapii kryzotynibem.

Należy zauważyć, że w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano wystąpienie tylko 1 przypadku tego zdarzenia niepożądanego w grupie chorych leczonych CHEM. Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5% na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Wszystkie stopnie nasilenia								
<i>PROFILE 1007</i>	Infekcje górnych dróg oddechowych*	44 (25,6)	172	22 (12,9)	171			
3. lub 4. stopień nasilenia								
<i>PROFILE 1007</i>	Infekcje górnych dróg oddechowych*	0 (0,0)	172	1 (0,6)	171			

*oceniany jako złożony punkt końcowy

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kryzotynibem i chemioterapią w stosunku do częstości występowania zatoru tętnicy płucnej oraz zapalenia płuc, które sklasyfikowano jako zdarzenie niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

[Redacted text block]

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.

Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych – zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5% na podstawie badania *PROFILE 1007*

Badanie	Punkt końcowy	GRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Wszystkie stopnie nasilenia								
<i>PROFILE 1007</i>	Biegunka	103 (59,9)	172	33 (19,3)	171			
	Nudności*	94 (54,7)	172	64 (37,4)	171			
	Wymioty*	80 (46,5)	172	30 (17,5)	171			
	Zaparcia	73 (42,4)	172	39 (22,8)	171			
	Zaburzenia smaku	44 (25,6)	172	16 (9,4)	171			
3. lub 4. stopień nasilenia								
<i>PROFILE 1007</i>	Biegunka	0 (0,0)	172	1 (0,6)	171			
	Nudności*	2 (1,2)	172	1 (0,6)	171			
	Wymioty*	2 (1,2)	172	0 (0,0)	171			
	Zaparcia	4 (2,3)	172	0 (0,0)	171			

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
PROFILE 1007	Łysienie	0 (0,0)	172	0 (0,0)	171	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Wysypka	0 (0,0)	172	0 (0,0)	171	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.2.8. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy kryzotynibem i chemioterapią w zakresie częstości występowania obrzęku we wszystkich stopniach nasilenia.

Iloraz szans dla częstości ich występowania wyniósł 2,44 (95% CI: 1,45; 4,11) co oznacza, że szansa wystąpienia tego zaburzenia w grupie badanej jest 2,44 razy wyższa niż w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zmęczenia i duszności we wszystkich stopniach nasilenia oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz obrzęku w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5% na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Wszystkie stopnie nasilenia								
PROFILE 1007	Zmęczenie	46 (26,7)	172	57 (33,3)	171			
	Duszność*	23 (13,4)	172	32 (18,7)	171			
	Obrzęk	54 (31,4)	172	27 (15,8)	171			
3. lub 4. stopień nasilenia								

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
PROFILE 1007	Zmęczenie	4 (2,3)	172	7 (4,1)	171			
	Duszność*,#	7 (4,1)	172	5 (2,9)	171			
	Obrzęk#	0 (0,0)	172	0 (0,0)	171	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*oceniany jako złożony punkt końcowy (w każdej z grup stwierdzono wystąpienie jednego przypadku duszności w 5. stopniu nasilenia);

zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.2.9. Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych

W wyniku analizy danych dotyczących zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami zarówno w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu transaminaz we wszystkich stopniach nasilenia, jak również w stosunku do częstości występowania tego zaburzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia.









Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5% na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Wszystkie stopnie nasilenia								

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
PROFILE 1007	Podwyższony poziom transaminaz*	66 (38,4)	172	25 (14,6)	171			
3. lub 4. stopień nasilenia								
PROFILE 1007	Podwyższony poziom transaminaz*.#	27 (15,7)**	172	4 (2,3)	171			

*oceniany jako złożony punkt końcowy;

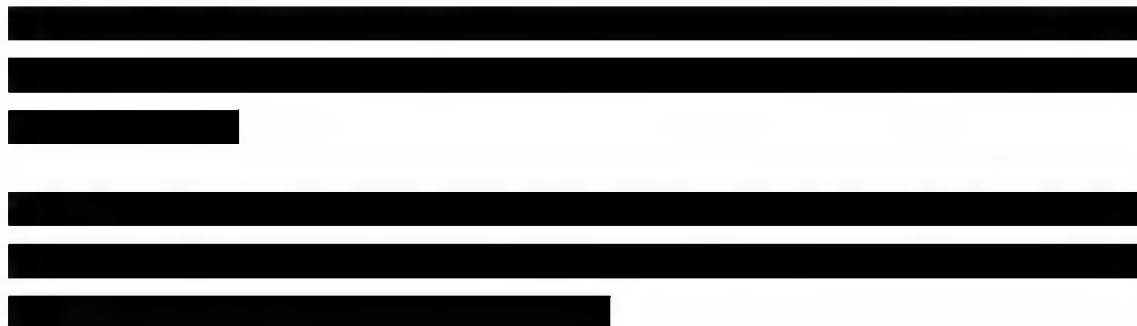
**w tym 1 chory, u którego stwierdzono wystąpienie poziomu bilirubiny wynoszącego ≥ 3 razy górnej granicy normy przy braku niedrożności przewodów żółciowych lub syndromu Gilberta, w 5 stopniu nasilenia niewydolności wątroby po dacie odcięcia dla danych;

zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.3. Zgony

Znamienne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazano w stosunku do częstości występowania zgonów ogółem oraz zgonów z powodu progresji choroby.



Należy jednak podkreślić, że raportowane zdarzenia niepożądane, w tym również zgony, zostały przedstawione bez uwzględnienia faktu, że okres trwania leczenia CRIZ był dłuższy niż chemioterapią (w grupie CRIZ leczenie trwało około 33 tygodnie, a w grupie CHEM około 12 tygodni). Ma to szczególnie istotne znaczenie w analizowanej populacji, którą stanowili chorzy na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca, w przypadku których wydłużenie okresu obserwacji wiąże się z progresją choroby i w rezultacie zwiększa prawdopodobieństwo zgonu. Ponadto podkreślenia wymaga brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w

prawdopodobieństwie zgonu związanego ze stosowaną terapią, ██████████

Zatem wnioskowanie o różnicy w częstości występowania zgonów nie jest w pełni uzasadnione. W celu wykonania prawidłowego porównania należałoby porównać częstości występowania zgonów dla obu grup po jednakowym okresie leczenia.

W odniesieniu do pozostałych kategorii zgonów ocenianych w badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowo dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Częstość występowania zgonów (działań i zdarzeń niepożądanych w 5. stopniu nasilenia)[^] na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
PROFILE 1007	Zgony z powodu zdarzeń i działań niepożądanych	25 (14,5)##	172	7 (4,1)	171	██████████	██████████	████
	Zgony z powodu progresji choroby*	14 (8,1)	172	3 (1,8)	171	██████████	██████████	████
	Zgony z powodu działań niepożądanych	3 (1,7)	172	1 (0,6)	171	██████████	██	████
	Zgony z powodu arytmii związanej z terapią	1 (0,6)	172	0 (0,0)	171	██████████	██	████
	Zgony z powodu ILD lub zapalenia płuc związanych z terapią	2 (1,2)	172	0 (0,0)	171	██████████	██	████
	Zgony z powodu posocznicy w związanej z terapią	0 (0,0)	172	1 (0,6)	171	██████████	██	████
	Zgony z powodu innych zdarzeń niepożądanych	8 (4,7)	172	3 (1,8)	171	██████████	██	████
	Zgony z powodu ostrego zespołu niewydolności oddechowej	1 (0,6)**	172	0 (0,0)	171	██████████	██	████

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Zgony z powodu zaburzeń poznawczych	1 (0,6) ^{***}	172	0 (0,0)	171			
	Zgony z powodu duszności	1 (0,6) [#]	172	1 (0,6) ^{***}	171			
	Zgony z powodu wysięku osierdziowego	0 (0,0)	172	1 (0,6)	171			
	Zgony z powodu zapalenia płuc	1 (0,6)	172	0 (0,0)	171			
	Zgony z powodu zatorowości płucnej	1 (0,6)	172	0 (0,0)	171			
	Zgony z powodu niewydolności oddechowej	1 (0,6)	172	0 (0,0)	171			
	Zgony z powodu posocznicy	1 (0,6)	172	0 (0,0)	171			
	Nagły zgonu	1 (0,6)	172	0 (0,0)	171			
	Zgony z powodu krwotoku z guza	0 (0,0)	172	1 (0,6)	171			
	Zgony z nieznannej przyczyny	1 (0,6)	172	0 (0,0)	171			





*w tym wszystkie zdarzenia definiowane jako progresja choroby („choroba w czasie trwania badania”);
 **przyczyna zdarzenia odnotowana jako „infekcja”;
 ***przyczyna zdarzenia odnotowana jako „choroba w czasie trwania badania”;
 # przyczyna zdarzenia odnotowana jako „blokada płwociny”;
 ##jeden zgon związany zarówno z ostrym zespołem niewydolności oddechowej i posoczną; dodatkowo, po dacie odcięcia danych, w grupie CRIZ nastąpił 1 zgon (przyczyną zgonu była niewydolność wątroby);
 ^ zgony analizowane w badaniu jako działania i zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia;
 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.13.4. Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych

Analiza wyników dotycząca zakończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń lub działań niepożądanych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w odniesieniu do wystąpienia tego zdarzenia w ujęciu ogólnym, jak również w stosunku do zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, które uznano za związane z leczeniem.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych na podstawie badania PROFILE 1007

Badanie	Punkt końcowy	CRIZ ok. 33 tyg. leczenia		CHEM ok. 12 tyg. leczenia		OR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n	N		
PROFILE 1007	Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	30 (17,4)	172	23 (13,5)	171		
	Zakończenie udziału w badaniu działań niepożądanych związanych z terapią	11 (6,4)	172	17 (9,9)	171		

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.14. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo kryzotynibu w porównaniu z chemioterapią (docetakselem lub pemetrekselem) zostało ocenione na podstawie wyników badania *PROFILE 1007* (publikacja *Shaw 2013* wraz z *Suplementem* [93], abstrakt *Shaw 2012* [79] i prezentacja *Shaw 2012b* [80]), które jest badaniem randomizowanym, niezaślepionym. Jest to badanie będące aktualnie w toku, w którym przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r.

Jakość i wagę danych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa stosowania kryzotynibu względem chemioterapii oceniono według zaleceń GRADE [26].

Jest to badanie z poprawnie przeprowadzoną randomizacją, niezaślepienie. Należy jednak podkreślić, że profil bezpieczeństwa CRIZ i CHEM był oceniany dla różnego okresu leczenia, dlatego jakość analizowanych wyników obniżono. W związku z powyższym wyniki z tego badania dla oceny bezpieczeństwa uznano za średniej jakości.

Wagę punktów końcowych, w których oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zgonów oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów ocenianych w ramach analizy bezpieczeństwa została oceniona jako wysoka.

Kryzotynib charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa względem chemioterapii w stosunku do takich punktów końcowych jak gorączka neutropeniczna w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz łysienie i wysypka we wszystkich stopniach nasilenia.

Z kolei w grupie chemioterapii rzadziej obserwowano występowanie u chorych zdarzeń niepożądanych ogółem w 3. lub 4. stopniu nasilenia i w 5. stopniu nasilenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie trwania całego badania. Rzadziej w tej grupie stwierdzano również występowanie zdarzeń niepożądanych

ogółem w 5. stopniu nasilenia odnotowywanych do czasu rozpoznania progresji choroby. Ponadto, istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie zaburzeń we wszystkich stopniach nasilenia takich jak: zaburzenia widzenia, zawroty głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, podwyższony poziom transaminaz, zgony ogółem, zgony z powodu progresji choroby oraz zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia takich jak hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc w badaniu EKG oraz podwyższony poziom transaminaz.

W odniesieniu do pozostałych zaburzeń nie wykazano różnic w bezpieczeństwie pomiędzy poddanymi ocenie interwencjami.

Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą leczoną kryzotynibem a grupą otrzymującą chemioterapię była związana z dłuższym okresem przyjmowania leczenia w grupie kryzotynibu. Mediana liczby cykli terapii w grupie stosującej kryzotynib wynosiła 11, a w grupie pemetreksed lub docetaksel 4 (długość trwania jednego cyklu w obu grupach to 21 dni).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wszystkich wyników analizy bezpieczeństwa.

Tabela 51.
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania kryzotynibu względem chemioterapii (docetakselu lub pemetreksedu)

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ (przewaga CRIZ ok. 33 tyg. leczenia)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM ok. 12 tyg. leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Działania i zdarzenia niepożądane ogółem					
Działania niepożądane ogółem (3. lub 4. stopień nasilenia)	n/d	n/d		średnia	krytyczna
Ciężkie działania niepożądane ogółem	n/d	n/d		średnia	krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowane w trakcie trwania całego badania					
Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie nasilenia)	n/d	n/d		średnia	krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem (3. lub 4. stopień nasilenia)	n/d		n/d	średnia	krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem (5. stopień nasilenia)	n/d		n/d	średnia	krytyczna
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	n/d		n/d	średnia	krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowane do czasu rozpoznania progresji choroby					

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ (przewaga CRIZ ok. 33 tyg. leczenia)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM ok. 12 tyg. leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie nasilenia)	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem (3. lub 4. stopień nasilenia)	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem (5. stopień nasilenia)	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Neutropenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Gorączka neutropeniczna w 3. lub 4. stopniu nasilenia	██████████	n/d	n/d	średnia	krytyczna
Anemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Obniżony poziom leukocytów w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ (przewaga CRIZ ok. 33 tyg. leczenia)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM ok. 12 tyg. leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Hipokaliemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zaburzenia w obrębie oka					
Zaburzenia widzenia - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zaburzenia widzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaburzenia serca					
Zawroty głowy - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zawroty głowy w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Wydłużenie odstępu QTc w badaniu EKG w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Infekcje górnych dróg oddechowych - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ (przewaga CRIZ ok. 33 tyg. leczenia)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM ok. 12 tyg. leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Infekcje górnych dróg oddechowych w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zator tętnicy płucnej w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zapalenie płuc w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Biegunka - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Nudności - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Wymioty - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zaparcia - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zaburzenia smaku - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Biegunka w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Nudności w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ (przewaga CRIZ ok. 33 tyg. leczenia)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM ok. 12 tyg. leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Wymioty w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaparcia w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaburzenia smaku w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Łysienie - wszystkie stopnie nasilenia	██████████	n/d	n/d	średnia	krytyczna
Wysypka - wszystkie stopnie nasilenia	██████████	n/d	n/d	średnia	krytyczna
Łysienie w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Wysypka w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zmęczenie - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Duszność - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Obrzęk - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zmęczenie w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ (przewaga CRIZ ok. 33 tyg. leczenia)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM ok. 12 tyg. leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Duszność w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Obrzęk w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych					
Podwyższony poziom transaminaz - wszystkie stopnie nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Podwyższony poziom transaminaz w 3. lub 4. stopniu nasilenia	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zgony					
Zgony ogółem	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zgony z powodu progresji choroby	n/d	██████████	n/d	średnia	krytyczna
Zgony związane z terapią ogółem	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zgony z powodu arytmii - związane z terapią	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zgony z powoduILD lub zapalenia płuc - związane z terapią	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla CRIZ (przewaga CRIZ ok. 33 tyg. leczenia)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla CRIZ (przewaga CHEM ok. 12 tyg. leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zgony z powodu posocznicy - związane z terapią	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zgony z Innych przyczyn	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zgony z nieznaney przyczyny	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych					
Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna
Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z terapią	n/d	n/d	██████████	średnia	krytyczna

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007

7.15. Charakterystyka badań jednoramiennych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 badania jednoramienne *PROFILE 1001* oraz *PROFILE 1005* (publikacje konferencyjne *Kim 2011*, *Kim 2012*, *Kim 2012b*, *Besse 2012*, *Salgia 2012* oraz *Solomon 2011*, dane z rejestru badań klinicznych wykorzystane do opisu metodyki badania publikacja *NCT00932451*). Na ich podstawie wykonano uzupełniającą analizę bezpieczeństwa. Dodatkowo należy podkreślić, że rejestracja leku Xalkori® została oparta na wynikach niniejszych badań jednoramiennych.

Oba badania są prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Ich jakość oceniono na 6 spośród 9 możliwych do uzyskania gwiazdek w skali NOS oraz 5 do 7 punktów w skali NICE.

Do badań tych włączano dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z pozytywnym wynikiem testu na obecność rearanżacji w genie ALK, wcześniej leczonych. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniu *PROFILE 1005* mogli brać udział chorzy uczestniczący w badaniu *PROFILE 1007* (zrandomizowani do grupy stosującej decetaksel lub pemetreksed), u których stwierdzono progresję choroby.

W badaniu *PROFILE 1001* uczestniczyło 149 chorych, natomiast dane z badania *PROFILE 1005* w zależności od tego, z której publikacji pochodzą dotyczą od 182 do 901 chorych. W obu badaniach u chorych stosowano kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę. W badaniu *PROFILE 1001* cykl leczenia trwał 4 tygodnie, natomiast w badaniu *PROFILE 1005* 3 tygodnie.

Szczegółową charakterystykę metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych ocenianych w tych badaniach zamieszczono w postaci tabelarycznej w załączniku 11.7.2.

7.16. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa kryzotynibu została przeprowadzona na podstawie odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego 2 badań jednoramiennych: *PROFILE 1001* oraz *PROFILE 1005*. Z uwagi na fakt, że badanie *PROFILE 1005* nie zostało do tej pory opublikowane, w analizie wykorzystano dane przedstawione w abstraktach konferencyjnych (*Kim 2011, Kim 2012, Kim 2012b, Besse 2012, Salgia 2012* oraz *Solomon 2011*).

Według Cochrane Handbook [31] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Uwzględnione w tabelach działania niepożądane zostały podzielone według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, słownik ujednoczonej terminologii medycznej).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.16.1. Działania niepożądane ogółem

Częstość występowania działań niepożądanych analizowano w czasie 9, 25 i 43 tygodni na podstawie wyników badań *PROFILE 1001* oraz *PROFILE 1005*. Wykazano, że działania niepożądane ogółem wystąpiły w czasie 43 tygodni u prawie wszystkich uczestników badania (96,6%), jednak większość (72,5%) określono jako zaburzenia o łagodnym nasileniu.

Działania niepożądane w 3. lub 4 stopniu nasilenia stwierdzono u około 15% w czasie 9 tygodni, około 7% w czasie 25 tygodni oraz u około 24% chorych w czasie 43 tygodni leczenia kryzotynibem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 9, 25 i 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2011, abstrakt Kim 2012)

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
Wszystkie stopnie nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Działania niepożądane ogółem	144 (96,6)	149
1. lub 2. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Działania niepożądane ogółem	108 (72,5)	149
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1005 (Kim 2011)</i>	9 tyg.	Działania niepożądane ogółem	20 (14,7)	136
<i>PROFILE 1005 (Kim 2012)</i>	25 tyg.		29 (6,6)#	439
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.		36 (24,2)*	149

*działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych;

#przedstawiono jako ciężkie działanie niepożądane (nie wskazano czy włączano również działania w 5 stopniu nasilenia);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2011, abstrakt Kim 2012)

7.16.2. Infekcje i infestacje

Infekcje i infestacje występowały wśród chorych leczonych kryzotynibem stosunkowo rzadko. W publikacjach Kim 2012 oraz PROFILE 1001 wskazano, że w tej grupie zaburzeń występowały zapalenie płuc oraz zakażenie układu moczowego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Częstość występowania infekcji i infestacji w czasie 25 i 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2012)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1005</i> (Kim 2012)	25 tyg.	Zapalenie płuc	4 (0,9)#	439
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	3 (2,0)*	149
	43 tyg.	Zakażenie układu moczowego	1 (0,7)	149

*w tym 1 chory w 4. stopniu nasilenia;

#przedstawiono jako ciężkie działanie niepożądane (nie wskazano czy włączano również działania w 5 stopniu nasilenia);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2012) oraz badania PROFILE 1001

7.16.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Na podstawie abstraktu Kim 2012 wykazano, że u 2 chorych (0,5%) wystąpiła torbiel nerki. Nie stwierdzono występowania innych nowotworów (w tym torbieli i polipów).

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 25 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2012)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1005</i> (Kim 2012)	25 tyg.	Torbiel nerki	2 (0,5)#	439

#przedstawiono jako ciężkie działanie niepożądane (nie wskazano czy włączano również działania w 5 stopniu nasilenia);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2012)

7.16.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego oceniano na podstawie wyników badań *PROFILE 1001* oraz *PROFILE 1005*.

Spośród zaburzeń krwi i układu chłonnego najczęściej w czasie 43 tygodni leczenia występowała neutropenia (6,0%). Działanie to u większości chorych wystąpiło w 3. stopniu nasilenia. Drugim pod względem częstości działaniem była limfopenia, którą stwierdzono u 4% chorych poddanych terapii kryzotynibem.

Pozostałe zaburzenia z tej grupy odnotowywano u nie więcej niż 2,2% chorych.

Zestawienie wszystkich poddanych analizie działań niepożądanych dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 9, 25 i 43 tygodni (mediana) na podstawie badania *PROFILE 1001* oraz badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Kim 2011*, abstrakt *Kim 2012*)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1005</i> (Kim 2011)	9 tyg.	Neutropenia	3 (2,2)	136
<i>PROFILE 1005</i> (Kim 2012)	25 tyg.	Gorączka neutropeniczna	2 (0,5)	439
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Neutropenia	9 (6,0)*	149
		Limfopenia	6 (4,0)	149
		Anemia	1 (0,7)	149

*w tym 1 chory w 4. stopniu nasilenia;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Kim 2011*, abstrakt *Kim 2012*)

7.16.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania analizowano na podstawie wyników z badania *PROFILE 1001*. Wykazano, że stosunkowo często w czasie 43 tygodni leczenia dochodziło u chorych do osłabienia apetytu. Zaburzenie to odnotowano u około 16% chorych. Należy jednak podkreślić, że u żadnego z chorych nie określono go jako działania w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Pełne zestawienie wszystkich danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w czasie 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
Wszystkie stopnie nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Oslabiony apetyt*	24 (16,1)	149
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Oslabiony apetyt*	0 (0,0)	149
		Hiponatremia	1 (0,7)	149

*działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001

7.16.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Analiza zaburzeń skóry i tkanki podskórnej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania PROFILE 1001. Wykazano, że w czasie 43 tygodni leczenia u 11,4% chorych wystąpiła wysypka w niskich stopniach nasilenia.

Szczegółowe zestawienie wszystkich danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w czasie 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
Wszystkie stopnie nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Wysypka	17 (11,4)*	149
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Wysypka	0 (0,0)*	149
		Rozedma podskórna	1 (0,7)	149

*działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001

7.16.7. Zaburzenia układu nerwowego

Spośród zaburzeń układu nerwowego stwierdzono wystąpienie tylko 1 przypadku neuropatii obwodowej, która została odnotowana w czasie 43 tygodni leczenia.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
3. lub 4. stopień nasilenia				
PROFILE 1001	43 tyg.	Neuropatia obwodowa	1 (0,7)	149

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001

7.16.8. Zaburzenia w obrębie oka

Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka oceniano na podstawie wyników badań PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005.

Zaburzenia widzenia stwierdzono w czasie 43 tygodni leczenia kryzotynibem u 64,4% chorych. U żadnego z nich nie wykazano wystąpienia zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia. W pozostałych (krótszych) okresach obserwacji odsetek chorych, u których stwierdzono wystąpienie zaburzeń widzenia wynosił od 45 do 54% i były to w większości zaburzenia w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

Należy zauważyć, że zaburzenia widzenia analizowane na podstawie badania PROFILE 1001 występowały w 1. stopniu nasilenia i obejmowały takie działania jak smugi świetlne, błyski lub krótkie zatrzymania obrazu, jak również odwróconą rejestrację ciemnych obrazów o wysokim kontraście, takich jak paski.

Badacze wskazali, że zaburzenia widzenia zwykle występowały przy krawędzi pola widzenia i były bardziej wyraźne przy zmianie natężenia światła z ciemnego do jasnego. U żadnego z chorych nie było konieczne przerwanie leczenia, zmniejszenie

dawki lub zakończenie leczenia. Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń widzenia wynosiła 14,5 dnia (zakres 1-173 dni).

W abstrakcie *Besse 2012* podano informację, że nie stwierdzono zmian w najlepiej skorygowanej ostrości wzroku, spojówce, rogówce, komorze przedniej, tęczówce, soczewce, lub dnie oka związanych ze stosowaniem kryzotynibu.

W trakcie leczenia, częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem występujących w 1. stopniu nasilenia wraz z upływem czasu zmniejszała się.

Szczegółowe zestawienie wszystkich danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Częstość występowania zaburzeń widzenia w czasie 9, 20, 25 i 43 tygodni (mediana) na podstawie badania *PROFILE 1001* oraz badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Kim 2011*, abstrakt *Kim 2012*, abstrakt *Kim 2012b*)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane**	CRIZ	
			n (%)	N
W większości w 1. lub 2. stopniu nasilenia				
<i>PROFILE 1005</i> (<i>Kim 2011</i>)	9 tyg.	Zaburzenia widzenia	61 (44,9)	136
<i>PROFILE 1005</i> (<i>Kim 2012</i>)	25 tyg.	Zaburzenia widzenia	220 (50,1)	439
<i>PROFILE 1005</i> (<i>Kim 2012b</i>)	20 tyg. (zakres <1 - 94 tyg.)#	Zaburzenia widzenia	487 (54,1)	901
Wszystkie stopnie nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Zaburzenia widzenia*##	96 (64,4)	149
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Zaburzenia widzenia*##	0 (0,0)	149

*zastosowany w badaniu termin obejmuje: podwójne widzenie, błyski, niewyraźne widzenie, upośledzenie widzenia i męty w ciele szklistym;

** w badaniu *Kim 2012b* autorzy nie wskazali, że opisane działanie było związane z leczeniem, dlatego należy definiować je jako zdarzenie niepożądane

uwzględniono wyniki dla całkowitej populacji (N=901, dla której mediana okresu leczenia wynosiła 20 tygodni (zakres <1-94 tygodni) - populacja ta obejmuje pierwszych 261 chorych, którzy byli włączani do badania od lutego 2011 chorych, dla których mediana okresu leczenia wynosiła 48 tygodni (1 - 94 tyg.);

##działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1001* oraz badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Kim 2011*, abstrakt *Kim 2012*, abstrakt *Kim 2012b*)

Częstość występowania zaburzeń widzenia analizowano również w cyklach leczenia od 2 do 4 (każdy cykl terapii trwał 21 dni). Wykazano, że najwięcej chorych doświadczyło tych zaburzeń w drugim cyklu terapii kryzotynibem (56,4%). W kolejnych cyklach odsetek ten był niższy i wyniósł 50%.

Zestawienie danych wszystkich przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.

Częstość występowania zaburzeń widzenia w cyklach od 2. do 4. na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Solomon 2011)

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
PROFILE 1005 (Solomon 2011)	C2	Zaburzenia widzenia*	31 (56,4)	55
	C3		16 (50,0)	32
	C4		8 (50,0)	16

*zaobserwowane zaburzenia nie wymagały zmiany dawki;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Solomon 2011)

Zaburzenia widzenia stwierdzane na podstawie kwestionariusza VSAQ analizowano w oparciu o wyniki zawarte w abstraktach Besse 2012 oraz Salgia 2012. Wykazano, że najczęściej zaburzenia te są zgłaszane przez chorych w 2 cyklu leczenia a następnie odsetek chorych, u których one występują zmniejsza się w kolejnych cyklach.

Wszystkie dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.

Częstość występowania zaburzeń widzenia stwierdzonych na podstawie VSAQ w cyklach od 2. do 5. na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Besse 2012, abstrakt Salgia 2012)

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
PROFILE 1005 (Besse 2012)	C2	Zaburzenia widzenia stwierdzone na podstawie VSAQ	405 (65,1)	622
	C3		323 (57,9)	558
	C4		287 (55,3)	519
	C5		247 (49,9)	495
PROFILE 1005 (Salgia 2012)	C2		114 (62,6)	182
	C3		85 (57,0)	149
	C4		64 (52,0)	123

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
	C5		46 (41,1)	112

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Besse 2012*, abstrakt *Salgia 2012*)

W abstrakcie *Salgia 2012* przedstawiono dane umożliwiające stwierdzenie, że odsetek chorych, u których odnotowywane było zaburzenie w postaci wrażenia błyskających światła w oku zwiększył się z 81% w cyklu 2. do 84% w cyklu 4., jednak następnie, tj. w cyklu 5. był on niższy niż w cyklu 2. i wyniósł 76%. Stwierdzono natomiast wzrost częstości występowania zmętnień (z 83% w cyklu 2. do 87% w cyklu 5.) oraz nakładających się cieni/powidoków (z 70% w cyklu 2. do 84% w cyklu 5.).

Ponadto na występowanie takich samych zaburzeń wskazano w abstrakcie *Besse 2012* (nie wskazano natomiast odsetków chorych, u których one wystąpiły). Zaobserwowane zdarzenia występowały u 46-59% chorych rano i/lub u 70-74% chorych wieczorem. W abstrakcie *Salgia 2012* odsetek chorych, u których zaburzenia stwierdzano rano zawierał się w przedziale od 52% do 62%, natomiast chorych, u których zaburzenia stwierdzano rano i/lub wieczorem było 62-73%. W abstrakcie *Solomon 2011* wskazano, że zaburzenia najczęściej występowały rano i/lub wieczorem, natomiast rzadziej w godzinach popołudniowych (6-7% chorych).

Tabela 62.

Częstość występowania poszczególnych zaburzeń widzenia w cyklach od 2. do 5. na podstawie badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Salgia 2012*)

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			%	N
<i>PROFILE 1005</i> (<i>Salgia 2012</i>)	C2	Wrażenie błyskających światła w oku	81	b/d
	C3		82	b/d
	C4		84	b/d
	C5		76	b/d
<i>PROFILE 1005</i> (<i>Salgia 2012</i>)	C2	Zaburzenia przezierności szklistki (<i>Streamers / strings / floaters</i>)	83	b/d
	C3		78	b/d
	C4		81	b/d
	C5		87	b/d
<i>PROFILE 1005</i>	C2	Nakładające się cienie /	70	b/d

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			%	N
<i>(Salgia 2012)</i>	C3	powidok	77	b/d
	C4		87	b/d
	C5		84	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Salgia 2012*)

Na podstawie 3 abstraktów do badania *PROFILE 1005* oceniono częstość występowania zaburzeń widzenia z uwzględnieniem czasu ich trwania.

Na podstawie abstraktu *Besse 2012* wykazano, że odsetek chorych, u których zaburzenia widzenia trwał krócej niż 1 minutę zwiększył się z 63% chorych w cyklu 2. do 75% w cyklu 5. Podobną zależność zaobserwowano na podstawie danych z abstraktu *Salgia 2012*, niemniej należy zauważyć, że wzrost odsetka chorych nastąpił między drugim i czwartym cyklem leczenia, po czym w piątym cyklu uległ redukcji o 7% względem cyklu 4. Abstrakt *Solomon 2011* wskazuje z kolei, że w cyklu 2. odsetek chorych wynosił 71%, następnie uległ redukcji do 67% w cyklu 3. a ostatecznie (w cyklu 4.) wzrósł do 75%.

Na podstawie abstraktu *Solomon 2011* analizowano również odsetki chorych, u których zaburzenia widzenia trwały nie więcej niż 30 sekund. W przedziale czasu od cyklu 2. do cyklu 4. odsetek tych chorych wzrósł z 48% do 53%.

Zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Częstość występowania zaburzeń widzenia z uwzględnieniem czasu ich trwania w cyklach od 2. do 5. na podstawie badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Besse 2012*, abstrakt *Salgia 2012*, abstrakt *Solomon 2011*)

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			%	N
<i>PROFILE 1005 (Besse 2012)</i>	C2	Zaburzenie widzenia trwające nie więcej niż 1 minutę	63	b/d
	C3		68	b/d
	C4		72	b/d
	C5		75	b/d
<i>PROFILE 1005 (Salgia 2012)</i>	C2	Zaburzenie widzenia trwające nie więcej	61	b/d
	C3		71	b/d

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			%	N
	C4	niż 1 minutę	77	b/d
	C5		70	b/d
PROFILE 1005 (Solomon 2011)	C2	Zaburzenie widzenia trwające nie więcej niż 1 minutę	71	b/d
	C3		67	b/d
	C4		75	b/d
	C2-C4	Zaburzenie widzenia trwające nie więcej niż 30 sekund	48-53	b/d

*zaobserwowane zaburzenia nie wymagały zmiany dawki

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Besse 2012, abstrakt Salgia 2012, abstrakt Solomon 2011)

W abstrakcie Salgia 2012 wskazano, że zaburzenia widzenia występowały u 50 do 78% chorych z częstością poniżej 7 dni w tygodniu. Na podstawie danych zawartych w abstrakcie Solomon 2011 stwierdzono natomiast, że wraz z kolejnymi cyklami leczenia odsetek chorych, u których zaburzenia widzenia występowały nie częściej niż 1 dzień w tygodniu wzrósł z 19% w cyklu drugim do 50% w cyklu czwartym. Nie podano informacji na temat odsetków chorych, u których zaburzenia te występowały z częstością niższą niż 2-3, 4-6 oraz 7 razy w tygodniu w cyklu innym niż drugi, dlatego też nie było możliwe określenie wpływu terapii kryzotynibem na zmiany częstości występowania zaburzeń widzenia w kolejnych cyklach leczenia.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64.

Częstość występowania zaburzeń widzenia z uwzględnieniem częstości ich występowania na tydzień w cyklach od 2. do 5. na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Salgia 2012, abstrakt Solomon 2011)

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			%	N
PROFILE 1005 (Salgia 2012)	C2-C5	Zaburzenia widzenia występujące poniżej 7 dni/tydz.	50-78	b/d
PROFILE 1005 (Solomon 2011)	C2	Zaburzenia widzenia występujące nie częściej niż 1 dzień/tydz.	19	b/d
	C3		47	b/d
	C4		50	b/d

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			%	N
	C2	Zaburzenia widzenia występujące nie częściej niż 2-3 dni/tydz.	23	b/d
	C2	Zaburzenia widzenia występujące nie częściej niż 4-6 dni/tydz.	25	b/d
	C2	Zaburzenia widzenia występujące 7 dni/tydz.	32	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Salgia 2012*, abstrakt *Solomon 2011*)

Dane z abstraktu *Salgia 2012* wskazują, że zaburzenia widzenia były w każdym z cykli leczenia przez ponad 60% chorych oceniane jako nieuciążliwe lub o niskiej uciążliwości.

Z kolei w abstrakcie *Solomon 2011* podano informację, że nieuciążliwe zaburzenia widzenia odnotowano w 2 i 3 cyklu leczenia odpowiednio u 23 i 19% chorych, natomiast w cyklu 4 - u 50% z nich, natomiast zaburzenia widzenia o niskiej uciążliwości stwierdzono u około 50% chorych w cyklu 2. i 3., natomiast w cyklu 4 odsetek chorych z takimi zaburzeniami wyniósł już tylko 25%.

Ponadto w abstrakcie *Besse 2012* podano informację, że zaobserwowane zdarzenia były minimalnie uciążliwe lub nie były uciążliwe w ogóle.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.

Częstość występowania zaburzeń widzenia z uwzględnieniem ich uciążliwości w cyklach od 2. do 5. na podstawie badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Salgia 2012*, abstrakt *Solomon 2011*)

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			%	N
<i>PROFILE 1005</i> (<i>Salgia 2012</i>)	C2	Zaburzenia widzenia - nieuciążliwe lub o niskiej uciążliwości	62	b/d
	C3		61	b/d
	C4		66	b/d
	C5		65	b/d
<i>PROFILE 1005</i>	C2	Zaburzenia widzenia -	23	b/d

Badanie (abstrakt)	Cykl leczenia	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			%	N
(Solomon 2011)	C3	nieuciążliwe	19	b/d
	C4		50	b/d
	C2	Zaburzenia widzenia - o niskiej uciążliwości	52	b/d
	C3		50	b/d
	C4		25	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Salgia 2012, abstrakt Solomon 2011)

W abstrakcie Besse 2012 wskazano, że po 48 tygodniach leczenia u 9-10% chorych doszło do pogłębienia się zaćmy. Zaburzenie to było analizowane jako niezwiązane z terapią kryzotynibem.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Częstość występowania pogłębienia się zaćmy w czasie 48 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Besse 2012)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Zdarzenie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
PROFILE 1005 (Besse 2012)	48 tyg.	Pogłębienie zaćmy w prawym oku niezwiązane z terapią kryzotynibem	81 (9,0)	901
		Pogłębienie się zaćmy w lewym oku niezwiązane z terapią kryzotynibem	90 (10,0)	901

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1005 (abstrakt Besse 2012)

7.16.9. Zaburzenia serca

Częstość występowania zaburzeń serca analizowano na podstawie wyników badania PROFILE 1001. Wykazano, że w czasie 43 tygodni leczenia najczęściej występowały zawroty głowy (20,8%), przy czym nie odnotowano ani jednego przypadku zawrotów głowy o stopniu nasilenia 3. lub 4.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
Wszystkie stopnie nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)*	31 (20,8)	149
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)*	0 (0,0)	149

*działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001

7.16.10. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zaburzenia dotyczące układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia były analizowane w czasie 9, 25 i 43 tygodni na podstawie wyników badań PROFILE 1001 oraz PROFILE 2012. W czasie 9 i 25 tygodni leczenia wykazano wystąpienie u chorych tylko duszności. W dłuższym okresie, tj. w czasie 43 tygodni działania z tej grupy stwierdzano tylko u pojedynczych chorych.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 9, 25 i 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2011, abstrakt Kim 2012)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1005 (Kim 2011)</i>	9 tyg.	Duszność	4 (2,9)	136
<i>PROFILE 1005 (Kim 2012)</i>	25 tyg.		4 (0,9)#	439
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Duszność	1 (0,7)	149
		Odma śródpiersiowa	1 (0,7)	149

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
		Zespół zaburzeń oddechowych	1 (0,7)	149
		Niewydolność oddechowa	1 (0,7)	149

#przedstawiono jako ciężkie działanie niepożądane (nie wskazano czy włączano również działania w 5 stopniu nasilenia);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1001* oraz badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Kim 2011*, abstrakt *Kim 2012*)

7.16.11. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe były działaniami, które po zaburzeniach widzenia występowały najczęściej. Bez względu na czas trwania leczenia najczęściej w tej grupie zaburzeń stwierdzano nudności, wymioty oraz biegunkę. Większość ze stwierdzonych przypadków zaburzeń żołądkowo-jelitowych występowała w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

W badaniu *PROFILE 1001* podano informację, że działania takie jak nudności, wymioty i biegunka występowały w początkowym okresie leczenia. Mediana czasu do wystąpienia działania z tej grupy po raz pierwszy wynosiła 2 do 5 dni (zakres 1-518 dni). Częstość występowania tych działań w stopniu 1. malała w czasie.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie 9, 25, 43 i 48 tygodni (mediana) na podstawie badania *PROFILE 1001* oraz badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Kim 2011*, abstrakt *Kim 2012*, abstrakt *Kim 2012b*)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane**	CRIZ	
			n (%)	N
W większości w 1. lub 2. stopniu nasilenia				
<i>PROFILE 1005</i> (<i>Kim 2011</i>)	9 tyg.	Nudności	63 (46,3)	136
		Wymioty	53 (39,0)	136
		Biegunka	39 (28,7)	136
<i>PROFILE 1005</i> (<i>Kim 2012b</i>)	20 tyg. (zakres <1 - 94 tyg.)##	Nudności	460 (51,0)	901
		Wymioty	396 (44,0)	901

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane**	CRIZ	
			n (%)	N
PROFILE 1005 (Kim 2012)	25 tyg.	Biegunka	396 (44,0)	901
		Zaparcia	333 (37,0)	901
		Nudności	202 (46,0)	439
		Wymioty	171 (39,0)	439
		Biegunka	154 (35,1)	439
Wszystkie stopnie nasilenia				
PROFILE 1001	43 tyg.	Nudności*	84 (56,4)	149
		Biegunka*	74 (49,7)	149
		Wymioty*	58 (38,9)	149
		Zaparcia*	41 (27,5)	149
		Zaburzenia smaku*	16 (10,7)	149
3. lub 4. stopień nasilenia				
PROFILE 1001	43 tyg.	Nudności*	1 (0,7)	149
		Biegunka*	0 (0,0)	149
		Wymioty*	1 (0,7)	149
		Zaparcia*	1 (0,7)	149
		Zaburzenia smaku*	0 (0,0)	149
		Dysfagia	1 (0,7)	149

*działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych;

** w badaniu *Kim 2012b* autorzy nie wskazali, że opisane działanie było związane z leczeniem, dlatego należy definiować je jako zdarzenie niepożądane

uwzględniono wyniki dla całkowitej populacji (N=901, dla której mediana okresu leczenia wynosiła 20 tygodni (zakres <1-94 tygodni) - populacja ta obejmuje pierwszych 261 chorych, którzy byli włączani do badania od lutego 2011 chorych, dla których mediana okresu leczenia wynosiła 48 tygodni (1 – 94 tyg.);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *PROFILE 1001* oraz badania *PROFILE 1005* (abstrakt *Kim 2011*, abstrakt *Kim 2012*, abstrakt *Kim 2012b*)

7.16.12. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania analizowano na podstawie wyników badania *PROFILE 1001*. Wykazano, że w czasie 43 tygodni leczenia najczęściej występowały obrzęk obwodowy (29,5%) oraz zmęczenie (16,1%). Ponadto podano informację, że mediana czasu do wystąpienia obrzęku wynosiła 85 dni (zakres 1-617 dni) a częstość jego występowania wzrastała wraz z wydłużaniem się czasu leczenia.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
Wszystkie stopnie nasilenia				
PROFILE 1001	43 tyg.	Obrzęk obwodowy*	44 (29,5)	149
		Zmęczenie*	24 (16,1)	149
3. lub 4. stopień nasilenia				
PROFILE 1001	43 tyg.	Obrzęk obwodowy*	0 (0,0)	149
		Zmęczenie*	2 (1,3)	149

*działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001

7.16.13. Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne

U chorych poddanych terapii kryzotynibem przez 43 tygodnie wykazano tylko 1 przypadek pourazowego uszkodzenia płuc.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Częstość występowania urazów, zatruc i komplikacji proceduralnych w czasie 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001

Badanie	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
3. lub 4. stopień nasilenia				
PROFILE 1001	43 tyg.	Pourazowe uszkodzenie płuc	1 (0,7)	149

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001

7.16.14. Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych

Zaburzenia stwierdzone w wynikach badań laboratoryjnych analizowano w czasie 9 oraz 43 tygodni leczenia.

Analiza zgromadzonych danych wykazała, że najczęściej stwierdzanymi zaburzeniami były podwyższone poziomy ALT i AST oraz hipofosfatemia.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 9 i 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2011)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1005</i> (Kim 2011)	9 tyg.	Podwyższony poziom ALT	5 (3,7)	136
Wszystkie stopnie nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Podwyższony poziom ALT**	18 (12,1)	149
		Podwyższony poziom AST**	15 (10,1)	149
3. lub 4. stopień nasilenia				
<i>PROFILE 1001</i>	43 tyg.	Podwyższony poziom ALT**	6 (4,0)*	149
		Podwyższony poziom AST**	5 (3,4)	149
		Hipofosfatemia	6 (4,0)	149
		Podwyższony poziom glukozy	1 (0,7)	149
		Podwyższony poziom aminotransferaz	1 (0,7)	149
		Podwyższony poziom trójglicerydów	1 (0,7)	149
		Leukocytoza	1 (0,7)	149
		Nieprawidłowe wyniki badań dotyczących funkcji wątroby	1 (0,7)	149

*w tym 1 chory w 4. stopniu nasilenia;

**działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2011)

7.16.15.Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych

Częstość występowania zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oceniano na podstawie wyników 2 badań (*PROFILE 1001* oraz *PROFILE 1005*).

Z powodu działań niepożądanych utracono w czasie 43 tygodni 2,0%, natomiast na podstawie abstraktu, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 20 tygodni i zawierała się w przedziale od poniżej 1 do 94 tygodni utracono z tego powodu 15,0% chorych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.

Częstość zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych w czasie 20 i 43 tygodni (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2012b)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane*	CRIZ	
			n (%)	N
PROFILE 1001	43 tyg.	Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	3 (2,0)	149
PROFILE 1005 (Kim 2012b)	20 tyg. (zakres <1 - 94 tyg.)#		135 (15,0)	901

* w badaniu Kim 2012b autorzy nie wskazali, że opisane działanie było związane z leczeniem, dlatego należy definiować je jako zdarzenie niepożądane

uwzględniono wyniki dla całkowitej populacji (N=901, dla której mediana okresu leczenia wynosiła 20 tygodni (zakres <1-94 tygodni) - populacja ta obejmuje pierwszych 261 chorych, którzy byli włączani do badania od lutego 2011 chorych, dla których mediana okresu leczenia wynosiła 48 tygodni (1 – 94 tyg.);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2012b)

7.16.16.Zgony

Częstość występowania zgonów analizowano w czasie 9 oraz 43 tygodni na podstawie wyników 2 badań (PROFILE 1005 oraz PROFILE 1001).

W krótszym okresie leczenia zmarło ogółem 9 (6,6%) chorych, spośród których 2 zgony zostały uznane za związane z leczeniem. Natomiast w czasie 43 tygodni leczenia zmarło 46 uczestników badania, a żaden ze zgonów nie był w opinii badacza związany ze stosowaniem kryzotynibu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74.

Częstość występowania zgonów w czasie 9 i 43 tyg. (mediana) na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2011)

Badanie (abstrakt)	Okres obserwacji (mediana czasu trwania leczenia)	Działanie niepożądane	CRIZ	
			n (%)	N
PROFILE 1005 (Kim 2011)	9 tyg.	Zgony ogółem	9 (6,6)	136
		Zgony związane z leczeniem*	2 (1,5)	136
PROFILE 1001	43 tyg.	Zgony**	46 (30,9)	149

*1 zgon z powodu zapalenia płuc i 1 zgon z nieznanymi przyczynami;

**w opinii badaczy żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem;

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005 (abstrakt Kim 2011)

7.17. Podsumowanie uzupełniającej analizy bezpieczeństwa kryzotynibu na podstawie badań jednoramiennych

Uzupełniającą analizę bezpieczeństwa kryzotynibu przeprowadzono na podstawie wyników 2 badań jednoramiennych odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego, tj. badania PROFILE 1001 oraz badania PROFILE 1005.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa kryzotynibu oceniono według zaleceń GRADE [26].

Badanie PROFILE 1001 jest badaniem jednoramiennym eksperymentalnym, którego jakość w skalach NOS i NICE została oceniona na stosunkowo wysoką. Nie wykazano istnienia znaczących ograniczeń w stosunku do jego metodyki w związku z czym jakość wyników tego badania według zaleceń GRADE oceniono na niską. Badanie PROFILE 1005 również jest badaniem jednoramiennym eksperymentalnym. Jak do tej pory nie zostało ono opublikowane, dlatego też do przeprowadzenia analizy wykorzystano dane zawarte w abstraktach konferencyjnych. Z uwagi na fakt, że ta forma publikacji nie pozwala na szczegółową ocenę metodyki badania (charakteryzuje się ona relatywnie niską wiarygodnością), jakość danych z tego badania oceniono jako bardzo niską.

Wagę punktów końcowych, w których analizowano częstość występowania zgonów oraz działań lub zdarzeń niepożądanych oceniono na krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie kryzotynibu, natomiast wagę częstości raportowania zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oceniono jako wysoką.

Analiza częstości działań i zdarzeń niepożądanych występujących u chorych poddanych terapii kryzotynibem wykazała, że najczęściej odnotowywanymi zaburzeniami były zaburzenia widzenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym nudności, wymioty oraz biegunka).

Należy podkreślić, że większość stwierdzonych zaburzeń występowała w 1. i 2. stopniu nasilenia a ich częstość była największa na początku okresu leczenia, po czym z czasem malała.

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować o stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa kryzotynibu.

7.18. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono również *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xalkori®*. Szczegółowy opis działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania kryzotynibu zamieszczono w części analizy dotyczącej opisu problemu zdrowotnego (rozdział 4.4).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia widzenia (58% chorych), wymioty (41%), nudności (54%), biegunka (42%), zaparcia (29%), zmęczenie (22%) oraz obrzęk (27%). Należy zwrócić jednak uwagę na fakt, iż częstość występowania tych zdarzeń o stopniu nasilenia 3. lub 4. była bardzo niska i wynosiła od 0% do 2%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[Redacted text block]



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■									■			■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]								■					■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]										■			■	■
[REDACTED]		■			■			■					■	■
[REDACTED]		■			■								■	■
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]		■			■			■			■		■	■
[REDACTED]		■			■								■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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

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



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]									■				■	■
[REDACTED]				■					■				■	■
[REDACTED]				■					■				■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]				■					■				■	■
[REDACTED]					■								■	■
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]	■	■		■	■		■		■			■	■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■						■						■	
[REDACTED]	■			■			■			■			■	■
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]				■						■			■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]		■			■			■			■		■	■
[REDACTED]		■			■			■			■		■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]										■			■	■
[REDACTED]							■						■	■
[REDACTED]										■			■	■
[REDACTED]	■	■						■			■		■	■
[REDACTED]	■						■						■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]		█			█			█			█		█	█
[REDACTED]							█				█		█	█
[REDACTED]	█												█	█
[REDACTED]				█						█			█	█
[REDACTED]					█			█			█	█	█	█
[REDACTED]				█									█	█
[REDACTED]								█					█	█
[REDACTED]		█											█	█
[REDACTED]		█											█	█
[REDACTED]		█			█			█					█	█
[REDACTED]				█				█					█	█
[REDACTED]				█						█	█		█	█
[REDACTED]				█									█	█
[REDACTED]								█					█	█
[REDACTED]									█				█	█
[REDACTED]	█												█	█



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]				■									■	■	■
[REDACTED]				■									■	■	■
[REDACTED]							■						■	■	
[REDACTED]				■	■								■	■	■
[REDACTED]				■	■								■	■	■
[REDACTED]								■					■	■	
[REDACTED]				■			■			■			■	■	■
[REDACTED]				■									■	■	■
[REDACTED]		■		■	■						■		■	■	■
[REDACTED]				■									■	■	■
[REDACTED]		■		■	■		■	■		■	■		■	■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
[REDACTED]							█						█	
[REDACTED]							█						█	
[REDACTED]							█						█	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
[REDACTED]				█						█		█	█	
[REDACTED]				█			█					█	█	
[REDACTED]										█		█	█	



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]				■									■	
[REDACTED]	■									■			■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]				■						■			■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]				■						■			■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]				■						■			■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]	■			■			■			■			■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]		■			■			■					■	■
[REDACTED]		■			■			■					■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■	■											■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]					■			■			■		■	■
[REDACTED]	■							■					■	
[REDACTED]				■									■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■			■									■	■
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■			■									■	■
[REDACTED]										■			■	■
[REDACTED]										■			■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]					■						■		■	■
[REDACTED]	■	■		■									■	■
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]	■						■						■	
[REDACTED]											■		■	■
[REDACTED]								■					■	
[REDACTED]							■	■		■	■		■	■
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]		■			■			■			■		■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]		■			■			■			■		■	■
[REDACTED]				■			■						■	■
[REDACTED]				■			■						■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]	■			■									■	■
[REDACTED]	■			■									■	■
[REDACTED]				■						■			■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]	■			■									■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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

[Redacted]

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



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]	■			■			■	■		■			■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]				■			■			■			■	■
[REDACTED]				■									■	■
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]										■			■	■
[REDACTED]	■												■	
[REDACTED]	■			■			■			■			■	■

[REDACTED]

	[REDACTED]						[REDACTED]							
	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]				
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]							■						■	
[REDACTED]	■												■	■



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							!						!	
[REDACTED]							!						!	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										!			!	!
[REDACTED]										!			!	!
[REDACTED]							!						!	
[REDACTED]	!			!			!			!			!	!
[REDACTED]	!												!	
[REDACTED]				!						!			!	!
[REDACTED]				!									!	!



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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

[Redacted]

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



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							+					+		
[REDACTED]							+					+		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]								+					+	



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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

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



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]		■					■	■
[REDACTED]		■					■	
[REDACTED]				■			■	■
[REDACTED]		■			■		■	■
[REDACTED]		■					■	
[REDACTED]		■					■	
[REDACTED]				■			■	■
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]		■					■	
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]	■	■		■			■	■
[REDACTED]		■					■	
[REDACTED]		■			■		■	■
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]	■			■	■		■	■
[REDACTED]	■						■	
[REDACTED]	■	■		■	■		■	■

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	■						■	
[Redacted]	■						■	
[Redacted]	■						■	
[Redacted]	■						■	
[Redacted]	■						■	
[Redacted]	■						■	
[Redacted]	■						■	
[Redacted]	■						■	

[Redacted footer text]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]					■		■	■
[Redacted]		■					■	
[Redacted]					■		■	■
[Redacted]		■					■	
[Redacted]		■			■		■	■
[Redacted]		■					■	
[Redacted]					■		■	■
[Redacted]					■		■	■

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

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]	█						█	
[Redacted]	█						█	
[Redacted]	█						█	
[Redacted]	█						█	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	█	█	█	█	█	█	█	█
[Redacted]				█			█	█
[Redacted]				█			█	█

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	■						■	
[Redacted]		■					■	
[Redacted]		■					■	
[Redacted]		■					■	
[Redacted]	■						■	
[Redacted]	■						■	
[Redacted]		■					■	
[Redacted]	■			■			■	

[Redacted footer text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

8. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- wyniki badania *PROFILE 1007* nie są ostateczne (badanie w toku), co ogranicza ich wiarygodność;
- w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa kryzotynibu wykorzystano wyniki nieopublikowanego badania jednoramiennego (badanie *PROFILE 1005*), którego wyniki opisano w wielu abstraktach, przy czym okresy obserwacji oraz liczebność populacji jest w nich zróżnicowana, co obniża ich wiarygodność;
- w badaniu *PROFILE 1001* część populacji (16%) nie była zgodna ze zdefiniowaną *a priori* populacją docelową, tj. byli to chorzy wcześniej nieleczeni;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie których można określić efektywność praktyczną ocenianej interwencji;
- w badaniu *PROFILE 1007* oceniano profil bezpieczeństwa CRIZ i CHEM dla różnych okresów leczenia (w grupie CRIZ leczenie trwało około 33 tygodnie, a w grupie CHEM około 12 tygodni).

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kryzotynibu względem docetakselu i pemetreksedu w populacji docelowej, którą stanowią chorzy na NDRP z pozytywnym wynikiem testu na obecność rearanżacji w genie ALK.

Analizę przeprowadzono na podstawie jednego badania randomizowanego (*PROFILE 1007*), w którym porównywano kryzotynib względem wskazanych

komparatorów. Została ona uzupełniona w części dotyczącej bezpieczeństwa o dane pochodzące z 2 badań jednoramiennych (*PROFILE 1001*, *PROFILE 1005*) oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori®*.

Ocena skuteczności CRIZ vs CHEM (DOC lub PEM)

W stosunku do jakości życia, zarówno ogółem, jak również w większości wyodrębnionych kategorii kryzotynib okazał się być lekiem o wyższej skuteczności niż chemioterapia.

Przeprowadzona analiza wykazała również istotną statystycznie i klinicznie przewagę kryzotynibu pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Analiza w podgrupach wykazała, że stosowanie kryzotynibu jest związane z znamienne dłuższym czasem przeżycia wolnym od progresji choroby dla większości wyodrębnionych subpopulacji. Stosowanie kryzotynibu jest również związane ze znacznie wyższą częstością uzyskiwania u chorych obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki porównania kryzotynibu względem chemioterapii wskazują na porównywalną skuteczność obydwu interwencji w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego. Należy jednak podkreślić, że wyniki OS nie są ostateczne, mają charakter wstępny. W badaniu nie została jeszcze osiągnięta moc wnioskowania statystycznego dla założenia, że liczba zaobserwowanych zgonów musi wynosić co najmniej 241, aby z 80% mocą wykryć 44% wzrost przeżycia całkowitego w grupie CRIZ względem grupy CHEM. W momencie przeprowadzania wstępnej analizy OS, wystąpiło 40% spośród 241 zdarzeń (49 w grupie CRIZ i 47 w grupie CHEM) potrzebnych do osiągnięcia założonej mocy statystycznej.

Uzyskane wyniki wskazują, że kryzotynib wydłuża czas do wystąpienia pogorszenia się objawów choroby. Stosowanie kryzotynibu było związane z poprawą takich objawów jak kaszel, duszność, zmęczenie, łysienie, bezsenność oraz ból.

W badaniu *PROFILE 1007* wyniki przedstawiono dla porównania kryzotynibu względem chemioterapii ogółem oraz osobno względem docetakselu i

pemetreksedu. Wyniki dla porównania kryzotynibu z docetakselem oraz kryzotynibu z pemetreksedem dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie są analogiczne to tych uzyskanych dla porównania kryzotynibu względem chemioterapii (ogółem).

Ocena bezpieczeństwa CRIZ vs CHEM (DOC lub PEM)

Kryzotynib charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa względem chemioterapii w stosunku do takich punktów końcowych jak gorączka neutropeniczna w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz łysienie i wysypka we wszystkich stopniach nasilenia.

Z kolei w grupie chemioterapii rzadziej obserwowano występowanie u chorych zdarzeń niepożądanych ogółem w 3. lub 4. stopniu nasilenia i w 5. stopniu nasilenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie trwania całego badania. Rzadziej w tej grupie stwierdzano również występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w 5. stopniu nasilenia odnotowywanych do czasu rozpoznania progresji choroby. Ponadto, istotnie statystycznie rzadziej raportowano zaburzeń we wszystkich stopniach nasilenia takich jak zaburzenia widzenia, zawroty głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, podwyższony poziom transaminaz, zgony ogółem, zgony z powodu progresji choroby oraz zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia takich jak hipokaliemia, wydłużenie odstępu QTc w badaniu EKG oraz podwyższony poziom transaminaz.

Różnica w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą leczoną kryzotynibem a grupą otrzymującą chemioterapię była związana z dłuższym okresem przyjmowania leczenia w grupie kryzotynibu. Mediana liczby cykli terapii w grupie stosującej kryzotynib wynosiła 11, a w grupie pemetreksed lub docetaksel 4 (długość trwania jednego cyklu w obu grupach to 21 dni).

W odniesieniu do pozostałych zaburzeń nie wykazano różnic w bezpieczeństwie pomiędzy poddanymi ocenie interwencjami.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Analiza częstości działań i zdarzeń niepożądanych występujących u chorych poddanych terapii kryzotynibem wykazała, że najczęściej odnotowywanymi zaburzeniami były zaburzenia widzenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym nudności, wymioty oraz biegunka).

Należy podkreślić, że większość stwierdzonych zaburzeń występowała w 1. i 2. stopniu nasilenia a ich częstość była największa na początku okresu leczenia, po czym z czasem malała.

Wnioski końcowe

Kryzotynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej. Leczenie zaawansowanego raka płuca z rearanżacją w genie ALK prowadzi do podniesienia jakości życia chorych oraz wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, które w badaniu *PROFILE 1007* było analizowane jako pierwszorzędowy punkt końcowy.

Analiza bezpieczeństwa kryzotynibu wykazała, że cechuje się on stosunkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Podkreślenia wymaga informacja przytaczana w opracowaniach wtórnych, iż działania niepożądane związane z stosowaniem CRIZ oraz częstość ich występowania są podobne do zaburzeń powodowanych przez inne terapie celowane stosowane w leczeniu NDRP. Dodatkowo należy podkreślić, iż w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia chorego oraz opóźnienie postępu choroby.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie kryzotynibu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych

w ramach nowo utworzonego *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)*.

Ponadto, należy podkreślić, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych¹⁶ stwierdzono, że obecnie (w 2013 rok) wielkość populacji nowych chorych wcześniej leczonych na NDRP z rearanżacją w genie ALK można oszacować jako maksymalnie 100-160 chorych. Zatem populacja docelowa dla kryzotynibu będzie nieliczna i można analizowane wskazanie zaliczyć do chorób rzadkich, których częstość występowania według kryteriów Unii Europejskiej nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób w populacji. Zatem, pomimo, iż kryzotynib nie ma formalnie statusu leku sierocznego przyznanego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych przy Europejskiej Agencji Leków, ze względu na wąską grupę chorych, w której będzie stosowany należy uznać, iż powinien być traktowany jako lek sierocy.

10. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, iż kryzotynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności i relatywnie korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa mają wagę krytyczną lub wysoką, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak czas przeżycia całkowitego, jakość życia oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym ze stosunkowo liczną grupą chorych. Należy jednak zwrócić uwagę, że dane wykorzystane do przeprowadzenia niniejszej analizy to wyniki wstępne, ponieważ badanie nie zostało jeszcze



zakończone. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono również eksperymentalne badania jednoramienne, których wyniki potwierdzają te uzyskane w badaniu randomizowanym. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono eksperymentalne badania randomizowane i jednoramienne, nie odnaleziono natomiast badań obserwacyjnych, które mogłyby posłużyć do oceny efektywności praktycznej ocenianej interwencji. Obecnie badania obserwacyjne są w toku, zostały one wymienione w załączniku 11.2. Istotnym jest, że włączone do analizy badania były badaniami międzynarodowymi przeprowadzonymi na zróżnicowanej populacji co pozwala wnioskować o reprezentatywności uwzględnionej w analizie populacji.

Niniejszą analizę skuteczności kryzotynibu u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją w genie ALK oparto na badaniu *PROFILE 1007*, w którym uczestniczyli chorzy ze stwierdzoną progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na schematach zawierających platynę. Zatem badanie to bezpośrednio prezentuje wyniki efektywności klinicznej CRIZ w II linii leczenia. Należy jednak uznać, że lek ten będzie również skuteczny w kolejnej linii leczenia. Fakt ten potwierdza wynik OS nieskorygowany o możliwość zmiany terapii w grupie CHEM na CRIZ. Na podstawie niniejszego punktu końcowego stwierdzono dłuższą medianę przeżycia u chorych leczonych CHEM potem CRIZ niż w grupie leczonej samym CRIZ.

Założenie o podobnej skuteczności CRIZ w II linii leczenia jak i w III linii leczenia wydaje się być zasadne. Podobną sytuację opisano w *Rekomendacji nr 121/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego: WEMURAFENIB* [5]. „Dane dotyczące zastosowania wemurafenibu w II linii leczenia są bardzo ograniczone. Pochodzą z jednoramiennych badań I i II fazy, o małej liczbie chorych. Brak jest natomiast dowodów naukowych wysokiej wiarygodności, dla których źródłem byłyby badania kliniczne III fazy. Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, pomimo aktualnego braku

dowodów naukowych, wemurafenib będzie przypuszczalnie skuteczny również w II linii leczenia czerniaka. [5]

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jeden przegląd systematyczny (*pCODR 2012* [91]) spełniający kryteria włączenia do analizy.

W przeglądzie tym wskazano, że parametry kliniczne takie jak płeć, status zdrowotny oraz palenie tytoniu nie stanowią predyktorów uzyskiwania odpowiedzi na leczenie, w związku z czym większego znaczenia w celu doboru właściwej populacji chorych do leczenia kryzotynibem nabiera przeprowadzanie testów na obecność rearanżacji w genie ALK. Podkreślono również, że profil bezpieczeństwa kryzotynibu wydaje się być korzystny, a działania niepożądane związane z jego stosowaniem oraz ich częstość są podobne do zaburzeń powodowanych przez inne terapie celowane stosowane w leczeniu NDRP.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w niniejszej analizie do oceny różnic częstości występowania m.in. zdarzeń i działań niepożądanych wykorzystano wskaźnik OR. W związku z tym, że okres obserwacji w grupie CRIZ był znacznie dłuższy niż w grupie CHEM nie obliczano parametrów NNT/NNH. Istnieje również możliwość oceny różnic pomiędzy grupami za pomocą wskaźnika częstości (IRR, ang. *incidence rate ratio*)¹⁷, którego konstrukcja uwzględnia różnice w okresach obserwacji. Na podstawie dokumentu zawierającego wyniki IRR dla oceny bezpieczeństwa uzyskanego od Zamawiającego przeanalizowano różnice w istotności statystycznej względem wyników uzyskanych na podstawie oceny parametru OR w ramach niniejszej analizy. Wykazano, że w odniesieniu do części punktów końcowych, dla których w ramach niniejszej analizy wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy CRIZ i CHEM wynik IRR wskazuje na brak takich różnic. Na podstawie wskaźnika IRR (wyniki w poniższej tabeli) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w

¹⁷ Obliczenia tego parametru dokonuje się przy wykorzystaniu liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej oraz odpowiadających im liczb osobolat. Należy obliczyć współczynniki częstości (ang. *incidence rates*) występowania analizowanego zdarzenia dla każdej z grup jako iloraz zdarzeń, które w tej grupie odnotowano i liczby osobolat a następnie podzielić współczynnik uzyskany dla grupy badanej przez współczynnik uzyskany dla grupy kontrolnej.

stosunku do takich zaburzeń jak zdarzenia niepożądane ogółem w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz zawroty głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, zaparcia, obrzęk, podwyższony poziom transaminaz we wszystkich stopniach nasilenia.



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

-	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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

[REDACTED]



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

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



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna



11.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 121

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla kryzotynib w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Phase 2 Open-label Single Arm Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib In East Asian Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring A Translocation Or Inversion Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus	NCT01500824	Badanie trwające, przed fazą rekrutacji	Pfizer	Jednoramiennie, eksperymentalne	Cel pierwszorzędowy: ocena mediany PFS oraz rocznego PFS, OS oraz profilu bezpieczeństwa kryzotynib. Cel drugorzędowy: ocena skuteczności klinicznej, ocena kontroli objawów choroby w czasie 6 i 12 tygodni, czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi na leczenie.	Maj 2013	Maj 2015
Special Investigation Of Xalkori For NSCLC (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)	NCT01597258	Badanie trwające, rekrutujące	Pfizer	Obserwacyjne, postmarketingowe	Zebranie informacji na temat działań niepożądanych dotąd nie analizowanych, ocena częstości występowania działań niepożądanych, ocena czynników mogących mieć wpływ na bezpieczeństwo i/lub skuteczność terapii	Maj 2012	Maj 2017
An Exploratory Study Of Crizotinib Efficacy In Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation Determined By Different Molecular Diagnostic Methods	NCT01637597	Badanie trwające, rekrutujące	National Taiwan University Hospital	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena skuteczności kryzotynibu w ramach program poszerzonego dostępu	Czerwiec 2012	Kwiecień 2014



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

Źródło: opracowanie własne, Data ostatniego wyszukiwania: 29.10.2012r.

11.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 122.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak (Rozdział 3: Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca)
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak (Rozdział 3.3: Epidemiologia)
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak (Rozdział 5: Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) oraz Rozdział 6: Analiza systemu refundacji)
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; o metodyki badań 	Tak (Rozdział 7: Przegląd systematyczny)
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak (Rozdział 7.4.2: Badania włączone ¹⁸ oraz Rozdział 11.6: Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy)

¹⁸ dotyczy pierwszego etapu przeglądu systematycznego dotyczącego wyszukiwania opracowań wtórnych;

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak (Rozdział 7.9: Ocena skuteczności kryzotynibu względem chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed; Rozdział 7.10: Analiza skuteczności kryzotynibu względem docetakselu; Rozdział 7.11: Analiza skuteczności kryzotynibu względem pemetreksedu; Rozdział 7.13: Ocena bezpieczeństwa kryzotynibu względem chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed))
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak (Rozdział 7.5.2: Badania włączone ¹⁹)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak (Rozdział 11.4: Strategia wyszukiwania w bazach głównych; Rozdział 11.5: Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak (Rozdział 7.3: Selekcja odnalezionych badań; Rozdział 7.4.2i 7.5.2: Badania włączone ²⁰ ; Rozdział 11.9: Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak (Rozdział 11.7: Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy)
10.2	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak (Rozdział 11.7: Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy)
10.3	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak (Rozdział 11.7: Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy)
10.4	charakterystyki grupy osób badanych	Tak (Rozdział 11.7: Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy)
10.5	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak (Rozdział 11.7: Charakterystyka badań

¹⁹ dotyczy drugiego etapu przeglądu systematycznego dotyczącego wyszukiwania badań pierwotnych;

²⁰ odpowiednio opracowania wtórne i badania pierwotne oraz proces ich selekcji przedstawiony na odpowiednich diagramach PRISMA;

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
		pierwotnych włączonych do analizy)
10.6	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak (Rozdział 11.7: Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy)
10.7	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak (Rozdział 11.7: Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy)
10.8	wskazania źródeł finansowania badania	Tak (Rozdział 11.7: Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy)
11.	zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak (Rozdział 7.12: Podsumowanie oceny skuteczności; Rozdział 7.14: Podsumowanie oceny bezpieczeństwa) dodatkowo wszystkie analizowane parametry przedstawiono w tabelach w rozdziałach dotyczących analizy skuteczności i bezpieczeństwa
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak (Rozdział 7.18: Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz Rozdział 7.19 Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie PSUR)

Źródło: opracowanie własne

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 123.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
1	("non small cell" or "non-small cell" or "non-small-cell" or "nonsmall cell" or adenocarcinoma or "giant cell" or macrocellular or squamous or "giant-cell" or "spindle cell" or "spindle-cell").ab,kw,ot,ti.	430608
2	(lung or pulmonary or bronchial or bronchogenic).ab,kw,ot,ti.	1574029
3	(cancer* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or tumor* or tumour* or carcinoma*).ab,kw,ot,ti.	4345611
4	1 and 2 and 3	110706
5	(NSCLC or "n.s.c.l.c.").ab,kw,ot,ti.	39764
6	4 or 5	113719
7	(crizotinib or "pf 02341066" or "pf 1066" or "pf 2341066" or pf02341066 or pf1066 or pf2341066 or xalkori or "PF-02341066" or "pf-1066" or "pf-2341066").ab,kw,ot,ti.	512
8	6 and 7	307
9	remove duplicates from 17	210

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2012 r.

Tabela 124.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	("non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "spindle-cell"):ti,ab,kw	8 992
#2	(lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic):ti,ab,kw	43 573
#3	(cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*):ti,ab,kw	80 934
#4	#1 AND #2 AND #3	4 181
#5	(NSCLC OR "n.s.c.l.c."):ti,ab,kw	2 261
#6	#4 OR #5	4 181
#7	(crizotinib OR "pf 02341066" OR "pf 1066" OR "pf 2341066" OR pf02341066 OR pf1066 OR pf2341066 OR xalkori OR "PF-02341066" OR "pf-1066" OR "pf-2341066"):ti,ab,kw	0

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#8	#6 AND #7	0

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2012 r.

11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 125.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	crizotinib	0
	xalkori	0
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	crizotinib	28
	xalkori	15
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	crizotinib	36
	xalkori	28
National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	crizotinib AND (nslc OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung cancer)	18
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	crizotinib	0
	xalkori	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	kryzotynib	0
	xalkori	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne



Xalkori[®] (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

Data ostatniego wyszukiwania 25.10.2012 r.

11.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

pCODR 2012 [91]				
METODYKA				
<p>Przegląd systematyczny</p> <p>Kryteria Cook'a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak ; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. <p>Klasyfikacja AOTM: IB ;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): MEDLINE (od 1946), EMBASE (od 1974), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (2012, Issue 6), PubMed, dane nieopublikowane: EMA, FDA; doniesienia konferencyjne: ASCO, ESMO; (data ostatniego wyszukiwania: 4 lipca 2012 roku);</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 2 badania (13 publikacji)</p> <p>Sponsor: prowincje i terytoria Kanady, z wyjątkiem Quebecu, który w czasie tworzenia dokumentu nie uczestniczył w pCODR.</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
<p>Przegląd systematyczny przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa kryzotynibu w porównaniu ze standardową terapią lub placebo u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z pozytywnym wynikiem testu na obecność rearanżacji w genie ALK.</p>				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opublikowane i nieopublikowane badania RCT oraz inne niż RCT; • chorzy na NDRP z pozytywnym wynikiem testu na obecność rearanżacji w genie ALK; • leczeni kryzotynibem w dawce 250 mg bid.; • komparatory: <ul style="list-style-type: none"> ○ chemioterapia (dwulekowe schematy chemioterapii oparte na platynie, pemetreksed, docetaksel, gemcytabina, winorelbina); ○ inhibitory kinazy tyrozynowej (gefitynib, ertotynib); ○ placebo; • badania dotyczące oceny czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jakości życia, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, działań niepożądanych; <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 				
BADANIE	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	OKRES OBSERWACJI
PROFILE 1001	CRIZ	brak (badanie jednoramienne)	NDRP, ALK+	b/d (badanie trwające)
PROFILE 1005	CRIZ	brak (badanie jednoramienne)	NDRP, ALK+	b/d (badanie trwające)

pCODR 2012 [91]
PUNKTY KOŃCOWE
<ul style="list-style-type: none">• czas przeżycia całkowitego;• czas przeżycia wolny od progresji choroby;• jakość życia;• obiektywna odpowiedź na leczenie;• działania niepożądane
WNIOSKI AUTORÓW
<p>W wyniku systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano 2 toczące się badania kliniczne: PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005 (badania wieloośrodkowe, międzynarodowe, niezaślepienie, jednoramienne) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa CRIZ w dawce 250 mg p.o., bid. stosowanego w leczeniu chorych na NDRP i pozytywnym wynikiem testu na obecność rearanżacji w genie ALK. Uznano, że metodyka badań utrudnia interpretację ich wyników, szczególnie w odniesieniu do bardziej subiektywnych punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie czy PFS). Pierwszorzędowym punktem końcowym w obydwu badaniach była obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza wraz z potwierdzającą oceną przeprowadzaną przez niezależny komitet badawczy. Zgodnie z danymi FDA, 135 chorych z badania PROFILE 1005 oraz 116 z badania PROFILE 1001 spełniało kryteria oceny w dniu odciążenia danych.</p> <p>Zgodnie z oceną badaczy, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 49,6% w badaniu 1005 oraz 61,2% w badaniu 1001. Odpowiednio wskaźniki te w ocenie niezależnego komitetu badawczego wyniosły 41,9 oraz 52,4%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie zawierała się w przedziale od 41,9 do 48,1 tygodni w ocenie badaczy oraz w przedziale od 33,1 do 58,1 tygodni w ocenie niezależnego komitetu badawczego.</p> <p>Czas przeżycia całkowitego stanowił drugorzędowy punkt końcowy w obydwu badaniach, jednak nie został on osiągnięty. Wstępne wyniki uzyskane dla 136 chorych z badania 1001 z medianą okresu obserwacji wynoszącą 14,8 miesiąca wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło 75,7% (95%CI: 66,8; 82,5).</p> <p>Dane dotyczące oceny jakości życia na podstawie <i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> uzyskane w badaniu 1005 zostały zaprezentowane na konferencji ASCO w 2011 roku. Tylko 80% chorych zostało poddanych ocenie, niemniej w czasie 9 tygodni leczenia (mediana) stwierdzono istotną klinicznie poprawę (poprawa wynosząca co najmniej 10 punktów) w zakresie bólu, kaszlu, duszności oraz zmęczenia. Istotny klinicznie wzrost częstości występowania zaparć również był oceniany przez chorych. Uznano, że ograniczone dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym uniemożliwiają pełną i krytyczną ocenę tych wyników.</p> <p>Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły w obydwu badaniach u 40,8% chorych. Zaburzenia, które wystąpiły u minimum 5% chorych to podwyższony poziom transaminaz (AST i ALT), duszność, zapalenie płuc oraz neutropenia. Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 25% chorych w obydwu badaniach to zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia).</p> <p>Badania kliniczne I/II fazy wykazują skuteczność CRIZ w odniesieniu do uzyskiwania odpowiedzi na leczenie u chorych na NDRP z ALK+. Wydaje się to być związane z korzyściami z leczenia (w odniesieniu do PFS, OS i QoL) w porównaniu do populacji ogólnej chorych na NDRP o nieznanym statusie rearanżacji w genie ALK.</p> <p>Stosowanie kryzotynibu u chorych z rearanżacją w genie ALK wydaje się być skuteczną strategią terapeutyczną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w wyniku leczenia kryzotynibem chorych na NDRP z rearanżacją w genie ALK jest znacznie wyższa, niż obserwowana w wyniku stosowania standardowej terapii systemowej, bez względu na mechanizm działania oraz linię leczenia. Fakt, że parametry kliniczne takie jak płeć, status zdrowotny oraz palenie tytoniu nie stanowią predyktorów uzyskiwania odpowiedzi zwiększa rolę przeprowadzania testów na obecność rearanżacji w genie ALK w celu doboru właściwej populacji chorych do leczenia kryzotynibem.</p> <p>Profil bezpieczeństwa kryzotynibu wydaje się być korzystny a działania niepożądane związane z jego stosowaniem oraz ich częstość podobne do zaburzeń powodowanych przez inne terapie celowane stosowane w leczeniu NDRP. Wskazano, że częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w obydwu badaniach była niska.</p>

11.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

11.7.1. Badanie randomizowane

PROFILE 1007 (Shaw 2013 wraz z Suplementem, Shaw 2012, Shaw 2012b) [93, 94, 95]
METODYKA
Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte
Opis metody randomizacji: tak, randomizacja 1:1 za pomocą metody permutowanych bloków z wykorzystaniem Interaktywnego Systemu Głosowego, zastosowano stratyfikację względem stopnia sprawności ECOG (0-1 vs 2), występowania przerzutów do mózgu (obecne vs brak) oraz wcześniejszej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (leczeni vs nie leczeni);
Zaślepienie: brak podwójnego zaślepienia, zaślepienie dotyczyło tylko badaczy oceniających punkty końcowe na podstawie wyników badań radiologicznych
Opis metody zaślepienia: n/d
Opis utraty chorych z badania:
<ul style="list-style-type: none">• w grupie CRIZ 87 chorych (50,3%), z czego 37 (21,4%) z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, 21 (12,1%) z powodu obiektywnej progresji choroby lub jej nawrotu, 13 (7,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 12 (6,9%) z powodu zgonu, 2 (1,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,2%) z innych przyczyn;• w grupie CHEM 143 chorych (82,2%), z czego 23 (13,2%) z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, 85 (48,9%) z powodu obiektywnej progresji choroby lub jej nawrotu, 16 (9,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (2,3%) z powodu zgonu, 3 (1,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 12 (6,9%) z innych przyczyn/naruszenia protokołu badania;
W dniu 30 marca 2012 r. (data odcięcia dla danych):
<ul style="list-style-type: none">• z grupy CRIZ ogółem utracono 55 (32,0%) chorych: 46 (26,6%) chorych zmarło, 4 (2,3%) utracono z okresu obserwacji lub odmówiło dalszej obserwacji, 5 (2,9%) utracono z innych przyczyn;• z grupy CHEM ogółem utracono 125 (73,1%) chorych: 16 (9,4%) chorych zmarło, 2 (1,2%)[^] utracono z okresu obserwacji lub odmówiło dalszej obserwacji, 107 chorych (62,6%) zmieniło terapię na CRIZ^{^^} (w Suplemencie do publikacji <i>Shaw 2013</i> podano ponadto informację, że 34 chorych zakończyło przyjmowanie CHEM bez rozpoczęcia terapii CRIZ, 13 zmarło w trakcie przyjmowania CHEM lub przed rozpoczęciem terapii w okresie obserwacji, u 10 nie stosowano żadnej terapii po zakończeniu stosowania CHEM, u 6 zakończono stosowanie CHEM z powodów innych niż progresja choroby, u 2 chorych po zakończeniu stosowania CHEM zastosowano lek inny niż CRIZ, 3 chorych odmówiło dalszej obserwacji).
Skala Jadad: 3/5
Wyniki dla populacji ITT: nie, większość wyników dla populacji ITT lub zmodyfikowane ITT (chorzy, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku) jednak przedstawiono również dane dla mniejszej populacji;
Klasyfikacja AOTM: IIA
Sponsor: Pfizer Inc.
Liczba ośrodków: 105 (21 państw - USA, Kanada, Brazylia, Europa, Azja, Australia);
Okres obserwacji: badanie w toku, data odcięcia dla analizowanych danych 30 marzec 2012, mediana liczby cykli chemioterapii CRIZ 11 (zakres 1; 37), CHEM 4 (zakres 1; 30), mediana okresu obserwacji: CRIZ 12,2 m-ca (zakres 11,0; 13,4), CHEM 12,1 m-ca (zakres 10,6; 13,6);
Kontynuacja terapii zgodnie z kryteriami RECIST dotyczącymi progresji choroby: 58 chorych w grupie CRIZ i 17 chorych w grupie CHEM; czas trwania tej terapii wyniósł odpowiednio w grupie CRIZ 15,9 tyg. (zakres: 2,9 do 73,4 tyg.) a w grupie CHEM 6,9 tyg. (zakres: 6,0 do 42,0).

PROFILE 1007 (Shaw 2013 wraz z Suplementem, Shaw 2012, Shaw 2012b) [93, 94, 95]
Analiza statystyczna: b/d
Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
POPULACJA
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none">• chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie NDRP (lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami, stopień zaawansowania choroby IIIB lub IV);• dodatni wynik badania testem diagnostycznym ALK <i>break apart</i> FISH, definiowany zwiększeniem odległości sond wykrywających fragment 3' i 5' genu ALK lub utratą sygnału dla sondy 5', świadczy o translokacji lub inwersji w obrębie locus genu ALK (np. skutkującej powstaniem genu fuzyjnego EML4-ALK);• progresja choroby po 1 cyklu wcześniejszej chemioterapii opartej na schematach zawierających platynę (terapia mogła zawierać terapię podtrzymującą); chorzy będący odpowiednimi kandydatami do zastosowania pemetreksedu lub docetakselu w monoterapii;• chorzy z bezobjawowymi przerzutami do mózgu lub chorzy leczeni stabilni neurologicznie od co najmniej 2 tygodni i nie stosujący leków wskazanych w kryteriach wykluczenia;• zakończenie wcześniejszej chemioterapii lub wykonanie dużych zabiegów chirurgicznych nie później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu; zakończenie radioterapii (z wyjątkiem radioterapii paliatywnej) lub mniejszych zabiegów lub procedur co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu; zakończenie radioterapii paliatywnej (nie więcej niż 10 frakcji) nie później niż 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia; jakiegokolwiek ostre zdarzenia/działania niepożądane o stopniu nasilenia nie wyższym niż 1 (z wyjątkiem lysienia);• guzy mierzalne zgodnie z RECIST (v1.1)• kobiety lub mężczyźni w wieku co najmniej 18 lat;• stopień sprawności wg ECOG od 0 do 2;• prawidłowe funkcjonowanie wątroby, poziom AST i ALT nie wyższy niż 2,5 razy powyżej górnej granicy normy lub poziom AST i ALT nie wyższy niż 5 razy powyżej górnej granicy normy jeśli nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby są związane z nowotworem, jednakże poziom ALT i/lub AST u chorych przydzielonych do grupy kontrolnej (otrzymujący docetaksel) nie mógł być wyższy niż 1,5 razy powyżej górnej granicy normy przy jednoczesnym poziomie fosfatazy alkalicznej nie wyższym niż 2,5 razy powyżej górnej granicy normy;• prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, całkowity poziom neutrofilii nie wyższy niż 1 500/μl, liczba płytek krwi wynosząca co najmniej 100 000/ μl, poziom hemoglobiny wynoszący co najmniej 8 g/dl;• prawidłowe funkcjonowanie nerek, klirens kreatyniny (ocena w oparciu o zmodyfikowaną formułę Cockcroft-Gault) wynoszący co najmniej 45 ml/min;• chęć i możliwość uczestniczenia w wizytach kontrolnych, stosowania zalecanego planu terapeutycznego, oceny parametrów laboratoryjnych i innych procedurach;• w przypadku chorych uczestniczących w badaniu w Japonii: zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie uczestnictwa w badaniu oraz co najmniej 90 dni po jego zakończeniu (z wykluczeniem chorych po zabiegu chirurgicznej sterylizacji lub kobiet po menopauzie);
Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none">• uczestnictwo (aktualnie) w innym badaniu klinicznym;• wcześniejsza terapia ukierunkowana na ALK;• ucisk rdzenia kręgowego (chyba że chory osiągnął dobrą kontrolę bólu i stabilne lub poprawiające się funkcje neurologiczne), nowotworowe zapalenie opon mózgowych lub rakowatość opon mózgu i rdzenia;• zawał mięśnia sercowego, poważna lub niestabilna dusznica, pomostowanie tętnic wieńcowych lub obwodowych, zastoinowa niewydolność serca lub zdarzenia mózgowo-naczyniowe (w tym przejściowy atak niedokrwienny) w czasie ostatnich 3 miesięcy;• arytmie serca (aktualnie) w stopniu co najmniej 2 wg NCI CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków niezależnie od stopnia nasilenia lub długość odcinka QTc powyżej 470 ms;• wcześniejsza terapia kryzotynibem;• chorzy zrandomizowani do grupy kontrolnej, którzy mieli otrzymywać pemetreksed a NDRP w znaczącej części był nowotworem kolczysto komórkowym;

PROFILE 1007 (Shaw 2013 wraz z Suplementem, Shaw 2012, Shaw 2012b) [93, 94, 95]					
<ul style="list-style-type: none"> chorzy zrandomizowani do grupy kontrolnej, którzy mieli otrzymywać docetaksel u których odnotowano neuropatię obwodową w stopniu nasilenia wyższym niż 2. lub u których wykazano nadwrażliwość na leki zawierające polisorbát 80; ciąża lub karmienie piersią; stosowanie leków lub pokarmów, co do których wiadomo, że są inhibitorami CYP3A4 (m.in. atazanawir, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, ritonawir, sakwinawir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol oraz grejfruty lub sok grejfrutowy); stosowanie leków, co do których wiadomo, że indukują CYP3A4 (m.in. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampina, dziurawiec zwyczajny); stosowanie leków, co do których wiadomo, że są substratami CYP3A4 z wąskim wskazaniem terapeutycznym (m.in. dihydroergotamina, ergotamina, pimozyd, astemizol, cisapryd i terfenadyna); przebyty nowotwór złośliwy (inny niż obecny NDRP): chorzy nie byli włączani do badania jeśli wykryto u nich aktywny nowotwór złośliwy (inny niż nieczerniakowy rak skóry, ograniczony rak jajnika, ograniczony i przypuszczalnie wyleczony rak prostaty) w czasie ostatnich 3 lat; w odniesieniu do chorych uczestniczących w badaniu w Japonii: ciężkie, przewlekłe rany, wrzody żołądka i jelit lub ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe o co najmniej 3. stopniu nasilenia; inne poważne ostre lub przewlekłe zaburzenia fizyczne lub psychiczne lub zaburzenia parametrów laboratoryjnych, które mogą mieć wpływ na ocenę przez badacza i/lub sponsora stopnia ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu oraz podaniem leku danemu chorego; zwiększenie śródmiąższowe, choroba śródmiąższowa płuc. 					
Dane demograficzne*					
Parametr	Grupa badana (CRIZ)	Grupa kontrolna (CHEM)	Grupa kontrolna (PEM)	Grupa kontrolna (DOC)	
Liczba chorych	173**	174	99	72	
Liczba mężczyzn, n (%)	75 (43,4)	78 (44,8)	46 (46,5)	31 (43,1)	
Mediana wieku (zakres) [lata]	51 (22; 81)	49 (24; 85)	50 (26; 85)	49 (24; 71)	
Wiek <65 r.ż.	146 (84,4)***	151 (86,8)	82 (82,8)	66 (91,7)	
Wiek ≥65 r.ż.	27 (15,6)	23 (13,2)	17 (17,2)	6 (8,3)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	90 (50,0)#	91 (52,3)	47 (47,5)	42 (58,3)
	Azjatycka	79 (45,7)	78 (44,8)	50 (50,5)	27 (37,5)
	Inna	4 (2,3)	5 (2,9)	2 (2,0)	3 (4,2)
Palenie tytoniu##, n (%)	Nigdy nie palący	108 (62,4)	111 (63,8)	59 (59,6)	49 (68,1)
	Byli palacze	59 (34,1)	54 (31,0)	33 (33,3)	21 (29,2)
	Aktualnie palący	5 (3,0)	9 (5,2)	7 (7,1)	2 (2,8)
Typ histologiczny###, n (%)	Rak gruczolowy	164 (94,8)	164 (94,3)	94 (94,9)	68 (94,4)
	Rak Inny niż gruczolowy	5 (3,0)	7 (4,0)	3 (3,0)	3 (4,2)
Stopień sprawności wg ECOG, n (%)	0	72 (41,6)	65 (37,4)	34 (34,3)	30 (41,7)
	1	84 (48,5)	95 (54,6)	57 (57,6)	37 (51,4)
	2	16 (9,2)	14 (8,0)	8 (8,1)	5 (6,9)
Przerzuty do mózgu, n (%)	Obecne	60 (34,7)	60 (34,5)	31 (31,3)	28 (38,9)
	Brak	113 (65,3)	114 (65,5)	68 (68,7)	44 (61,1)

PROFILE 1007 (Shaw 2013 wraz z Suplementem, Shaw 2012, Shaw 2012b) [93, 94, 95]						
Zaawansowanie choroby, n (%)	Lokalnie zaawansowany	7 (4,0)	16 (9,2)	11 (11,1)	5 (6,9)	
	Przerzutowy	165 (95,4)	158 (90,8)	88 (88,9)	67 (93,1)	
Wartości początkowe dotyczące jakości życia chorych						
Skala oceny jakości życia		CRIZ (N=173)		CHEM (N=174)		
		Średnia	SD	Średnia	SD	
QLQ-C30	Jakość życia ogółem		57,2	21,5	58,1	22,2
	Funkcjonowanie	w wymiarze fizycznym	76,3	20,7	75,8	21,9
		społeczne	68,0	27,7	67,1	29,0
		w rolach społecznych	69,3	28,7	66,6	30,2
		poznawcze	85,6	18,3	83,6	22,3
		w wymiarze emocjonalnym	74,5	21,3	73,7	20,7
	Objawy	Zmęczenie	38,3	24,4	36,1	25,3
		Nudności i wymioty	8,4	14,4	11,7	18,0
		Ból	23,9	24,7	28,0	27,3
		Duszność	31,1	28,3	32,5	28,2
		Bezsenna noc	22,6	26,4	27,8	27,3
		Utrata apetytu	24,4	28,8	23,3	28,2
		Zaparcia	14,8	25,1	16,9	25,0
Biegunka	9,7	19,1	7,8	16,0		
QLQ-LC13	Objawy	Duszność	27,2	21,7	26,9	23,4
		Kaszel	38,2	27,4	42,2	31,3
		Krwioplucie	2,4	9,5	3,7	12,3
		Ból w obrębie jamy ustnej	5,5	15,3	6,4	18,4
		Dysfagia	7,1	16,4	8,6	20,9
		Neuropatia obwodowa	14,0	22,1	17,7	27,3
		Łysienie	17,4	30,6	16,9	29,8
		Ból w klatce piersiowej	18,8	22,8	24,0	27,5
		Ból ramienia lub barku	16,3	24,1	19,5	28,0
		Ból innych części ciała	23,1	27,3	31,4	30,4
INTERWENCJA						
Interwencja badana: kryzotynib 250 mg bid, p.o. w cyklach 21 dniowych						
Leczenie wspomagające: brak danych;						

PROFILE 1007 (Shaw 2013 wraz z Suplementem, Shaw 2012, Shaw 2012b) [93, 94, 95]

Interwencja kontrolna:

- pemetreksed 500 mg/m² p.c. i.v. w dniu 1. 21 dniowego cyklu, infuzja 10 minut lub według praktyki klinicznej;
- docetaksel 75 mg/ m² p.c. i.v. w dniu 1. 21 dniowego cyklu, godzinna infuzja;

W badaniu część wyników przedstawiano łącznie dla chorych leczonych pemetreksedem oraz docetakselem.

Leczenie wspomagające:

- pemetreksed: w celu redukcji działań niepożądanych związanych z leczeniem hematologicznych i żołądkowo-jelitowych chorzy stosowali kwas foliowy w dawce 350-1000 µg/dobę p.o. zaczynając jego stosowanie około 1 do 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii oraz kontynuując do 3 tygodni po zakończeniu terapii, dodatkowo chorzy stosowali witaminę B12 w dawce 1000 µg i.m. zaczynając jej stosowanie około 1 do 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii, po czym iniekcje były powtarzane co około 9 tygodni, aż do zakończenia leczenia. W celu redukcji częstości występowania zaburzeń skóry chorzy stosowali deksametazon w dawce 4 mg 2x/dobę p.o. dzień przed i dzień po oraz w dniu podania pemetreksedu (deksametazon mógł być stosowany również i.v. lub i.p. jednak w dawce całkowitej nie przekraczającej dawki stosowanej doustnie);
- docetaksel: w celu redukcji zaburzeń skóry chorzy stosowali deksametazon w dawce 8 mg 2x/dobę p.o. dzień przed i dzień po oraz w dniu podania docetakselu (deksametazon mógł być stosowany również i.v. lub i.p. jednak w dawce całkowitej nie przekraczającej dawki stosowanej doustnie)

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) – analiza w podgrupach;
- czas przeżycia całkowitego (OS);
- jakość życia;
- obiektywna odpowiedź na leczenie;
- czas do pogorszenia objawów choroby;
- poprawa objawów choroby;
- działania/zdarzenia niepożądane;
- zgony;
- zakończenie udziału w badaniu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych;

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- brak.

* charakterystyka demograficzna przedstawiona w publikacji *Shaw 2013* (dla grup CRIZ i CHEM) obejmowała populację ITT, natomiast przedstawiona w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* – populację leczonych;

**w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* charakterystykę przedstawiono dla 172 chorych;

***w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* podano n=145 (84,3%);

#w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* podano n=89 (51,7%);

##brak danych dla jednego chorego z grupy CRIZ;

^ w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* podano informację o 112 chorych;

^^ w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* podano informację o 3 chorych;

###brak danych odnośnie histologii nowotworu: zgodnie z publikacją *Shaw 2013* dla 7 chorych (4 z grupy CRIZ i 3 z grupy CHEM), zgodnie z *Suplementem* do publikacji *Shaw 2013* dla 6 chorych (3 z grupy CRIZ, 2 z grupy PEM i 1 z grupy DOC).

* charakterystyka demograficzna przedstawiona w publikacji *Shaw 2013* (dla grup CRIZ i CHEM) obejmowała populację ITT, natomiast przedstawiona w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* – populację leczonych;

**w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* charakterystykę przedstawiono dla 172 chorych;

***w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* podano n=145 (84,3%);

#w *Suplemencie* do publikacji *Shaw 2013* podano n=89 (51,7%);

##brak danych dla jednego chorego z grupy CRIZ;

^ w Suplemencie do publikacji Shaw 2013 podano informację o 112 chorych;

^^ w Suplemencie do publikacji Shaw 2013 podano informację o 3 chorych;

###brak danych odnośnie histologii nowotworu: zgodnie z publikacją Shaw 2013 dla 7 chorych (4 z grupy CRIZ i 3 z grupy CHEM), zgodnie z Suplementem do do publikacji Shaw 2013 dla 6 chorych (3 z grupy CRIZ, 2 z grupy PEM i 1 z grupy DOC).

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?	TAK	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	NIE	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	TAK	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	TAK	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	NIE	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	NIE	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	NIE	0
SUMA PUNKTÓW		3

11.7.2. Badania jednoramienne

PROFILE 1001 [85]
METODYKA
<p>Badanie prospektywne eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Do badania włączano chorych, którzy spełniali kryteria włączenia. Chorzy byli włączani do badania w okresie od 27 sierpnia 2008 do 29 maja 2011 roku.</p> <p>Skala NOS: 6*/9*;</p> <p>Dobór próby: ***</p> <p>Porównywalność: (brak gwiazdek)</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 7/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Podano informację, iż z badania utracono 3 (2,0%) chorych z powodu działań niepożądanych oraz 46 (30,9%) chorych z powodu zgonu, nie można jednoznacznie wskazać, czy w czasie trwania badania nie utracono chorych z innych przyczyn;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC</p> <p>Sponsor: Pfizer</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (USA, Australia, Korea Południowa);</p> <p>Okres obserwacji: badanie w toku, data odcięcia dla analizowanych danych 1 czerwiec 2011, mediana okresu leczenia 43,1 tyg. (zakres: 0,1;138,6 tyg.), mediana okresu obserwacji dla PFS wynosiła 16,3 miesiąca (95% CI: 13,8; 18,4)</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• wiek co najmniej 18 lat;• mierzalny niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium zaawansowania III lub IV z pozytywnym wynikiem testu na obecność rearanżacji w genie ALK (stwierdzony na podstawie badania FISH);• prawidłowa funkcja narządów;• wynik w skali sprawności ECOG 0 lub 1 (chorzy z wynikiem równym 2 dopuszczani do udziału w badaniu za zgodą badacza i sponsora);• wyeliminowanie wszystkich (z wyjątkiem łysienia) ostrych, związanych z poprzednim leczeniem efektów toksyczności terapii do stopnia 1 lub niższego; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• stosowanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego, stosowanie radioterapii; przebycie dużego zabiegu operacyjnego w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach udziału w badaniu;• wcześniejsza terapia skierowana na ALK;• wcześniejsza wysokodawkowa chemioterapia wymagająca zastosowania terapii ratującej krwiotwórcze komórki macierzyste;• obecność przerzutów do mózgu;• ucisk rdzenia kręgowego, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rakowatość opon mózgu i rdzenia, chyba, że odpowiednio leczone a chory stabilny neurologicznie przez co najmniej 2 tygodnie;• zawał mięśnia sercowego;

PROFILE 1001 [85]		
<ul style="list-style-type: none"> ciężka lub niestabilna dusznica bolesna, pomostowanie tętnic wieńcowych lub obwodowych, zastoinowa niewydolność serca lub udar mózgu, w tym przemijający atak niedokrwienny w ciągu 12 miesięcy lub zatorowość płucna w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu; trwające dysarytmie (zgodnie z terminologią National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 3.0 w stopniu nasilenia 2 lub wyższym); niekontrolowane migotanie przedsionków w jakimkolwiek stopniu lub odstęp QT skorygowany powyżej 470 ms; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; stosowanie leków o wiadomym silnym wpływie indukującym na cytochrom P450 3A4 w czasie 12 dni przed przyjęciem pierwszej dawki kryzotynibu. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana	
Liczba chorych	149	
Mediana wieku (zakres) [lata]	52 (21;86)	
Liczba mężczyzn, n (%)	73 (49,0)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	95 (63,8)
	Azjatycka	41 (27,5)
	Inna	13 (8,7)
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	106 (71,1)
	W przeszłości	42 (28,2)
	Aktualnie	1 (0,7)
Stopień sprawności wg ECOG, n (%)	0	56 (37,6)
	1	75 (50,3)
	Co najmniej 2	17 (11,4)
Typ histologiczny, n (%)	Gruźlakorak	144 (96,6)
	Wielkokomórkowy	1 (0,7)
	Płaskonabłonkowy	2 (1,3)
	Inny	2 (1,3)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	0	24 (16,1)
	1	47 (31,5)
	2	31 (20,8)
	3	19 (12,8)
	Co najmniej 4	28 (18,8)
INTERWENCJA		
Interwencja badana		
Kryzotynib w dawce 250 mg bid, p.o., w cyklach po 28 dni		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> częstość występowania działań niepożądanych; 		

PROFILE 1001 [85]

- częstość występowania samoistnego poronienia zaobserwowanego przez partnera;
- częstość występowania zgonów;
- częstość zakończenia przez chorych udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych;

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- wyniki dotyczące oceny skuteczności leku - badania jednoramienne zostały wykorzystane tylko do poszerzenia analizy bezpieczeństwa kryzotynibu;
- częstość zakończenia przez chorych udziału w badaniu z powodów innych niż działania niepożądane;
- częstość występowania zmian dawkowania oraz przerywania podawania leku.

PROFILE 1005 (abstrakty: <i>Kim 2011</i> , <i>Kim 2012</i> , <i>Kim 2012b</i> , <i>Besse 2012</i> , <i>Salgia 201</i> , <i>Solomon 2011</i> ; dodatkowo, do opisu metodyki wykorzystano publikację <i>NCT00932451</i>) [84, 87, 88, 89, 90, 92, 96]
METODYKA
Badanie prospektywne eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe (badanie nieopublikowane) Do badania włączano chorych, którzy spełniali kryteria włączenia. Nie podano innych szczegółowych danych dotyczących procesu selekcji chorych. Badanie rozpoczęto w styczniu 2010 roku a jego zakończenie planowane jest na czerwiec 2013 roku. Skala NOS: 6*/9*; Dobór próby: *** Porównywalność: (brak gwiazdek) Punkt końcowy: *** Skala NICE: 5/8 Opis utraty chorych z badania: tak (częściowo) <ul style="list-style-type: none">• <i>Kim 2011</i> - na dzień odcięcia danych udział w badaniu kontynuowało 88% chorych;• <i>Kim 2012</i> - na dzień odcięcia danych udział w badaniu kontynuowało 77% chorych;• <i>Kim 2012b</i> - 15% chorych utracono z powodu działań niepożądanych. W pozostałych abstraktach nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych z badania. Klasyfikacja AOTM: IVC Sponsor: Pfizer Liczba ośrodków: 249 (Stany Zjednoczone, Australia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chiny, Francja, Niemcy, Grecja, Hong Kong, Węgry, Irlandia, Włochy, Japonia, Republika Korei, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania). Uwaga: dane z części abstraktów dotyczą wyników uzyskanych z mniejszej liczby ośrodków; Okres obserwacji: badanie w toku W poszczególnych abstraktach uwzględnionych w analizie przedstawiono dane dla różnych okresów: <ul style="list-style-type: none">• <i>Kim 2011</i> - 9 tygodni (zakres: 1-13 cykli terapii) (data odcięcia dla analizowanych danych: 29 października 2010);• <i>Kim 2012</i> - 25 tygodni (data odcięcia dla analizowanych danych: czerwiec 2011);• <i>Kim 2012b</i> - 20 tygodni (zakres: <1 – 94) (data odcięcia dla analizowanych danych: styczeń 2012);• <i>Solomon 2012</i> - wyniki po 2, 3 i 4 cyklu leczenia (każdy cykl trwał 21 dni) (data odcięcia dla analizowanych danych: luty 2011);• <i>Besse 2012</i> - wyniki po 2, 3, 4 i 5 cyklu leczenia (każdy cykl trwał 21 dni) (data odcięcia dla analizowanych danych: styczeń 2012);• <i>Salgia 2012</i> - wyniki po 2, 3, 4 i 5 cyklu leczenia (każdy cykl trwał 21 dni) (data odcięcia dla analizowanych danych: czerwiec 2011). Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowanej hipotezy: n/d
POPULACJA
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none">• wiek co najmniej 18 lat;• kobiety i mężczyźni;• potwierdzony histologicznie i cytologicznie niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium zaawansowania III

PROFILE 1005							
(abstrakty: Kim 2011, Kim 2012, Kim 2012b, Besse 2012, Salgia 201, Solomon 2011; dodatkowo, do opisu metodyki wykorzystano publikację NCT00932451) [84, 87, 88, 89, 90, 92, 96]							
lub IV z pozytywnym wynikiem testu na obecność ALK;							
<ul style="list-style-type: none"> choroba mierzalna lub niemierzalna; dozwolone stosowanie pemetreksedu lub docetakselu w poprzednim badaniu (badanie fazy III nr A8081007) i zakończenie leczenia z powodu progresji choroby definiowanej za pomocą kryteriów RECIST lub stwierdzenie wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu A8081007 w jakimkolwiek momencie bez stwierdzenia progresji choroby za pomocą kryteriów RECIST; 							
Kryteria wykluczenia:							
<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie kryzotyribem; brak wcześniejszej terapii systemowej, chemioterapii lub terapii celowanej z zastosowaniem TKI w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca; włączenie chorego do innego badania klinicznego dotyczącego terapii. 							
Dane demograficzne							
Parametr		Grupa badana (CRIZ)					
Abstrakt		Kim 2011	Kim 2012	Kim 2012b	Besse 2012	Solomon 2011	Salgia 2012
Liczba chorych		136 uwzgl. w analizie bezpiecz.*	439 uwzgl. w analizie bezpiecz.***	901	901	57	182
Mediana wieku (zakres) [lata]		52 (b/d)	53 (b/d)	53 (b/d)	b/d	b/d	b/d
Liczba mężczyzn, n (%)		47,0%	206 (46,9)	387 (43,0)	b/d	b/d	b/d
Rasa, n (%)	Kaukaska	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Azjatycka	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Inna	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	68,0%	285 (64,9)	b/d	b/d	b/d	b/d
	W przeszłości	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Aktualnie	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Stopień sprawności wg ECOG, n (%)	0	b/d	364 (82,9)	739 (82,0)	b/d	b/d	b/d
	1	b/d			b/d	b/d	b/d
	Co najmniej 2	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Typ histologiczny, n (%)	Gruzołakorak	94,0%	404 (92,0)	829 (92,0)	b/d	b/d	b/d
	Wielkokomórkowy	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Płaskonabłonkowy	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Inny	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	0	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	1	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	2	93,0%**	373 (85,0)**	b/d	b/d	b/d	b/d

PROFILE 1005							
(abstrakty: Kim 2011, Kim 2012, Kim 2012b, Besse 2012, Salgia 201, Solomon 2011; dodatkowo, do opisu metodyki wykorzystano publikację NCT00932451) [84, 87, 88, 89, 90, 92, 96]							
	3	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Co najmniej 4	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
INTERWENCJA							
Interwencja badana							
Kryzotynib w dawce 250 mg bid, p.o., w cyklach po 21 dni (3 tygodnie)							
PUNKTY KOŃCOWE							
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u>							
<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania działań niepożądanych; • częstość występowania zgonów; • częstość zakończenia przez chorych udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych; 							
<u>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</u>							
<ul style="list-style-type: none"> • wyniki dotyczące oceny skuteczności leku - badania jednoramienne zostały wykorzystane tylko do poszerzenia analizy bezpieczeństwa kryzotynibu; • wyniki dotyczące oceny jakości życia - badania jednoramienne zostały wykorzystane tylko do poszerzenia analizy bezpieczeństwa kryzotynibu; • częstość zakończenia przez chorych udziału w badaniu z powodów innych niż działania niepożądane; • częstość występowania zmian dawkowania oraz przerywania podawania leku. 							

*dodatkowo podano informację, że dane odnośnie efektów zdrowotnych raportowanych przez pacjenta były dostępne dla 109 chorych, a dane dla odpowiedzi guza na terapię dla 76 chorych;

**podano odsetek chorych, którzy uprzednio byli poddani co najmniej 2 wcześniejszym terapiom;

***dodatkowo podano informację, że dane dla odpowiedzi guza na terapię dostępne są dla 255 chorych

11.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 126.
Kryteria Cook'a

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

Tabela 127.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 128.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 129.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *

b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *

c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)

d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

a) z tej samej co narażona kohorta *

b) z innego środowiska (z innej populacji)

c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *

b) ustrukturyzowany wywiad *

c) raportowane przez chorego w formie pisemnej

d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

a) tak *

b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *

b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

a) niezależna ocena z zaślepieniem *

b) odwołanie do dokumentacji *

c) raportowane przez chorego

d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *

b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *

b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *

c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych

d) nie określono

Tabela 130.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> - badanie z randomizacją = jakość wysoka - badanie obserwacyjne = jakość niska - jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania - ważna niezgodność wyników (-1) - umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych - nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) - duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:

- silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)
- bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)
- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 131.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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 ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

11.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 132.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abraham 2010</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Bang 2012</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Forde 2012</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook'a
<i>Gandhi 2012</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Mologni 2012</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook'a
<i>Ou 2011b</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Ou 2012</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook'a
<i>Pearson 2011</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook'a
<i>Pillai 2012</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Wendling 2010 (str 38)</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Yee 2011</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy

Zródło: opracowanie własne

Tabela 133.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ahn 2012</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku, u chorego stosowano kryzotynib w terapii łączonej z metotreksatem
<i>Bang 2012</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, do badania włączano chorych niezależnie od wcześniejszej terapii lub jej braku, publikacja do badania <i>PROFILE 1001</i>
<i>Bergethon 2012</i> [110]	Niewłaściwa populacja	Badanie obejmujące chorych z mutacją ROS1
<i>Bertino 2011</i> [111]	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny, u chorych nie stosowano kryzotynibu
<i>Camldge 2010</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, wstępne wyniki do badania

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		<i>PROFILE 1001</i> dla pierwszych 50 chorych włączonych do badania
<i>Camidge 2010b</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, do badania włączano chorych niezależnie od wcześniejszej terapii lub jej braku, publikacja do badania <i>PROFILE 1001</i>
<i>Camidge 2011</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, do badania włączano chorych niezależnie od wcześniejszej terapii lub jej braku, publikacja do badania <i>PROFILE 1001</i>
<i>Camidge 2012b</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w którym oceniano częstość występowania rearanżacji w genie ALK oraz korelacje pomiędzy zmiennymi
<i>French 2011</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, kumulacja danych dla chorych uczestniczących w 2 badaniach klinicznych A8081001: A8081005, w badaniu oceniano odpowiedź na leczenie
<i>Kijima 2011</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla 3 chorych uczestniczących w badaniu A8081001
<i>Kim 2012</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku, chora wcześniej nieleczona
<i>Kimura 2012</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla 3 chorych uczestniczących w badaniu A8081001
<i>Kwak 2009</i> [121]	Niewłaściwa interwencja	Abstrakt konferencyjny, wyniki dla badania eskalacji dawki, do badania włączano chorych z różnymi rodzajami nowotworów
<i>Kwak 2009b</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PROFILE 1001</i> , dla pierwszych 36 chorych uczestniczących w badaniu
<i>Kwak 2010</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PROFILE 1001</i> , dla pierwszych 82 chorych uczestniczących w badaniu
<i>LI 2011</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki kryzotynibu
<i>Ou 2010</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego na NDRP uczestniczącego w badaniu A8081001
<i>Ou 2011</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Opis 3 przypadków chorych na NDRP uczestniczących w badaniu A8081001
<i>Peled 2012</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku, chory na NDRP, wcześniej leczony
<i>Pennell 2012</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Niesystematyczny przegląd literatury wraz z opisem przypadków
<i>Shaw 2011</i> [128]	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne w którym porównano wyniki dla 82 chorych uczestniczących w badaniu A8081001 względem dopasowanej grupy chorych nieleczonej kryzotynibem
<i>Shaw 2011b</i> [129]	Niewłaściwy komparator	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki badania <i>Shaw 2011</i>
<i>Solomon 2010</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PROFILE 1001</i> , dla pierwszych 82 chorych uczestniczących w badaniu

Źródło: opracowanie własne

[Redacted content]



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK – analiza kliniczna

[Redacted content]

Tabela 121. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla kryzotynib w populacji docelowej	258
Tabela 122. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	260
Tabela 123. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	263
Tabela 124. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	263
Tabela 125. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	265
Tabela 126. Kryteria Cook'a	281
Tabela 127. Ocena jakości danych wg skali Jadad	281
Tabela 128. Ocena jakości danych wg skali NICE	282
Tabela 129. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	282
Tabela 130. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	283
Tabela 131. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	284
Tabela 132. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	286

Tabela 133. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	286
--	-----

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	89
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	95

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 32/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w II linii leczenia.*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 34/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetrexed (Alimta[®]).*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva[®] (Erlotynib)”.*
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa[®])” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.*
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacji nr 121/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zelboraf 240 mg; 56 tabl., tabletki*

*powlekane kod EAN 5909990935581 w ramach programu lekowego:
WEMURAFENIB*

6. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009.
7. Alberta Health Services, Clinical Practice Guideline LU-003: Non-Small Cell Lung Cancer Stage III, 2009 (executive date: 2012).
8. Alberta Health Services, Clinical Practice Guideline LU-004: Non-Small Cell Lung Cancer Stage IV, 2011.
9. Azzoli C.G., Termin S., Aliff T. i. in., *2011 Focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer*, J ClinOncol 29, 2011 by American Society of Clinical Oncology.
10. Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). *Erlotinib 100 mg, 150 mg tablets*. December 2005.
11. Cancer Care Nova Scotia, *Guidelines for the Role of Pemetrexed in Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*, 2011.
12. Cancer Care Ontario, *Erlotinib*, 2010, <http://www.cancercare.on.ca/> (data dostępu: 20.12.2012 r.).
13. Cancer Care Ontario, *Pemetrexed*, 2010, <http://www.cancercare.on.ca/> (data dostępu: 20.12.2012 r.).
14. Capelozzi V.L. *Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer*, Brazilian Journal of Pulmonology, 2009;35(4): 375-382.
15. Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn> (data dostępu: 15.01.2013 r.).
16. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta[®].
17. Charakterystyka produktu leczniczego Camitotic[®].
18. Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori[®]

19. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80.
20. Crinò L., Kim D., Riely G.J., *Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005*, *J ClinOncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7514).
21. Domagała-Kulawik J., Korzeniewska-Koseła M., Maskey-Warzęchowska M. i in., *Nowości z Kongresu ERS w Amsterdamie 24-28 września 2011*, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 2: 178–85.
22. Duchnowska R., *Konsolidujące leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca*, *Pneumologia i Alergologia Polska* 2010, 78 (6): 439-444.
23. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Assesment report: DocetaxelKabi*, EMA/305675/2012, 15. marzec 2012.
24. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Medical Review(s), Application Number: 202570Orig1s000, 12. sierpień 2011.
25. Główny Urząd Statystyczny, *Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski w latach 2000 – 2009*, http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/lu_podsta_info_o_rozwoju_demograf_polski_2000-2009.pdf (data dostępu 22.01.2013 r.).
26. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490.
27. Gridelli C., Ardizzoni A., Ciardiello F., i. in., *Second-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*, *Journal of Thoracic Oncology* 2008, 3 (4): 430-440.
28. Haute Autorite de Sante. *Alimta (pemetrexed) 100 mg, 500 mg, powder for concentrate for solution for infusion, pack of 1*. November 2008.
29. Haute Autorite de Sante. *Tarceva (erlotinib) 25 mg, 100 mg, 150 mg, film-coated tablet*. March 2006.
30. Health Canada, *Notice of decision for Xalkori[®]*, 4 czerwca 2012.

31. Higgins J.P.T., Green S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 15.01.2013 r.).
32. Hirsch F., R., Dziadziuszko R., Varella-Garcia M., *First-generation epidermal growth factor receptor inhibitor in non-small cell lung cancer: clinical impact of the epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization assay*, *Journal Thorac. Oncol.* 2008; 3: Suppl 2, str. 138–142.
33. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
34. Jassem J., Biernat W., Drosik K., i in., *Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej*, *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2010, 4 (4):139-153.
35. Kowalczyk A., Szutowicz-Zielińska E., Dziadziuszko R., *Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu nie drobnokomórkowego raka płuca*, *Onkologia w praktyce klinicznej*, 2005, tom 1, nr 4.
36. Krzakowski M., *Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca*, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009, 5 (1): 1-8.
37. Krzakowski M., *Spotkanie po ASCO 2010, Rak płuca*, *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2010, 60 (5)481–93.
38. Krzakowski M., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.*, *Polska Unia Onkologii*, 2011.
39. Kukulska M., Śmigielski J., Płużańska A., *Ocena skuteczności i toksyczności leczenia systemowego chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych w Klinice Chemioterapii UM w Łodzi w latach 2000-2004*, *Onkol. Pol.* 2009, 12, 2: 59-65
http://cornetis.pl/pliki/OP/2009/2/OP_2009_2_59.pdf (data dostępu: 15.01.2013 r.).

40. Leppert W., *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną, stacjonarną i domową*, Medycyna paliatywna 2010, 1: 25-34.
41. Marchetti A., Martella C., Felicioni L., *EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment*, Journal of Clinical Oncology 2005, 23 (4).
42. National Cancer Institute, *Common Toxicity Criteria Manual 1999 wersja 2.0, Cancer Therapy Evaluation Program*.
43. National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page12> (data dostępu: 20.12.2012 r.).
44. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Version 2.2013), *Non-Small Cell Lung Cancer* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (data dostępu: 22.01.2013 r.).
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. Technology Appraisal Guidance 162*, November 2008.
46. National Institute For Health And Clinical Excellence, *Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer*, NICE technology appraisal guidance 162, 2010.
47. National Institute For Health And Clinical Excellence, *Gefitinib for the second line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal)*, NICE technology appraisal guidance 175, 2009.
48. National Institute For Health And Clinical Excellence, *Lung cancer (non-small-cell, anaplastic lymphoma kinase fusion gene, previously treated) - crizotinib: appraisal consultation document*, 26 March 2013 <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave28/3/Consultation/DraftGuidance> (data dostępu: 04.04.2013 r.).
49. National Institute For Health And Clinical Excellence, *Lung cancer – the diagnosis and treatment of lung cancer*, Clinical Guideline, kwiecień 2011.

-
50. National Institute For Health And Clinical Excellence, *Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer*, NICE technology appraisal guidance 124, 2010.
 51. Nawrocki S., *Biologia choroby nowotworowej proces transformacji nowotworowej, angiogeneza inwazja i przerzutowanie*, Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie.
 52. NHS, South Central Priorities Committees, *Erlotinib versus docetaxel for second line treatment of non-small-cell lung cancer in adults*, maj 2012.
 53. Noble J., Ellis P., Mackay J.A., i. in., *Second-line or Subsequent Systemic therapy for Recurrent or Progressive Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline*, Cancer Care Ontario 2006.
 54. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, *Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer*, Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD007309.
 55. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.*
 56. Ochenduszko S., *Diagnostyka i leczenie nowotworów klatki piersiowej*, Katedra i Klinika Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.
 57. Pallis A.G., Gridelli C., van Meerbeeck J.P. i. in., *EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population*, Annals of Oncology 2010, 21 (4):692-706.
 58. Pérez J.M.T., López P.G., Font E.F. i. in., *SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: an updated edition*, Clinical and Translational Oncology 2010, (12):735-741.
 59. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C. i. in., *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-*

-
- up, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012
doi:10.1093/annonc/mds226
60. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Public Summary Document. Erlotinib hydrochloride, film-coated tablets, 25 mg, 100 mg, 150 mg (base), Tarceva*. November 2006a.
61. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Public Summary Document. Erlotinib hydrochloride, film-coated tablets, 25 mg, 100 mg, 150 mg (base), Tarceva*. November 2007.
62. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Public Summary Document. Erlotinib hydrochloride, film-coated tablets, 25 mg, 100 mg, 150 mg (base), Tarceva*. March 2006.
63. Piekarski J., *TNM, klasyfikacja nowotworów złośliwych*, International Union Against Cancer, wyd. Via Medica 2010.
64. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 20.12.2012 r.).
65. Przybyszewska M., Miłoszewska J. *Sprawozdanie ze zjazdu EMBO „Cellular Signaling & Molecular Medicine”*, Acta Biochimica Polonica 2008; 55: suppl. 3. 580-3.
66. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 20.12.2012 r.).
67. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*
68. Rusch V., Klimstra D., Venkatraman E. i in., *Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent*

- in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression*, Clin Cancer Res 1997, 3: 515-522.
69. Rzyman W., *Rak płuca*, Forum Medycyny Rodzinnej 2008, 2 (6): 407-419.
70. Scottish Medicine Consortium, *Re-Submission: Erlotinib, 100 and 150mg film-coated tablets (Tarceva[®])*, SMC No. 220/05, 2006.
71. Scottish Medicine Consortium, *Re-Submission: Pemetrexed 500mg vial of powder for solution for intravenous infusion (Alimta[®])*, SMC No. 342/07, 2008.
72. Stryer L., Augustyniak J., Michejda J., *Biochemia*, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN 2003.
73. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
74. Szutowicz E., Jassem J., *Podsumowanie najważniejszych osiągnięć w dziedzinie leczenia nowotworów płuc w 2010 roku*, Medycyna Praktyczna Onkologia 2011/05.
75. Tacikowska M., Ocena stopnia zaawansowania raka płuca, <http://www.polradiologia.org/polish/egzamin/streszczenia/2006-wiosna/Streszczenie-stopie%F1%20%20%20%20zaawansowania%20raka%20p%3uca.%20M.%20Tacikowska.pdf> (data dostępu 20.12.2012).
76. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, i in.. *EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations*. Virchows Arch. 2012;461:245-57.
77. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel, National PBM drug Monograph: *Erlotinib (Tarceva[®])*, 2005.
78. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel, National PBM drug Monograph: *Pemetrexed (Alimta[®])*, 2005.

-
79. Walewski P. za wypowiedzią Rafała Dziadziuszko, *Leki najnowszych generacji, Klucz do guza*, Polityka 16 marca 2011.
80. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 20.12.2012 r.).
81. Whitehouse M., Slevin M., *Lung Cancer*, Cancer 1996.
82. Yates J., W., Chalmer B., McKegney F., P., *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky Performance Status*, Cancer 1980, 45: 2220-2224.
83. Zhu Ch-Q., Cunha Santos G., Ding K., *Znaczenie KRAS i EGFR jako biologicznych markerów odpowiedzi na leczenie kryzotynibem w badaniu BR.21 przeprowadzonym przez National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, Journal of Clinical Oncology 2008, 6 (5).

Badania włączone do analizy:

84. Besse B., Salgia R., Solomon B., i.in., *Visual disturbances in patients (pts) with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with crizotinib*, Annals of Oncology, September 2012, Vol 23, Supplement 9, abstrakt 1268P.
85. Camidge D.R., Bang Y.-J., Kwak E.L., i.in.T., *Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study.*, The Lancet Oncology 2012, 13 (10) (pp 1011-1019).
86. *Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori®*, wstępna wersja dokumentu potwierdzająca warunkowe dopuszczenie do obrotu, będzie aktualizowana w miarę zbierania danych na temat leku.
87. Kim D., Ahn M., Yang P., i.in., *Updated results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)*, Annals of Oncology 2012, Vol 23, Supplement 9, abstrakt 1230PD.

88. Kim D.W., Ahn M.J., Shi Y., i.in., *Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)*., J Clin Oncol 2012 30, (suppl; abstr 7533).
89. Kim D.W., Blackhall F., Soria J.C., i.in., *A global phase 2 study including efficacy, safety and patient reported outcomes (PROS) with crizotinib in patients (pts) with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)*., European Journal of Cancer. Conference: 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress Stockholm Sweden, Conference Publication: (var.pagings). 47 (pp S617), 2011. Date of Publication: September 2011.
90. National Institutes of Health, *An Investigational Drug, PF-02341066, Is Being Studied In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene*, NCT00932451, <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00932451> (data dostępu: 29.10.2012r.).
91. pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Clinical Guidance Report, *Crizotinib (Xalkori) for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*, August 2, 2012, <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalkori-in-cgr.pdf> (data dostępu 29.10.2012r.).
92. Salgia R., Solomon B.J., Shaw A.T., i.in., *Visual effects in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with crizotinib*., J Clin Oncol 2012, 30, (suppl; abstr 7596) http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&co nflD=114&abstractID=99708.
93. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., i in., *Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer*, N Engl J Med 2013;368:2385-94.
94. Shaw A.T., Kim D.W., Najagawa K., i.in., *Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007)*, European Society of Medical Oncology, Congress 2012, Vienna, abstract LBA1_PR.
95. Shaw A.T., Kim D.W., Najagawa K., i.in., *Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive*

non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007), European Society of Medical Oncology, Congress 2012, Vienna, prezentacja.

96. Solomon B., Chiappori A., Lamb A., i.in., *Preliminary characterization of visual events reported by patients (pts) receiving crizotinib for the treatment of advanced alk-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).*, European Journal of Cancer. Conference: 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress Stockholm Sweden. Conference Publication: (var.pagings). 47 (pp S231), 2011. Date of Publication: September 2011.

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap I):

97. Abraham J., *Activity of crizotinib in patients with non-small cell lung cancer*, Community Oncology 2010, 7 (10) (pp 443).
98. Bang YJ., *Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer*, Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2012, 136(10):1201-4.
99. Forde P.M., Rudin C.M., *Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2012, 13 (8) (pp 1195-1201).
100. Gandhi L., Janne PA., *Crizotinib for ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a new targeted therapy for a new target*, Clinical Cancer Research 2012, 18(14):3737-42.
101. Mologni L., *Inhibitors of the anaplastic lymphoma kinase*, Expert Opinion on Investigational Drugs 2012, 21 (7) (pp 985-994).
102. Ou S.-H.I., *Crizotinib: A drug that crystallizes a unique molecular subset of non-small-cell lung cancer*, Expert Review of Anticancer Therapy 2012, 12 (2) (pp 151-162).
103. Ou S.-H.I., *Crizotinib: A novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond*, Drug Design, Development and Therapy 2011, 5 (pp 471-485).
104. Pearson R., Kolesar JM., *Targeted therapy for NSCLC: ALK inhibition*, Journal of Oncology Pharmacy Practice 2012, 18(2):271-4.

105. Pillai R.N. Ramalingam S.S., *The biology and clinical features of non-small cell lung cancers with EML4-ALK translocation*, Current Oncology Reports 2012, 14 (2) (pp 105-110).
106. Wendling P., *Crizotinib effective in advanced NSCLC with altered ALK gene*, Oncology Report 2010, (JULY-AUGUST) (pp 38).
107. Yee D., *Receptor kinase inhibitors target NSCLC: two antibodies and a small-molecule MET inhibitor*, Biodrugs 2011, 25(4):271-3.

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap II):

108. Ahn H.K., Han B., Lee S.J., i.in., *ALK inhibitor crizotinib combined with intrathecal methotrexate treatment for non-small cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis.*, Lung Cancer 2012, 76 (2) (pp 253-254).
109. Bang Y., Kwak E.L., Shaw A.T. i.in., *Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2010 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 28 (18 SUPPL. 1) , 2010.
110. Bergethon K., Shaw A.T., Ou S.-H.I., i.in., *ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.*, Journal of Clinical Oncology. 30 (8) (pp 863-870), 2012.
111. Bertino E.M., Zhao W., Villalona-Calero M.A., i.in., *EML4-ALK in NSCLC: The OSU experience.*, Journal of Clinical Oncology. Conference: ASCO Annual Meeting 2011 Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 29 (15 SUPPL. 1) , 2011.
112. Camidge D.R., Bang Y., Iafrate A.J., i.in., *Clinical activity of crizotinib (PF-02341066), in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).*, Annals of Oncology. Conference: 35th ESMO Congress Milan Italy. Conference Publication: (var.pagings). 21 (pp viii123), 2010.
113. Camidge D.R., Bang Y., Kwak E.L., i.in., *Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).*, Journal of Clinical Oncology. Conference: ASCO

- Annual Meeting 2011 Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 29 (15 SUPPL. 1) , 2011.
114. Camidge D.R., Christensen J., Bang Y.J., i.in., *ALK gene rearrangements and the development of PF-02341066 in NSCLC.*, Annals of Oncology. Conference: 8th International Symposium on Targeted Anticancer Therapies, TAT 2010 Bethesda, MD United States. Conference Publication: (var.pagings). 21 (pp ii21), 2010.
115. Camidge D.R., Theodoro M., Maxson D.A., i.in., *Correlations between the percentage of tumor cells showing an anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement, ALK signal copy number, and response to crizotinib therapy in ALK fluorescence in situ hybridization-positive non-small cell lung cancer.*, Cancer 2012, 118 (18) (pp 4486-4494).
116. French J. Tan W. Kang D. Bello A. Selaru P. Wilner K., *Preliminary exposure response (ER) analysis of crizotinib in patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer.*, Clinical Pharmacology and Therapeutics. Conference: 2012 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics National Harbor, MD United States. Conference Publication: (var.pagings). 91 (pp S132), 2012.
117. Kijima T., Takeuchi K., Tetsumoto S., i.in., *Favorable response to crizotinib in three patients with echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase fusion-type oncogene-positive non-small cell lung cancer.*, Cancer Science 2011, 102 (8) (pp 1602-1604).
118. Kim S.-J. Kim D.-W. Kim T.M. Lee S.-H. Heo D.S. Bang Y.-J., *Remarkable tumor response to crizotinib in a 14-year-old girl with ALK-positive non-small-cell lung cancer.*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30 (16) (pp e147-e150).
119. Kimura H., Nakajima T., Takeuchi K., i.in., *ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity.*, Lung Cancer 2012, 75 (1) (pp 66-72).
120. Kwak E.L., Bang Y.-J., Camidge D.R., i.in., *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer.*, New England Journal of Medicine 2010, 363 (18) (pp 1693-1703).

121. Kwak E.L., Camidge D.R., Clark J., i.in., *Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066.*, European Journal of Cancer, Supplement. Conference: Joint ECCO 15 - 34th ESMO Multidisciplinary Congress Berlin Germany. Conference Publication: (var.pagings). 7 (2-3) (pp 8), 2009.
122. Kwak E.L., Camidge D.R., Clark J., i.in., *Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066.*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Orlando, FL United States. Conference Publication: (var.pagings). 27 (15 SUPPL. 1) (pp 3509), 2009.
123. Li C., Alvey C., Bello A., i.in., *Pharmacokinetics (PK) of crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and other solid tumors.*, Journal of Clinical Oncology. Conference: ASCO Annual Meeting 2011 Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 29 (15 SUPPL. 1), 2011.
124. Ou S.-H.I., Azada M., Dy J. Stiber J.A., *Asymptomatic profound sinus bradycardia (heart rate \leq 45) in non-small cell lung cancer patients treated with crizotinib.*, Journal of Thoracic Oncology 2011, 6 (12) (pp 2135-2137).
125. Ou S.-H.I., Bazhenova L., Camidge D.R., i.in., *Rapid and dramatic radiographic and clinical response to an ALK inhibitor (Crizotinib, PF02341066) in an ALK translocation-positive patient with non-small cell lung cancer.*, Journal of Thoracic Oncology 2010, 5 (12) (pp 2044-2046).
126. Peled N., Palmer G., Hirsch F.R., i.in., *Next-generation sequencing identifies and immunohistochemistry confirms a novel crizotinib-sensitive ALK rearrangement in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer.*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7 (9) (pp e14-e16).
127. Pennell N.A., *Treating ALK-positive lung cancer in the weeks after the FDA approval of crizotinib.*, American Journal of Managed Care 2012, 18 (SPECIAL ISSUE).
128. Shaw A.T., Yeap B.Y., Solomon B.J., i.in., *Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene*

rearrangement: A retrospective analysis., The Lancet Oncology 2011, 12 (11) (pp 1004-1012).

129. Shaw A.T., Yeap B.Y., Solomon B.J., i.in., *Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls.*, Journal of Clinical Oncology. Conference: ASCO Annual Meeting 2011 Chicago, IL United States. Conference Publication: (var.pagings). 29 (15 SUPPL. 1) , 2011.
130. Solomon B., Bang Y.J., Camidge D.R., i.in., *Timing of responses to crizotinib (PF-02341066) in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive Patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).*, European Journal of Cancer, Supplement. Conference: 22nd EORTC - NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics Berlin Germany. Conference Publication: (var.pagings). 8 (7) (pp 117), 2010.