



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 28.09.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 28.09.2018 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.194.2018.ET.10.

W związku ze zmianą kryteriów włączenia do analizy (zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS¹) dla badań pierwotnych i wtórnych w zakresie dawkowania badanej interwencji oraz wskazanych komparatorów (etapy I i IIa przeglądu systematycznego), w ramach uzupełnienia analizy klinicznej ponownie wykonano przegląd systematyczny bazy Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) i The Cochrane Library. Odstąpiono od aktualizacji etapu IIb i IIc przeglądu systematycznego (przegląd w bazach dodatkowych), gdyż zamieszczone w raporcie wyniki przeglądu pozostają aktualne na dzień złożenia wniosku.

W ramach II etapu przeglądu systematycznego odnaleziono badanie *ASCEND-4* umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem refundowanego w Polsce komparatora. Oznacza to iż spełniono minimalne wymagania, gdyż zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696), w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji III etapu przeglądu systematycznego opisanego w niniejszym raporcie (wyszukiwanie badań umożliwiających porównanie certynibu względem dodatkowego komparatora – kryzotyribu, który to obecnie nie jest w Polsce refundowany). Nie przeprowadzono także dodatkowego przeszukiwania baz w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie certynibu względem pozostałych komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego (w tym alektynibu, który obecnie nie jest w Polsce refundowany), dla których nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednie.

¹ ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna; ⊗ Konsensus podczas selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Analiza statystyczna i interpretacja wyników; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Charakterystyka badań włączonych do analizy; ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opracowywanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	23
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	24
3.3.1. Strategia wyszukiwania	24
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	25
3.3.3. Badania włączone	26
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	28
3.4.1. Strategia wyszukiwania	28
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	29
3.4.3. Badania włączone	32
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego	36
3.5.1. Strategia wyszukiwania	36
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	37
3.5.3. Badania włączone	37
3.6. Ocena jakości badań.....	40

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	40
3.8. Włączone badania pierwotne	44
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	45
3.8.2. Punkty końcowe	51
3.8.3. Ocena w skali GRADE	73
3.8.4. Ocena homogeniczności	75
3.8.1. Ocena jakości informacji	96
3.8.2. Ekstrakcja danych	103
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	103
3.10. Ocena skuteczności CER względem CHEM	108
3.10.1. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu	110
3.10.2. Przeżycie całkowite	123
3.10.3. Odpowiedź na leczenie	127
3.10.4. Jakość życia.....	140
3.11. Ocena skuteczności CER vs KRYZ – porównanie 1	145
3.11.1. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu	146
3.11.2. Przeżycie całkowite	151
3.11.3. Odpowiedź na leczenie	154
3.11.4. Jakość życia.....	165
3.12. Ocena skuteczności CER vs KRYZ – porównanie 2.....	167
3.12.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu	168

3.12.2. Czas przeżycia całkowitego	169
3.13. Ocena bezpieczeństwa CER względem CHEM.....	170
3.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem.....	171
3.13.2. Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem	172
3.13.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	175
3.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	184
3.13.5. Zdarzenia niepożądane.....	187
3.14. Ocena bezpieczeństwa CER względem KRYZ	197
3.14.1. Zdarzenia niepożądane.....	197
3.15. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa CER	202
3.15.1. Przedłużenie badania <i>ASCEND-4</i>	202
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>ChPL Zykadia®</i> oraz wydanej przez EMA liście dodatkowo monitorowanych produktów leczniczych	206
3.15.3. <i>HPI 2017</i>	210
3.15.4. <i>RMP 2015</i>	212
3.15.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona <i>AR 2017</i>	216
3.15.6. <i>CHMP 2017</i>	224
3.15.7. <i>EPAR 2017</i>	224
3.15.8. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	225
4. Podsumowanie i wnioski końcowe	227
5. Ograniczenia.....	233

6. Dyskusja	236
7. Załączniki	243
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	243
7.1. Ocena skuteczności CER vs CHEM – korekta grupy kontrolnej	245
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	248
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	249
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	251
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	257
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	260
7.6.1. Badanie <i>ASCEND-4</i>	260
7.6.2. Badanie <i>PROFILE 1014</i>	265
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	269
7.8. Skale oceny jakości badań.....	271
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	277
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	278
8. Spis tabel	280
9. Spis rysunków	285
10. Bibliografia.....	286

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AR	ang. <i>assessment report</i> – raport oceniający
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu
BM	ang. <i>brain metastases</i> – przerzuty do mózgu
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certynib
CHEM	chemioterapia
CHMP	ang. <i>Committee for medicinal products for human use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIS	cisplatyna
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DBP	ang. <i>diastolic blood pressure</i> – rozkurczowe ciśnienie krwi
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby
DILI	ang. <i>drug-induced liver injury</i> – polekowe uszkodzenie wątroby
DOIR	ang. <i>duration of intracranial response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
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
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> – Europejskie Publicznie Sprawozdanie Oceniające
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – cała analizowana populacja
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GGTP	gammaglutamylotranspeptydaza
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HPI	ang. <i>highlights of prescribing information</i> – dokument wydawany przed FDA zawierający informację o leku
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICBR	ang. <i>intracranial benefit rate</i> – wskaźnik korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki
ICR	ang. <i>intracranial complete response</i> – odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki
IDCR	ang. <i>intracranial disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki
ILD	ang. <i>interstitial lung disease</i> – śródmiąższowa choroba płuc
INV	ang. <i>inventors</i> – badacze
IPD	ang. <i>intracranial progressive disease</i> – progresja choroby – ocena w obrębie czaszki
IPR	ang. <i>intracranial partial response</i> – odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IRC	ang. <i>independent review committee</i> – niezależna komisja oceniająca
ISDi	ang. <i>intracranial stable disease</i> – stabilizacja choroby odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
KAR	karboplatyna
KRYZ	kryzotynib
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LCSS	ang. <i>The Lung Cancer Symptom Scale</i> – kwestionariusz służący do oceny objawów charakterystycznych dla raka płuca
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie oparte na dostosowaniu porównywanych grup
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń / działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

Skrót	Rozwinięcie
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
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
NYHA	ang. <i>New York Health Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OIRR	ang. <i>intracranial overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PEM	pemetreksed
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PPS	ang. <i>per protocol analysis set</i> – analizowana populacja zgodna z protokołem badania
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QTcF	ang. <i>QT Fridericia's correction</i> – odstęp QT z korekcją Friderica
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

Skrót	Rozwinięcie
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SAS	ang. <i>safety analysis set</i> – populacja, w której analizowano bezpieczeństwo
SBP	ang. <i>systolic blood pressure</i> – skurczowe ciśnienie krwi
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDi	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTR	ang. <i>time to treatment response</i> – czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VATS	ang. <i>video-assited thoracic surgery</i> – operacja toratoskopowa

Streszczenie

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 w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Zykadia® (certynib) stosowanego w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z jedną refundowaną technologią opcjonalną oraz z jedną nierefundowaną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w Analizie problemu decyzyjnego, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla analizowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce są:

- ⊗ **cisplatyna/karboplatyna w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed** (stanowiące aktualną praktykę kliniczną i refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii) – główny komparator;
 - ⊗ **alektynib i kryzotynib** (technologie zalecane w I linii w leczeniu chorych z mutacją w genie ALK, ale obecnie nierefundowane w Polsce) – komparator dodatkowy.
-

Wybór komparatorów jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytocznymi AOTMiT*.

W ramach wykonanego w niniejszej analizie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych odnaleziono siedem przeglądów systematycznych (*Costa 2018, Liu 2018, Pellegrino 2018, McGahan 2017, Zhu 2017, Mello 2016* oraz *Cooper 2014*). Do każdego przeglądu włączono randomizowane, otwarte badanie III fazy – *ASCEND-4*. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu dla badań pierwotnych, gdyż odnalezione przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji (w przeglądach włączonych do analizy przeszukiwanie baz zakończono w 2017 roku).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych (II etap przeglądu), do analizy włączono 1 randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie *ASCEND-4* (główna publikacja *Soria 2017*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo certynibu względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną. Badanie *ASCEND-4* przeprowadzono u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

W analizie wykorzystano także dodatkowe wyniki do badania *ASCEND-4* przedstawione w dokumentach odnalezionych na stronie EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków): *AR 2017*², *FDA: HPI 2017* i *Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Zykadia®*.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), EMA, *ADRReports* (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB) odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej: *ChPL*

² AR, ang. *assessment report* – raport oceniający

Zykadia®, lista dodatkowo monitorowanych produktów leczniczych wydana przez EMA w 2017 r., *HPI 2017*³, *RMP 2015*⁴, *AR 2017*, *CHMP 2017*⁵ i *EPAR 2017*⁶.

W ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono 1 badanie (porównujące badaną interwencję względem pemetreksedu i cisplatyny/karboplatyny) – spełniono minimalne wymagania, gdyż zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Jedynie w charakterze analizy dodatkowej w raporcie przeprowadzono kolejny etap przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych dla populacji docelowej, umożliwiających porównanie ocenianej interwencji względem kryzotyribu (komparator dodatkowy, nie wymagany treścią *Rozporządzenia MZ*). W wyniku III etapu przeglądu systematycznego, do analizy włączono 1 otwarte, randomizowane badanie fazy III – *PROFILE 1014* (główna publikacja *Solomon 2014*). Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa kryzotyribu względem pemetreksedu stosowanego łącznie z cisplatyną lub karboplatyną u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Homogeniczność badań *ASCEND-4* i *PROFILE 1014* oceniono ogólnie jako **średnią do wysokiej**. Taka ocena upoważnia zatem do wykonania porównania pośredniego lub zestawienia wyników dla wspólnych punktów końcowych.

Skuteczność kliniczna

CER vs PEM + CIS/KAR – porównanie bezpośrednie

Udowodniono, że **certynib istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu** w odniesieniu do chemioterapii. Redukcja ryzyka

³ HPI, ang. *highlights of prescribing information* – dokument wydawany przed FDA zawierający informację o leku

⁴ RMP, ang. *risk management plan* – plan zarządzania ryzykiem;

⁵ CHMP, ang. *Committee for medicinal products for human use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi;

⁶ EPAR, ang. *European public assessment report* – Europejskie Publicznie Sprawozdanie Oceniające

wyniosła 44% do 45% w ocenie niezależnej komisji i 50% do 51% w ocenie badaczy. Wyniki te zostały potwierdzone analizami wrażliwości uwzględniającymi m.in. dopasowanie populacji czy wpływ czynników stratyfikacyjnych, gdzie redukcja ryzyka wynosiła od 44% do 50%. Wysoką skuteczność certynibu obserwowano także w ocenianych podgrupach, szczególnie u chorych bez przerzutów do mózgu. Dodatkowa analiza uwzględniająca korektę grupy kontrolnej wskazuje, że redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu może być nawet większa (66-69%)⁷. Wyniki badania pokazały także, że **stosowanie certynibu wiąże się z większym prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu** w porównaniu do chemioterapii w każdym z analizowanych punktów czasowych. Ponadto, **częstość występowania progresji choroby lub zgonu wśród chorych stosujących certynib jest niższa** niż u chorych przyjmujących chemioterapię, pomimo znacznie dłuższego okresu obserwacji.

Stosowanie certynibu może dać szansę na redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 19% do 27% w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię, przy czym **prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego jest o ponad 12% wyższe** podczas stosowania terapii celowanej. Wyniki uzyskane po zastosowaniu korekty grupy kontrolnej pozostają spójne z wynikami badania *ASCEND-4* (redukcja ryzyka o 21% do 26%). W badaniu *ASCEND-4* ogółem raportowano niewiele zgonów, należy jednak zaznaczyć, że **u chorych stosujących certynib odsetek zgonów był niższy** niż u chorych przyjmujących chemioterapię.

Odpowiedź na leczenie u chorych leczonych certynibem była głęboka, następowała szybko i utrzymywała się przez długi czas. U chorych stosujących certynib częściej stwierdzano korzyść kliniczną (ryzyko względne większe nawet o 36%), a wskaźnik kontroli choroby był wyższy (o ponad 10%). Wykazano **istotnie klinicznie większy odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie** w porównaniu z chemioterapią (ponad dwukrotnie wyższy odsetek), co więcej odpowiedź całkowita była uzyskana jedynie w grupie przyjmującej certynib. U chorych stosujących certynib mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie była niemal dwukrotnie niższa niż w grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR (różnica około 7 miesięcy). Następnie, odpowiedź na leczenie utrzymywała się także ponad dwukrotnie dłużej niż u chorych leczonych chemioterapią (różnica ponad 12 miesięcy). Szczególną korzyść z leczenia certynibem obserwowano u chorych z

⁷ dane przedstawiono w Załączniku jako uzupełnienie analiz

mierzalnymi przerzutami do mózgu. W każdym z ocenianych punktów czasowych prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie było znacznie wyższe u chorych leczonych certynibem.

W badaniu ASCEND-4 oceniono także jakość życia chorych na podstawie kwestionariuszy wypełnianych samodzielnie przez uczestników badania. Wiarygodność uzyskanych wyników jest wysoka ze względu na znaczny odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (*compliance* $\geq 80\%$). Wykazano, że **certynib istotnie statystycznie wydłuża czas do pogorszenia objawów choroby wpływających na jakość życia**. Ryzyko wystąpienia pogorszenia tych objawów (ból w klatce piersiowej, kaszel, spłycenie oddechu) było zredukowane o 39% do 52%. **Prawdopodobieństwo niewystąpienia pogorszenia tych objawów było znacząco wyższe wśród chorych stosujących certynib w porównaniu**

z chemioterapią i zwiększało się z biegiem czasu. Ponadto udowodniono, że **stosowanie certynibu istotnie statystycznie poprawia jakość życia** ocenianą za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 (w niemal wszystkich domenach dotyczących funkcjonowania i objawów, w tym objawów charakterystycznych dla NDRP – kwestionariusz EORTC QLQ-LC13).

CER vs KRYZ – porównanie pośrednie

Porównanie skuteczności CER względem KRYZ w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu wskazuje, że **stosowanie certynibu wydłuża czas do progresji choroby lub zgonu (mediana 16,6 mies.) skuteczniej niż kryzotynib (10,9 mies.)**. Porównanie pośrednie z zastosowaniem metody Buchera pozostawia jednak wątpliwości co do wiarygodności uzyskanych HR. Wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem techniki MAIC wskazują natomiast, iż **zastosowanie certynibu w porównaniu do kryzotynibu wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym PFS** (uwzględniając wyniki zarówno przed jak i po dostosowaniu). Ocena prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu pozwala przypuszczać, że **skuteczność certynibu może być większa niż kryzotynibu** w tym zakresie.

Stosowanie certynibu może wiązać się z większą redukcją ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu do kryzotynibu (o 11%). Jednak ze względu na wątpliwości co do wyników uzyskanych z zastosowaniem metody Buchera, analizę przeprowadzono także techniką MAIC. Nie wykazano jednak statystycznie istotnej różnicy między ocenianymi grupami (przy

ocenie wyników zarówno przed jak i po dostosowaniu). Mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w obydwu grupach przyjmujących terapię celowaną, co może świadczyć o znacznej skuteczności obydwu terapii, ale powoduje także, że dane nie są dostatecznie dojrzałe by w wiarygodny sposób ocenić skuteczność tych technologii. Podczas stosowania certynibu jak i kryzotylnibu nie stwierdzono zgonów o podejrzanym związku z badanym lekiem. Odnotowano natomiast porównywalną częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby.

Stosowanie certynibu zamiast kryzotylnibu może wiązać się z częstszym uzyskiwaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie i znacznie rzadszym występowaniem progresji choroby u chorych z przerzutami do mózgu (ocena w obrębie czaszki). Porównywalna częstość zdarzeń w grupach otrzymujących terapie celowane była obserwowana w przypadku CR, PD i odpowiedzi nieznanej. Zbliżone wyniki dla grup badanych otrzymano także podczas oceny ORR, PR i SDi, wyniki dla grup kontrolnych nie były jednak spójne. Przewagę KRYZ obserwowano tylko w przypadku OIRR (ocena u chorych z przerzutami do mózgu), co może być związane ze znacznym odsetkiem chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie.

Można przypuszczać, że czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie będzie zbliżony podczas stosowania certynibu i kryzotylnibu. Z kolei **czas trwania odpowiedzi na leczenie może być dłuższy w wyniku stosowania certynibu zamiast kryzotylnibu** (ponad dwukrotnie większa mediana).

Stwierdzono, że **zastosowanie certynibu zamiast kryzotylnibu może wiązać się z 23% redukcją ryzyka wystąpienia pogorszenia objawów bólu w klatce piersiowej, kaszlu i spłycenia oddechu**, mających kluczowe znaczenie w ocenie jakości życia chorego.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa certynibu może być porównywalny lub korzystniejszy w odniesieniu do chemioterapii, przy uwzględnieniu faktu, że czas raportowania zdarzeń w grupie przyjmującej certynib był dwukrotnie dłuższy niż u chorych stosujących chemioterapię.

Zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (odpowiednio 100% vs 97,1%). U chorych leczonych certynibem najczęściej

raportowano: biegunkę (84,7%), nudności (68,8%), wymioty (66,1%), zwiększoną aktywność AIAT (60,3%) i AspAT (52,9%). Z kolei u chorych stosujących chemioterapię najczęściej odnotowywane były: nudności (55,4%), wymioty (36,0%), niedokrwistość (35,4%), zmniejszenie łaknienia (31,4%) oraz zmęczenie (29,7%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano także z porównywalną częstością w obydwu grupach (o dowolnym stopniu nasilenia – odpowiednio 37,0% vs 35,4% oraz o 3. lub 4. stopniu nasilenia – odpowiednio 31,2% vs 30,0%). U chorych leczonych certynibem najczęściej zgłaszano: zapalenie płuc (4,2%), w tym o 3. lub 4. stopniu nasilenia (3,2%), wysięk opłucnowy (3,7%), wymioty (3,7%) oraz nudności (3,2%). Z kolei u chorych przyjmujących chemioterapię najczęstszymi były: duszność o 3. lub 4. stopniu nasilenia (4,6%), wymioty (3,4%) i zatorowość płucna o 3. lub 4. stopniu nasilenia (3,4%).

Spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, u chorych leczonych certynibem najczęściej raportowano: biegunkę (84,7%), nudności (84,7%), wymioty (66,1%) i zwiększoną aktywność AIAT (60,3%), z czego zdarzenia, które wystąpiły odpowiednio u 80,4%, 64,0%, 57,1% i 59,3% chorych podejrzewano o związek z badanym lekiem. Z kolei w grupie leczonej z wykorzystaniem chemioterapii najczęstszymi były: nudności (55,4%) i wymioty (36,0%), przy czym podejrzewano, że odpowiednio 50,9% i 29,1% z nich może mieć związek z badanym lekiem.

Ogółem zdarzenia niepożądane o podejrzewanym związku z badanym lekiem zgłaszano częściej w grupie CER niż PEM + CIS/KAR. Dotyczy to zdarzeń niepożądanych o dowolnym nasileniu (odpowiednio 97,4% vs 89,1%) oraz 3. lub 4. stopnia nasilenia (odpowiednio 65,1% vs 40,0%). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzewanym związku z badanym lekiem zgłaszano z podobną częstością w grupie chorych stosujących CER i w grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR zarówno w przypadku zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio 15,9% vs 15,4%), jak i 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 12,2% vs 12,6%).

Profil bezpieczeństwa certynibu może być porównywalny lub korzystniejszy w odniesieniu także do kryzotyribu. Podczas interpretacji wyników należy uwzględnić fakt, że czas raportowania zdarzeń w grupie przyjmującej certynib był dłuższy niż u chorych stosujących kryzotyrib.

W grupie stosującej certynib rzadziej niż u chorych leczonych kryzotyribem stwierdzano: zakażenia górnych dróg oddechowych (9,5% vs 32,2%), neutropenię (4,8% vs 21,1%),

w tym 3. lub 4. stopnia nasilenia (0,5% vs 11,1%), zaburzenia smaku (9,0% vs 26,3%) i zaparcia (19,0% vs 43,3%).

Z kolei u chorych leczonych kryzotynibem rzadziej niż u chorych leczonych certynibem odnotowywano: biegunkę (61,4% vs 84,7%), nudności (55,6% vs 68,8%) i wymioty (45,6% vs 66,1%).

W pozostałych przypadkach częstość występowania zdarzeń była porównywalna między ocenianymi terapiami.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Zykadia[®] stosowanego w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, jest pozytywny.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach włączonych do **dodatkowej oceny bezpieczeństwa** analizowanej interwencji wskazano na następujące zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zykadia[®]: hepatotoksyczność, śródmiąższową chorobę płuc i stany zapalne płuc, wydłużenie odstępu QT, bradykardie, toksyczne działania na układ pokarmowy (w tym biegunka, nudności i wymioty), hiperglikemię oraz wzrost aktywności enzymów trzustki (lipazy i amylazy). Podano informację, że produkt ten objęty jest dodatkowym monitoringiem pod kątem bezpieczeństwa, a także zaproponowano plan zarządzania ryzykiem, w którym podano działania mające zminimalizować ryzyko wynikające ze stosowania tego produktu leczniczego.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa oceniano również dane pochodzące z przedłużenia badania ASCEND-4, gdzie ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem zgłaszano rzadziej, jednak częstość zarówno ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i zdarzeń niepożądanych, pozostała dość wysoka.

Dane uzupełniające profil bezpieczeństwa certynibu pozostają spójne z wynikami badania ASCEND-4.

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Zykadia[®] (certynib) w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [25] celem analizy klinicznej dla leku Zykadia® (certynib) stosowanego w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego⁸ NDRP (niedrobnokomórkowego raka płuca) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ 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 – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

⁸ z obecną rearanzacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego) NDRP (niedrobnokomórkowego raka płuca)

- ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do 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 Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [8], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews*

and Dissemination (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2, 3.4.2 i 3.5.2.

⁹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (NDRP) oraz interwencji badanej (certynib).

Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, dzięki czemu strategia była bardzo czuła. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹⁰).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

¹⁰ CERNTAL, ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library;

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹¹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.
Interwencja	Certynib w dawce 450 mg, przyjmowany doustnie raz na dobę z pożywieniem oraz certynib w dawce 750 mg przyjmowany doustnie raz na dobę na czczo (zgodnie z ChPL ¹² Zykadia®) ¹³ .	Niezgodna z kryteriami włączenia.

¹¹ przeglądy spełniające kryteria Cook [4]. 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, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

¹² ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

¹³W aktualizacji ChPL Zykadia® opublikowanej 2018 roku [3], wprowadzono zmiany odnośnie dawkowania certynibu. Wskazano, iż zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego Zykadia® wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. W zaktualizowanej wersji ChPL zamieszczono również informację, iż w przypadku osób z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia® z pożywieniem, lek Zykadia® może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia. Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg. Skuteczność produktu leczniczego Zykadia® podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wielośrodowym, otwartym badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki leku (ASCEND-8). Biorąc pod uwagę wyniki badania ASCEND-8 (brak różnic dla obu sposobów dawkowania CER w zakresie skuteczności, ogólnego profilu bezpieczeństwa i ogólnoustrojowej ekspozycji na lek) oraz fakt iż ChPL dopuszcza stosowanie obu rozpatrywanych dawek CER, przy definiowaniu kryteriów włączenia badań do analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS, w kryteriach dotyczących interwencji przyjęto, iż do analizy włączane będą badania dla CER stosowanego zarówno zgodnie z dawkowaniem wskazanym w zaktualizowanej wersji ChPL Zykadia®, jak również badania w których CER podawano zgodnie z zapisami przedstawionymi w wersji ChPL Zykadia® aktualnej na dzień złożenia wniosku

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski, abstrakty konferencyjne i inne materiały nieopublikowane w pełnym tekście.

3.3.3. Badania włączone

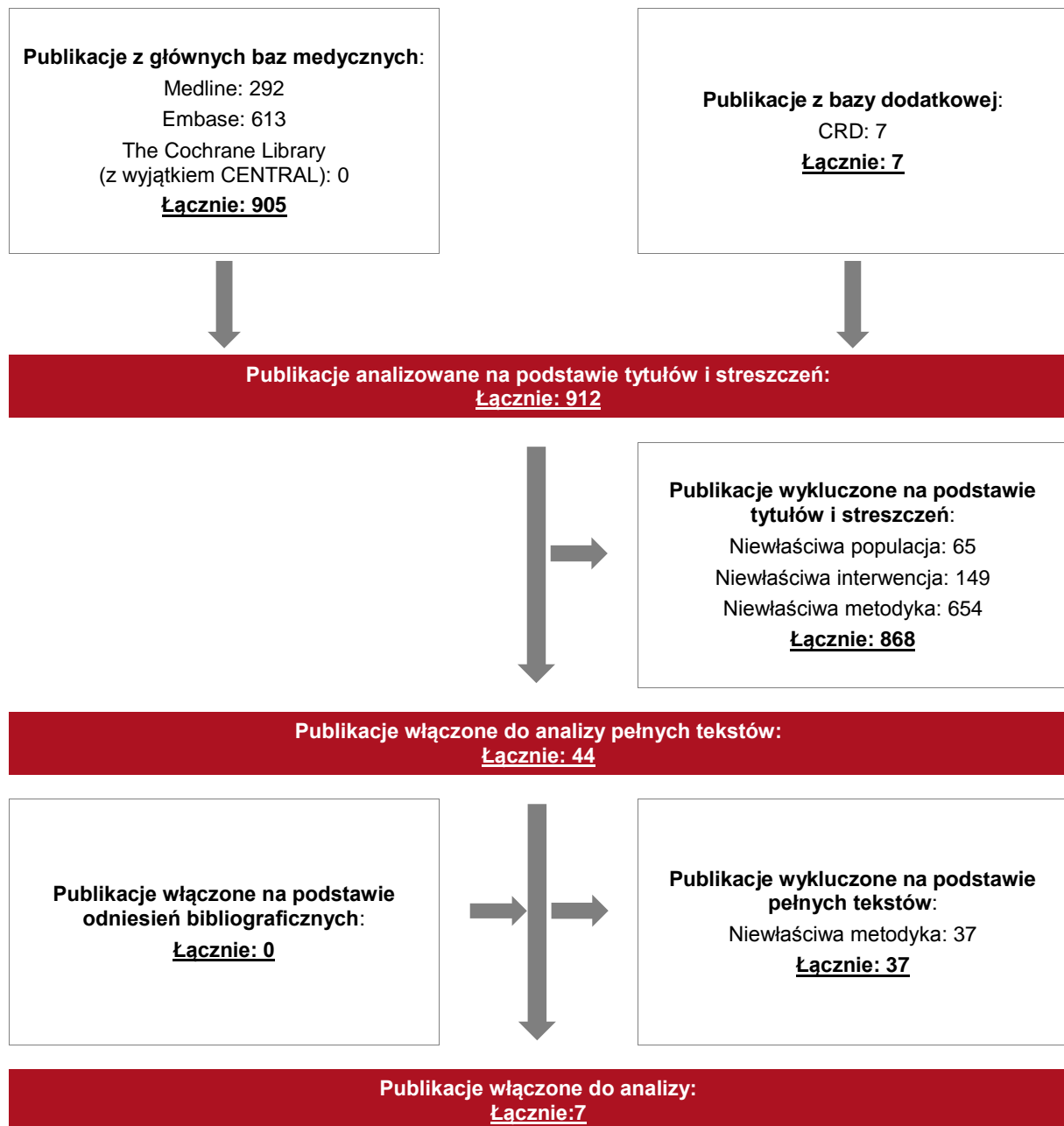
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 905 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 7 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (*Costa 2018* [32], *Liu 2018* [33], *Pellegrino 2018* [36], *McGahan 2017* [34], *Zhu 2017* [37], *Mello 2016* [35] oraz *Cooper 2014* [31]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.7, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziałach 7.4 i 7.5. Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż odnalezione przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji (w przeglądach włączonych do analizy przeszukiwanie baz zakończono w 2017 roku).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (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 7.7.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

Kolejny etap przeszukiwania baz przeprowadzono ze względu na brak opracowań wtórnych, które mogłyby stanowić podstawę niniejszej analizy.

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, co nie tylko zwiększało czułość strategii, ale także umożliwiało jej wykorzystanie w obydwu etapach przeglądu. W bazie The Cochrane Library na tym etapie przeszukano wyłącznie bazę CENTRAL, zawierającą badania pierwotne. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Zastosowane podczas wyszukiwania deskryptory zostały szczegółowo opisane w rozdziale 3.3.1.

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.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla certynibu w leczeniu populacji wskazanej we

wniosku refundacyjnym. Zastosowano zapytania odnoszące się tylko do tego leku, aby zwiększyć zakres wyszukiwania.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami (w przypadku nieodnalezienia żadnego badania umożliwiającego bezpośrednio porównanie CER względem refundowanego w Polsce komparatora). Przewidziano także włączanie badań jednoramiennych dla opiniowanej technologii.

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

Badania jednoramienne mogą stanowić uzupełnienie analizy bezpieczeństwa certynibu.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych i rejestrów przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA i FDA pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (na tym podetapie przeszukiwano też rejestry, a wyniki z nich pochodzące włączano wyłącznie w przypadku, gdy z baz głównych do analizy włączano badania nieopublikowane), trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. Komentarz: włączano publikacje, w których przedstawione wyniki dotyczyły grupy chorych, z których co najmniej połowę stanowiła populacja docelowa.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.
Interwencja	Certynib w dawce 450 mg, przyjmowany doustnie raz na dobę z pożywieniem oraz certynib w dawce 750 mg przyjmowany doustnie raz na dobę na czczo (zgodnie z <i>ChPL Zykadia</i> ®) ¹⁴ . Komentarz: włączano publikacje, w których przedstawione wyniki dotyczyły grupy chorych, z których co najmniej połowę stanowiła populacja chorych stosujących zalecaną dawkę.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Cisplatyna/karboplatyna ¹⁵ w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed (stanowiące aktualną praktykę kliniczną i refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii) – główny komparator. Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> . Alektynib i kryzotynib (technologie zalecane w I linii w leczeniu chorych na NDRP z mutacją w genie ALK, ale obecnie nierefundowane w Polsce) – komparator dodatkowy, nie wymagany treścią <i>Rozporządzenia MZ</i> . Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono	Niezgodny z założonymi.

¹⁴W aktualizacji *ChPL Zykadia*® opublikowanej w 2018 roku [3], wprowadzono zmiany odnośnie dawkowania certynibu. Wskazano, iż zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego Zykadia® wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. W zaktualizowanej wersji ChPL zamieszczono również informację, iż w przypadku osób z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia® z pożywieniem, lek Zykadia® może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia. Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg. Skuteczność produktu leczniczego Zykadia® podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki leku (*ASCEND-8*). Biorąc pod uwagę wyniki badania *ASCEND-8* (brak różnic dla obu sposobów dawkowania CER w zakresie skuteczności, ogólnego profilu bezpieczeństwa i ogólnoustrojowej ekspozycji na lek) oraz fakt iż ChPL dopuszcza stosowanie obu rozpatrywanych dawek CER, przy definiowaniu kryteriów włączenia badań do analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS, w kryteriach dotyczących interwencji przyjęto, iż do analizy włączane będą badania dla CER stosowanego zarówno zgodnie z dawkowaniem wskazanym w zaktualizowanej wersji *ChPL Zykadia*®, jak również badania w których CER podawano zgodnie z zapisami przedstawionymi w wersji *ChPL Zykadia*® aktualnej na dzień złożenia wniosku

¹⁵ Według wytycznych *PUO 2013* zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	w Analizie problemu decyzyjnego.	
	Dowolny w przypadku badań randomizowanych. Komentarz: Jeśli konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. w przypadku nieodnalezienia żadnego badania bezpośrednio porównującego CER z refundowanym komparatorem.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ jakość życia; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Nie zgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie. Komentarz: pojedyncze grupy z badań z grupą kontrolną nie były uwzględniane.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena <u>bezpieczeństwa</u> analizowanej interwencji ¹⁶), w tym przedłużenia badań włączonych do analizy.	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje <u>pełnotekstowe</u> .	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strony EMA i FDA oraz rejestry		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Nie zgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	Nie zgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

¹⁶ w tym etapie nie włączano badań jednoramiennych dla komparatorów

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 948 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 47 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 721 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 wpis;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 wpisy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz po uwzględnieniu materiałów otrzymanych od Zamawiającego, ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji.

Włączono jedno badanie randomizowane porównujące CER vs PEM¹⁷ + CIS/KAR¹⁸ (badanie ASCEND-4). Materiały do opracowania wyników tego badania zaczerpnięto z: publikacji głównej *Soria 2017* [38] wraz z załącznikiem oraz erratą do tej publikacji [46], dokumentu *AR 2017*¹⁹ [39], dokumentu *HPI 2017*²⁰ [43] oraz *ChPL Zykadia*[®] [38].

¹⁷ PEM – pemetreksed;

¹⁸ CIS – cisplatyna; KAR – karboplatyna;

¹⁹ AR, ang. *assessment report* – raport oceniający;

Chorzy zakwalifikowani do przyjmowania chemioterapii mieli możliwość zmiany leczenia na CER. Ocena bezpieczeństwa w grupie tych chorych została przedstawiona w przedłużeniu badania ASCEND-4. Dane dla chorych, którzy zmienili leczenie nie były konfrontowane przez autorów publikacji z równoległą grupą kontrolną, przedstawiono je więc wraz z uzupełniającą oceną bezpieczeństwa leku.

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Ponadto, uwzględniono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ ChPL Zykadia®;
- ⊗ lista dodatkowo monitorowanych produktów leczniczych wydana przez EMA w 2017 r. [44];
- ⊗ HPI 2017;
- ⊗ RMP 2015²¹ [42];
- ⊗ AR 2017;
- ⊗ CHMP 2017²² [40];
- ⊗ EPAR 2017²³ [41].

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 rekordy opisujące badania kliniczne (trwające), w tym 2 nadal rekrutujące chorych oraz 1 w fazie po zakończonej rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej oraz w rejestrach wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (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 7.7.

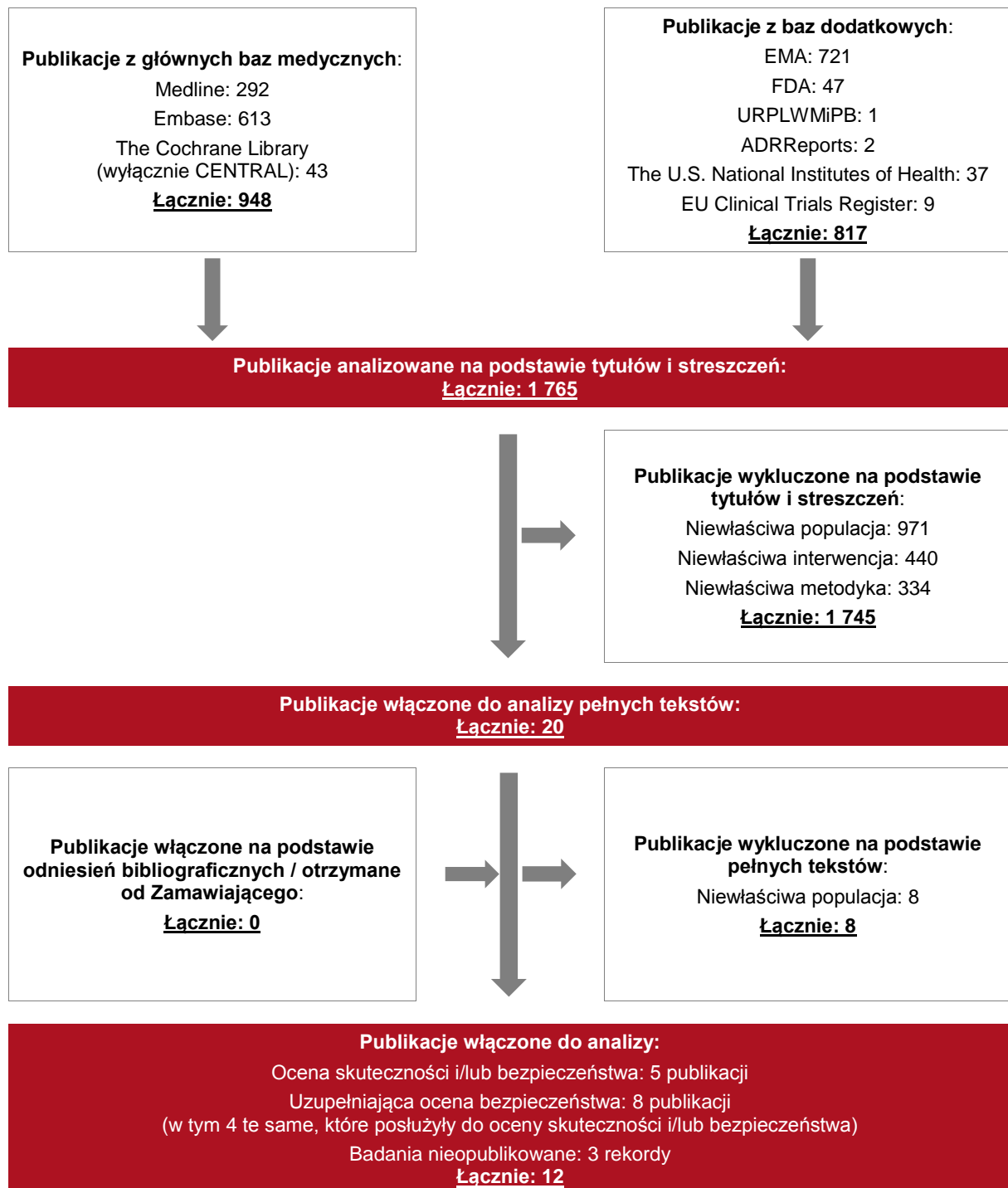
²⁰ HPI, ang. *highlights of prescribing information* – dokument wydawany przed FDA zawierający informację o leku;

²¹ RMP, ang. *risk management plan* – plan zarządzania ryzykiem;

²² CHMP, ang. *Committee for medicinal products for human use* – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi;

²³ EPAR, ang. *European public assessment report* – Europejskie Publicznie Sprawozdanie Oceniające

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego

W ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono 1 badanie porównujące badaną interwencję względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną/karboplatiną – spełniono zatem minimalne wymagania, gdyż zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696), w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Jedynie w charakterze analizy dodatkowej w raporcie przeprowadzono kolejny etap przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych dla populacji docelowej, umożliwiających porównanie ocenianej interwencji względem kryzotyribu (technologia zalecana w I linii w leczeniu chorych na NDRP z mutacją w genie ALK, ale obecnie nierefundowana w Polsce – komparator dodatkowy, nie wymagany treścią *Rozporządzenia MZ*).

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (NDRP), komparatora (kryzotyrib), wspólnej referencji (ograniczonej jednak tylko do haseł dotyczących PEM, aby zwiększyć czułość wyszukiwania) oraz metodyki (badania randomizowane – ponieważ w II etapie odnaleziono badanie RCT (ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne), a celem niniejszego etapu było odnalezienie badań umożliwiających przeprowadzenie porównania jak najwyższej jakości). Zapytania odnoszące się do metodyki badań zastosowano jedynie w bazach Medline i Embase, ponieważ w bazie The Cochrane Library znajdują się publikacje pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania.

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.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań randomizowanych, pozwalających na porównanie pośrednio skuteczności i bezpieczeństwa CER z KRYZ.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.1.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. Komentarz: włączano publikacje, w których przedstawione wyniki dotyczyły grupy chorych, z których co najmniej połowę stanowiła populacja docelowa.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.
Interwencja (wspólna referencja)	<u>Pemetreksed + cisplatyna</u> Komentarz: schemat podawania i dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	<u>Kryzotynib</u> w postaci kapsułek twardych w dawce 500 mg przyjmowany doustnie 2 razy na dobę – po 250 mg (zgodnie z ChPL Xalkori®).	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniu włączonym w II etapie przeglądu.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania randomizowane (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania pogładowe, opisy przypadków, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie.
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje <u>pełnotekstowe</u> .	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.5.3. Badania włączone

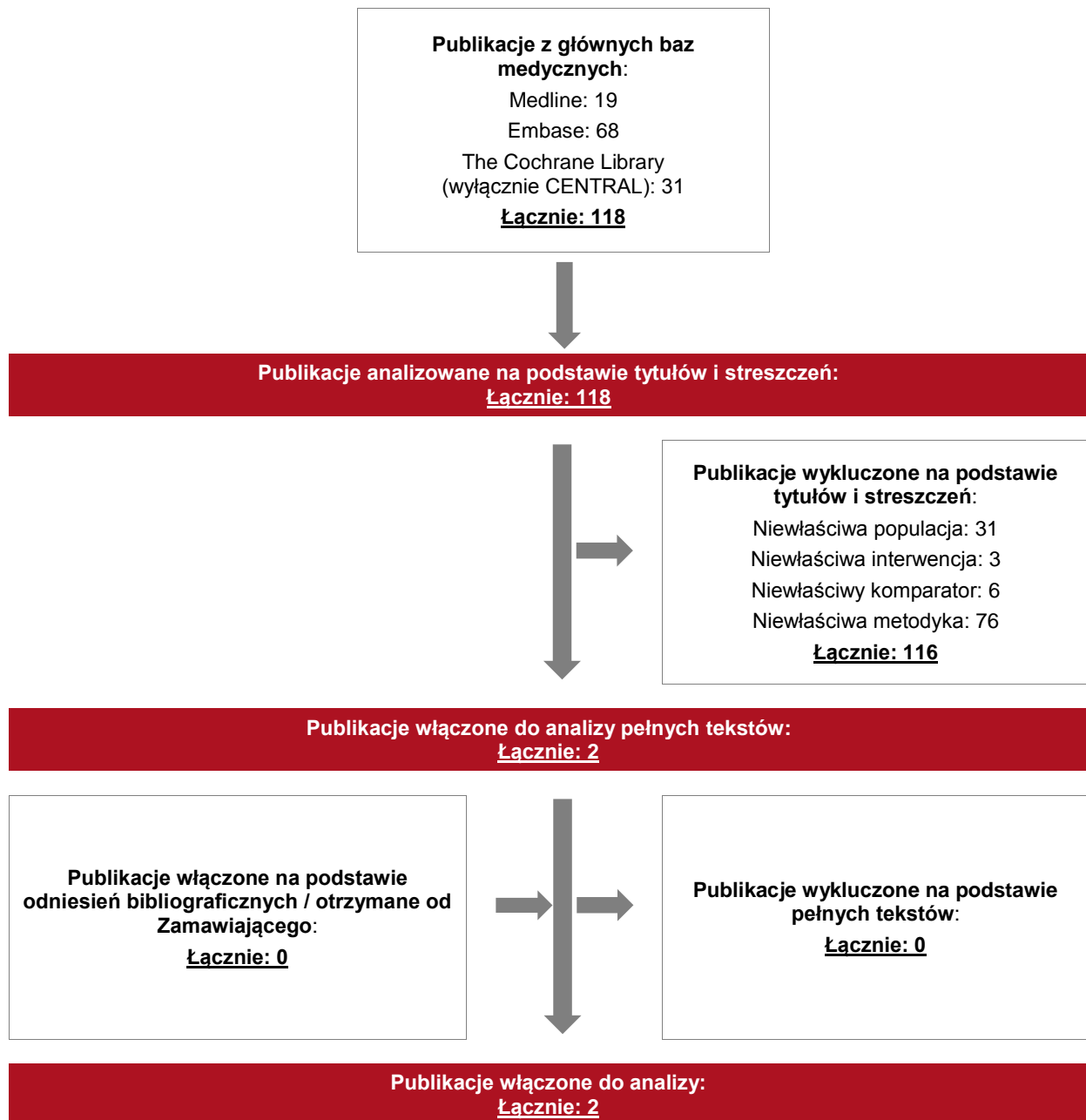
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 118 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje.

Włączono jedno badanie randomizowane porównujące KRYZ vs PEM + CIS/KAR (badanie *PROFILE 1014*, przedstawione w publikacjach *Solomon 2014* oraz *Solomon 2016* wraz z załącznikami).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [26]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 64 i Tabela 65).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [12], w załączniku 7.8 przedstawiono wzór tej skali (Tabela 66).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [11]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 68).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [8] (Tabela 67 w załączniku 7.8).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (*Costa 2018, Liu 2018, Pellegrino 2018, Zhu 2017, McGahan 2017, Mello 2016* oraz *Cooper 2014*) spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Przeglądy *Costa 2018, Liu 2018, Zhu 2017* i *McGahan 2017* spełniają 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook, natomiast zarówno w przeglądzie *Pellegrino 2018, Mello 2016*, jak i *Cooper 2014* jeden punkt odjęto za brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, więc przeglądy te spełniają 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Oceniono zatem, iż wszystkie przeglądy zostały wykonane w sposób systematyczny.

Jakość przeglądów oceniono w skali AMSTAR 2. Wszystkie oceniono jako przeglądy o bardzo niskiej jakości.

Przeglądy zostały również ocenione zgodnie z klasyfikacją AOTMiT. Ze względu na przeprowadzoną metaanalizę, przegląd *Costa 2018*, *Liu 2018* i *Zhu 2017* zostały zaklasyfikowane jako przeglądy systematyczne kategorii IA. Pozostałe przeglądy zaklasyfikowano jako przeglądy systematyczne kategorii IB, ponieważ ich autorzy nie przeprowadzili metaanalizy.

Celem przeglądu *Costa 2018* była aktualizacja danych dotyczących profilu bezpieczeństwa inhibitorów ALK u chorych na NDRP.

Przegląd *Liu 2018* miał zaś na celu ocenę częstości występowania i ryzyka rozwoju zaburzeń wątroby u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.

Celem przeglądu *Pellegrino 2018* była ocena częstości występowania i ryzyka rozwoju zdarzeń niepożądanych dotyczących płuc u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.

Celem przeglądu *Zhu 2017* było wykonanie metaanalizy danych dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów ALK (kryzotynib, certynib i alektynib) stosowanych w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz porównanie ich profilu bezpieczeństwa.

Przegląd *McGahan 2017* wykonano natomiast w celu scharakteryzowania ocenianej technologii, opisanie problemu zdrowotnego oraz dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa certynibu w I linii leczenia chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca.

Przegląd i podsumowanie najnowszych terapii dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami genów *EGFR* i *ELM4-ALK* oraz odszukanie najważniejszych badań i obiecujących patentów to cel przeglądu *Mello 2016*.

Z kolei celem przeglądu *Cooper 2014* było przedstawienie danych dotyczących zastosowania certynibu w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Do przeglądu *Costa 2018* włączono 15 badań, w tym 5 badań dla CER (*ASCEND-1*, *ASCEND-2*, *ASCEND-5*, *Lim 2017* i *ASCEND-4*). W publikacji *Liu 2018* w wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 10 badań klinicznych, w tym 3 badania dla CER (*ASCEND-1* i *ASCEND-4*). W badaniu *Pellegrino 2018* włączono zaś 53 badania kliniczne, w tym 8 badań dla CER (*ASCEND-1*, *Adam 2015*, *ASCEND-8*, *ASCEND-5*, *ASCEND-3* i *ASCEND-4*). W przypadku wymienionych przeglądów kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie *ASCEND-4*.

Do przeglądu *Zhu 2017* włączono 17 badań opublikowanych między rokiem 2011 a 2016, w tym 10 badań na populacji chorych stosujących kryzotynib, 5 badań na populacji chorych stosujących certynib i 2 badania dotyczące alektynibu. Jedynie badanie *PROFILE 1014* (NCT01154140) spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy. Warto zauważyć, że badanie *ASCEND-4* (NCT01828099) zostało opisane w przeglądzie, ale nie uwzględniono go, mimo że spełnia ono kryterium włączenia, najprawdopodobniej ze względu na to, że nie zostało ono jeszcze zakończone.

W wyniku przeglądu systematycznego literatury, do przeglądu *McGahan 2017* włączono trzy badania (*ASCEND-4*, *ASCEND-1* i *ASCEND-3*), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie *ASCEND-4*.

Do przeglądu *Mello 2016* włączono łącznie 20 badań i 5 patentów, spośród których jedynie badania *ASCEND-4* (NCT01828099) i *PROFILE 1014* (NCT01154140) spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Do przeglądu systematycznego *Cooper 2014* z kolei, włączono (nie uwzględniając badań dotyczących jedynie farmakokinetyki i farmakodynamiki) trzy badania eksperymentalne – *ASCEND-1* wraz z przedłużeniem (badanie zakończone) oraz NCT01828112 i NCT01828099 (nadal trwające badania). Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie o numerze identyfikacyjnym NCT01828099 (*ASCEND-4*).

W przeglądzie *Costa 2018* wskazano, iż wszystkie 4 rozpatrywane w przeglądzie inhibitory ALK wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. U chorych stosujących CER odnotowano wysoką częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki, przy czym częstość występowania zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia była niewielka. Wyniki badania *ASCEND-8* wskazują, iż stosowanie CER w niższych dawkach (450 mg) na czczo może być związane ze zmniejszeniem częstości występowania u chorych nudności, wymiotów i biegunki.

Autorzy przeglądu *Liu 2018* wskazują, iż zastosowanie inhibitorów ALK istotnie statystycznie zwiększa ryzyko rozwoju hepatotoksyczności. Częstość występowania wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej u chorych stosujących CER była większa niż w przypadku alektynibu i kryzotynibu. U chorych stosujących inhibitory ALK należy właściwie monitorować stężenie transaminaz. Należy też przeprowadzić więcej badań klinicznych mających na celu ocenę potencjalnych czynników ryzyka rozwoju hepatotoksyczności u chorych stosujących inhibitory ALK.

Wyniki przeglądu *Pellegrino 2018* wskazują, iż u chorych stosujących kryzotynib częściej może rozwijać się toksyczność w obrębie płuc (biorąc pod uwagę bezwzględne częstości występowania zdarzeń niepożądanych). Niemniej jednak, kryzotynib w analizowanych badaniach był stosowany najczęściej. Biorąc pod uwagę mniejszą ekspozycję na CER w analizowanych badaniach klinicznych, należy przyjąć, iż CER ma nieznacznie mniejszy toksyczny wpływ na płuca niż kryzotynib, alektynib i brigatinib. Stopień nasilenia odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie wydaje się różnić między rozpatrywanymi inhibitorami.

Autorzy przeglądu *Zhu 2017* wnioskują, iż inhibitory ALK są bezpieczne w leczeniu chorych na ALK-dodatniego raka niedrobnokomórkowego płuca. Ogólny profil bezpieczeństwa certynibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca pozostaje zgodny z profilem bezpieczeństwa certynibu stosowanego w dalszych liniach leczenia chorych na ALK-dodatniego NDRP, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii.

Autorka przeglądu *McGahan 2017* wnioskuje, że certynib przyczynia się do wydłużenia PFS (ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby) i DOR (ang. *duration of response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie) u wcześniej nieleczonych chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca względem chemioterapii związkami platyny, bez względu na obecność lub brak przerzutów do mózgu na początku badania. Leczenie certynibem podnosi również ogólną jakość życia (QoL, ang. *quality of life*) i wydłuża czas do pogorszenia specyficznych dla raka objawów w porównaniu do chemioterapii. Zostało podkreślone, że standardem leczenia chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca jest kryzotynib, natomiast komparatorem w badaniu *ASCEND-4* jest chemioterapia. Ponadto, nie jest jasne, czy wydłużenie PFS ma w rzeczywistości wpływ na istotną zmianę OS. Jednak nawet mimo braku badań bezpośrednio porównujących certynib i kryzotynib czy braku korzyści w odniesieniu do OS

(ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego), onkolodzy mogą zastosować certynib w pierwszej linii terapii u chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego, zaawansowanego raka płuca, skoro ma większą aktywność w porównaniu do innych leków, nawet jeśli jest gorzej tolerowany.

W przeglądzie *Mello 2016* zauważono, że obecnie, chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca mają dostęp do najnowszych opcji terapeutycznych, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR²⁴ (erlotynib, gefitynib, ozymertynib) czy inhibitory ALK (kryzotynib, certynib, alektynib). Najważniejsze jest indywidualne podejście do terapii każdego chorego, na co pozwoli zrozumienie molekularnego podłoża choroby. Rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów spośród wszystkich chorób nowotworowych na całym świecie. Obecnie, w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca nastąpił szczególny postęp, jednak nadal choroba ta charakteryzuje się złym rokowaniem. Mimo faktu, że większość danych przytoczonych w tym przeglądzie dotyczy wydłużenia PFS i wskaźnika odpowiedzi na leczenie, brakuje danych dotyczących istotności statystycznej w OS, który uznaje się powszechnie za standardowy punkt końcowy wskazujący na korzyść kliniczną danej terapii.

W przeglądzie *Cooper 2014* podano, że certynib jest 20 razy silniejszy niż kryzotynib i wydaje się być skuteczną terapią w leczeniu chorych, u których leczenie kryzotynibem nie powiodło się jak i chorych nie stosujących wcześniej kryzotynibu. Może być dobrą alternatywą

w przypadku chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, jednak niezbędne są dalsze badania dostarczające danych na temat długotrwałego stosowania certynibu. Autorzy nie sformułowali wniosków na temat badań wciąż trwających (w tym *ASCEND-4*).

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.4, a szczegółową ocenę jakości tych przeglądów przedstawiono w załączniku 7.5.

²⁴ EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor* – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu

3.8. Włączone badania pierwotne

W II etapie wyszukiwania odnaleziono badanie pozwalające na wykonanie porównania z jednym ze wskazanych komparatorów (*ASCEND-4*). Z kolei w III etapie wyszukiwania odnaleziono badanie dla drugiego komparatora (badanie *PROFILE 1014*), na podstawie którego możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego z wynikami z badania *ASCEND-4*.

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Porównanie bezpośrednie – CER vs CHEM

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane, otwarte - *ASCEND-4* (główna publikacja *Soria 2017*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo CER z CHEM (PEM + CIS/KAR). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badania oceniono za pomocą skali Jadad na 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (trzy punkty odjęto ze względu na to, że badanie opisano jako otwarte oraz brak szczegółowego opisu metody randomizacji).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *ASCEND-4* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*).

W badaniu tym uczestniczyli dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. Ogółem 376 chorych wzięło udział w badaniu. W wyniku randomizacji do grupy stosującej CER przydzielonych zostało 189 chorych, natomiast do grupy CHEM – 187 chorych, z czego 87 chorych leczono PEM + CIS, a 88 PEM + KAR.

Interwencję badaną stanowił CER podawany na czczo p.o. w dawce 750 mg/dobę w 21-dniowych cyklach. Interwencję kontrolną stanowiła chemioterapia podawana i.v. W ramieniu komparatora badanie zostało podzielone na dwie fazy:

- ⊗ faza indukcyjna: PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR – AUC²⁵ 5-6 mg/ml/min. Chemioterapia podawana i.v. w czterech 21-dniowych cyklach w 1. dniu każdego cyklu;
- ⊗ faza podtrzymująca: PEM w dawce 500 mg/m² podawany w cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu.

Chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 400-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując przez cały czas trwania terapii i 21 dni po jej zakończeniu. Powinni oni przyjmować także witaminę B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując suplementację co 3 cykle. Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania PEM oraz dzień p.o. Podczas stosowania związków platyny zalecane jest standardowe postępowanie: nawadnianie i leki przeciwwymiotne, zgodnie z lokalną praktyką.

Leczenie w obydwu grupach prowadzono do momentu:

- ⊗ doświadczenia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 w opinii zaślepionej niezależnej komisji;
- ⊗ zgonu;
- ⊗ wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, która uniemożliwia dalsze leczenie;
- ⊗ ciąży;
- ⊗ rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej;
- ⊗ przerwania leczenia wg uznania chorego lub badacza;
- ⊗ utraty z okresu obserwacji;
- ⊗ zakończenia badania przez Sponsora.

Spośród wyżej wymienionych przyczyn zakończenia leczenia, największy udział mają progresja choroby lub zgon, a więc przedstawione w publikacji mediany PFS odzwierciedlają w przybliżeniu okres leczenia zaplanowanymi terapiami. Oznacza to, że w przypadku większości punktów końcowych, uzyskane wyniki przedstawione są dla znacznie różniących się okresów obserwacji. **W dalszej części analizy skuteczności, dla uproszczenia za okres obserwacji w grupie badanej i kontrolnej przyjęto mediany PFS osiągnięte w każdej**

²⁵ AUC, ang. *area under the curve* – pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu

z grup. Z kolei w analizie bezpieczeństwa podano okres leczenia wydłużony o 30 dni dodatkowej obserwacji.

Badanie *ASCEND-4* jest badaniem międzynarodowym i wielośrodkowym, a jego sponsorem była firma Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Porównanie pośrednie – CER vs KRYZ

W celu przedstawienia wyników dodatkowego porównania opiniowanej interwencji i KRYZ, do analizy włączono randomizowane, otwarte badanie *PROFILE 1014* (główna publikacja *Solomon 2014*) porównujące KRYZ względem CHEM. Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 2 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (trzy punkty odjęto ze względu na to, że badanie opisano jako otwarte oraz brak szczegółowego opisu metody randomizacji).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *PROFILE 1014* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*).

W badaniu tym uczestniczyli dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca.

W badaniu *PROFILE 1014* uczestniczyło ogółem 343 chorych. W wyniku randomizacji do grupy stosującej KRYZ przydzielonych zostało 172 chorych, natomiast do grupy CHEM – 171 chorych. Ostatecznie leczenie otrzymało odpowiednio 171 i 169 chorych, z czego 91 chorych leczono PEM + CIS, a 78 PEM + KAR.

Interwencję badaną stanowił KRYZ podawany p.o. w dawce 250 mg 2 razy dziennie. Interwencję kontrolną stanowiła chemioterapia podawana i.v. (PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR – AUC 5-6 mg/ml/min) co 3 tygodnie w maksymalnie 6. cyklach.

Chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 350-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką KRYZ, kontynuując przez cały czas trwania terapii i 3 tygodnie po jej zakończeniu. Chorzy powinni przyjmować także witaminę B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką KRYZ, kontynuując suplementację co 9 tygodni. Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania KRYZ oraz dzień p.o.

W badaniu tym leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia:

- ⊗ progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1.;
- ⊗ zgonu;
- ⊗ wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych;
- ⊗ wycofania zgody na udział chorego w badaniu.

Podobnie jak w przypadku badania *ASCEND-4* z powyższych przyczyn zakończenia leczenia, największy udział mają progresja choroby lub zgon, a więc przedstawione w publikacji mediany PFS odzwierciedlają w przybliżeniu okres leczenia zaplanowanymi terapiami.

W przypadku większości punktów końcowych, uzyskane wyniki przedstawione są więc dla znacznie różniących się okresów obserwacji. **W dalszej części analizy skuteczności, dla uproszczenia za okres obserwacji w grupie badanej i kontrolnej przyjęto mediany PFS osiągnięte w każdej z grup. Z kolei w analizie bezpieczeństwa podano okres leczenia wydłużony o 28 dni dodatkowej obserwacji.**

Sponsorem tego wieloośrodkowego, międzynarodowego badania była firma Pfizer.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.5).

Tabela 4.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
ASCEND-4	RCT, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 2/5 (badanie otwarte, brak szczegółowego opisu metody randomizacji)	Okolo 32,1 miesiący, w tym 12-tygodniowa faza indukcyjna.	Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca.	<p><u>Populacja ogółem:</u> N=376</p> <p><u>CER:</u> N=189</p> <p><u>CHEM:</u> N=187, w tym:</p> <p><u>PEM + CIS:</u> N=87</p> <p><u>PEM + KAR:</u> N=88</p>	<p>Interwencja badana: CER podawany na czczo p.o. w dawce 750 mg/dobę w 21-dniowych cyklach.</p>	<p>Interwencja kontrolna: chemioterapia podawana i.v. Badanie zostało podzielone na dwie fazy:</p> <p>⊛ <u>Faza indukcyjna:</u> PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR – AUC 5-6 mg/ml/min. Chemioterapia podawana i.v. w 4 cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu;</p> <p>⊛ <u>Faza podtrzymująca:</u> PEM w dawce 500 mg/m² podawany w cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu.</p>
						<p>Premedykacja: chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 400-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując przez cały czas trwania terapii i 21 dni po jej zakończeniu. Chorzy powinni przyjmować także witaminę</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
						<p>B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując suplementację co 3 cykle.</p> <p>Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania PEM oraz dzień po.</p> <p>Leczenie dodatkowe: podczas stosowania związków platyny zalecane jest standardowe postępowanie: nawadnianie i leki przeciwwymiotne, zgodnie z lokalną praktyką.</p>	
PFOFILE 1014	<p>RTC, otwarte wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>Skala Jadad: 2/5 (badanie otwarte, brak szczegółowego opisu metody randomizacji)</p>	<p>Okolo 32 miesiące</p>	<p>Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca.</p>	<p><u>Populacja ogółem:</u> N=343</p> <p><u>KRYZ:</u> N=172</p> <p><u>CHEM:</u> N=171, w tym:</p> <p><u>PEM + CIS:</u> N=91</p> <p><u>PEM + KAR:</u> N=78</p>	<p>Interwencja badana: KRYZ podawany p.o. w dawce 250 mg 2 razy dziennie.</p>	<p>Interwencja kontrolna: chemioterapia podawana i.v. (PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR – AUC 5-6 mg/ml/min) co 3 tygodnie w maksymalnie 6. cyklach.</p> <p>Premedykacja:</p> <p>Chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 350-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką KRYZ, kontynuując przez cały czas trwania terapii i 3 tygodnie po jej zakończeniu.</p> <p>Chorzy powinni przyjmować także witaminę B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką KRYZ, kontynuując suplementację co 9 tygodni.</p> <p>Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania KRYZ oraz dzień po.</p>

3.8.2. Punkty końcowe

W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe spełniające kryteria włączenia, czyli wszystkie przedstawione w badaniu ASCEND-4 oraz wszystkie wspólne pomiędzy badaniami ASCEND-4 i PROFILE 1014.

W badaniach oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊗ przeżycie całkowite;
- ⊗ odpowiedź na leczenie, w tym:
 - ⊗ ICBR, ang. *intracranial benefit rate* – wskaźnik korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki;
 - ⊗ DCR, ang. *disease control rate* – wskaźnik kontroli choroby;
 - ⊗ IDCR, ang. *intracranial disease control rate* – wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki;
 - ⊗ ORR, ang. *overall response rate* – całkowity odsetek odpowiedzi;
 - ⊗ OIRR, ang. *overall intracranial response rate* – całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki;
 - ⊗ CR, ang. *complete response* – odpowiedź całkowita;
 - ⊗ ICR, ang. *intracranial complete response* – odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki;
 - ⊗ PR, ang. *partial response* – odpowiedź częściowa;
 - ⊗ IPR, ang. *intracranial partial response* – odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki;
 - ⊗ SDi, ang. *stable disease* – stabilizacja choroby;
 - ⊗ ISDi, ang. *intracranial stable disease* – stabilizacja choroby odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki;
 - ⊗ PD, ang. *progressive disease* – progresja choroby;
 - ⊗ IPD, ang. *intracranial progressive disease* – progresja choroby – ocena w obrębie czaszki;
 - ⊗ odpowiedź nieznaną;
 - ⊗ najlepsza zmiana względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian;
 - ⊗ TTR, ang. *time to treatment response* – czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie;

- ⊗ DOR, ang. *duration of response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ DOIR, ang. *duration of intracranial response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki;
- ⊗ jakość życia:
 - ⊗ kwestionariusz EORCT²⁶ QLQ-C30;
 - ⊗ kwestionariusz EORCT QLQ-LC13;
 - ⊗ kwestionariusz LCSS²⁷;
 - ⊗ kwestionariusz EQ-5D-5L;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT²⁸ poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Założenie oparto na danych z populacji chorych na wczesne stadium raka gruczołu krokowego, w których podano,

iż $NNT > 20$ świadczy o małej sile interwencji, przyjęto jednak konserwatywnie, że w zaawansowanym stadium raka płuca zasadne będzie założenie, iż wartość niższa może świadczyć już o małej sile interwencji. W związku z powyższym jako punkt odniesienia przyjęto wartość 10 [13, 14]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Wszystkie estymacje dla wyników typu „czas do wystąpienia zdarzenia” wykonano metodą Kaplan-Meier.

Zarówno w badaniu *ASCEND-4*, jak i *PROFILE 1014*, za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano PFS. W obydwu badaniach według autorów publikacji wyniki dla tego punktu końcowego były dojrzałe i pozwalały na wiarygodną ocenę skuteczności zastosowanych terapii.

²⁶ ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka

²⁷ ang. *The Lung Cancer Symptom Scale* – kwestionariusz służący do oceny objawów charakterystycznych dla raka płuca

²⁸ ang. *number 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

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 5) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 6).

Tabela 5.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	ASCEND-4	PROFILE 1014
Skuteczność		
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 i 27 mies. Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 18 mies.
Przeżycie całkowite (OS)	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 24 mies. Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 12 i 18 mies. Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
ICBR	Częstość występowania zdarzeń oceniano w czasie ≥ 12 tyg. i ≥ 24 tyg.	Nie oceniano
DCR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Nie oceniano
IDCR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 12 i 24 tyg.
ORR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) oraz w czasie 12 tyg. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 15, 18 i 21 mies.	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).

Punkt końcowy	ASCEND-4	PROFILE 1014
OIRR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	
CR i ICR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
PR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
IPR		Nie oceniano
SDi	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
ISDi		Nie oceniano
PD i IPD	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Odpowiedź nieznana	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Najlepsza zmiana względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Nie oceniano

Punkt końcowy	ASCEND-4	PROFILE 1014
TTR	Mediany zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Mediany zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia (nie określono punktu czasowego)
DOR	Mediany zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Mediany zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
DOIR		Nie oceniano
Jakość życia (kwestionariusz EORCT QLQ-C30)	Różnicę średnich zmian względem wartości początkowych oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Średnią zmianę względem wartości początkowych (bez miar rozrzutu) oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Jakość życia (kwestionariusz EORCT QLQ-LC13)	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 18 mies. Różnicę średnich zmian względem wartości początkowych do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Średnią zmianę względem wartości początkowych (bez miar rozrzutu) oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (10,9 i 7,0 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Jakość życia (kwestionariusz LCSS)	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 24 mies.	Nie oceniano
Jakość życia (kwestionariusz EQ-5D-5L)	Różnicę średnich zmian względem wartości początkowych do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).	Nie oceniano

Punkt końcowy	ASCEND-4	PROFILE 1014
Bezpieczeństwo		
Profil bezpieczeństwa	<p>Oceniano częstość występowania zdarzeń – czas leczenia w grupie CER to 66,4 tyg. + 30 dni, a w grupie CHEM – 26,9 tyg. + 30 dni.</p> <p>Częstość występowania zdarzeń oceniono także dla grupy, która zmieniła leczenie z CHEM na CER.</p>	<p>Oceniano częstość występowania zdarzeń – czas leczenia w grupie KRYZ to 47,2 tyg. + 28 dni, a w grupie CHEM –17,8 tyg. + 28 dni</p>

Tabela 6.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań ASCEND-4 oraz PROFILE 1014

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	ASCEND-4	<p>Analizę PFS wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz na podstawie oceny badaczy (drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS ang. <i>progression-free survival</i>) definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej, radiologicznie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi pierwsze).</p> <p>Na ocenę PFS nie wpływa stosowane niekontrolowane leczenie po progresji choroby, <i>cross-over</i>, czyli zmiana interwencji w trakcie badania (CHEM -> CER).</p> <p>Progresja choroby była określana przy pomocy RECIST 1.1., czyli narzędzia umożliwiającego monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego. Kryteria te uwzględniają zmiany mierzalne oraz niemierzalne, w różnych kategoriach odpowiedzi [24].</p> <p>Chorzy, u których występowały jedynie zmiany niemierzalne nie byli uwzględniani w ocenie.</p> <p>Badaniami wykonywanymi w celu radiologicznego potwierdzenia progresji były: CT (ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa) lub MRI (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) klatki piersiowej i jamy brzusznej, CT lub MRI mózgu, MRI całego układu kostnego oraz w przypadku, jeśli istniały wskazania wykonywano CT lub MRI narządów z przerzutami np.: szyja czy miednica. Dodatkowo wykonywano CT, MRI lub zdjęcie rentgenowskie określonej partii układu kostnego, gdy nie można było ocenić ich na podstawie</p>	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, im większe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu oraz im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.	<p>PFS jest punktem końcowym odnoszącym się do przebiegu / nasilenia choroby (ang. <i>morbidity</i>), a zatem jest klinicznie istotnym punktem końcowym [1].</p> <p>Według autorów badań, PFS ma ogromne znaczenie w ocenie korzyści terapeutycznej w populacji docelowej.</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami w przypadku badań w których PFS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy, minimalna istotna klinicznie zmiana PFS wynosi konserwatywnie 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [20].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla PFS populacji</p>
	PROFILE 1014	<p>Chorzy, u których występowały jedynie zmiany niemierzalne nie byli uwzględniani w ocenie.</p> <p>Badaniami wykonywanymi w celu radiologicznego potwierdzenia progresji były: CT (ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa) lub MRI (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) klatki piersiowej i jamy brzusznej, CT lub MRI mózgu, MRI całego układu kostnego oraz w przypadku, jeśli istniały wskazania wykonywano CT lub MRI narządów z przerzutami np.: szyja czy miednica. Dodatkowo wykonywano CT, MRI lub zdjęcie rentgenowskie określonej partii układu kostnego, gdy nie można było ocenić ich na podstawie</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		skanu całego ciała oraz fotografie w przypadku przerzutów do skóry.		docelowej. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami.
Przeżycie całkowite (OS)	ASCEND-4	Drugorzędowy punkt końcowy. Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>) definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, im większe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz im mniejsza częstość występowania zgonów, tym skuteczniejsze leczenie.	OS jest uznany za punkt istotny klinicznie [23]. U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości HR około 0,75 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [20]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami.
	PROFILE 1014			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź na leczenie	ICBR	ASCEND-4	<p>Drugorzędowy punkt końcowy. Wskaźnik korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki (ICBR, ang. <i>intracranial benefit rate</i>) definiowano jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (CR lub PR) lub stabilizacją choroby (SD, nie-CR / nie-PD), która trwa minimalny czas, ustalony na podstawie RECIST 1.1 przez neuroradiologa IRC. Jest to punkt końcowy uwzględniający czas trwania stabilizacji choroby.</p> <p>Obliczano go u chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu (BM, ang. <i>brain metastases</i>) na początku badania oraz oddzielnie u chorych z mierzalnymi lub niemierzalnymi BM na początku badania.</p> <p>W badaniu ASCEND-4 ocenę wskaźnika korzyści klinicznych – ocena w obrębia czaszki zrealizowano <i>post hoc</i>. Nie został on zdefiniowany jako punkt końcowy przed rozpoczęciem badania. Oceniany jedynie przez IRC (wg kryteriów RECIST 1.1).</p>	Im większa częstość ICBR, tym skuteczniejsze leczenie.	ICBR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	DCR	ASCEND-4	<p>Analizę DCR wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz na podstawie oceny badaczy.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy. Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>disease control rate</i>) definiowano jako odsetek chorych z najlepszą całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby.</p>	Im większa częstość DCR, tym skuteczniejsze leczenie.	DCR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	IDCR	ASCEND-4 PROFILE 1014	<p>Analizę IDCR wykonano jedynie na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1).</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy. Wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki (IDCR, ang. <i>intracranial disease control rate</i>) definiowano jako DCR dotyczący pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu (ang. <i>target lesion</i>), wtórnych oraz nowych przerzutów, jeśli do nich doszło, obliczany jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (CR, PR lub stabilizacją choroby, czyli:</p>	Im większa częstość IDCR, tym skuteczniejsze leczenie	IDCR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	ORR		nie-CR / nie-PD) ocenianą przez neuroradiologa IRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.		
		ASCEND-4	<p>Analizę ORR wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz na podstawie oceny badaczy.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. <i>overall response rate</i>) definiowano jako odsetek chorych z najlepszą całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie (CR + PR).</p>	Im większa częstość i im większe prawdopodobieństwo wystąpienia ORR, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>ORR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Odsetek uzyskania ORR wynoszący co najmniej 30%, uznaje się za istotną klinicznie zmianę w badaniach jednoramiennych w ocenie monoterapii w chorobach nowotworowych [22]. Można przypuszczać, że odsetek ten będzie podobny do odsetka uzyskiwanego w badaniach z grupą kontrolną w populacji docelowej.</p>
	PROFILE 1014				
	OIRR	ASCEND-4	<p>Analizę OIRR wykonano jedynie na podstawie oceny IRC (wg kryteriów RECIST 1.1).</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy. Całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki (OIRR, ang. <i>overall intracranial response rate</i>) definiowano jako ORR dotyczący pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu (ang. <i>target lesion</i>), wtórnych oraz nowych przerzutów, jeśli do nich doszło, obliczany jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (CR, PR) ocenianą przez neuroradiologa IRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.</p>	Im większa częstość OIRR, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>OIRR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>OIRR jest punktem końcowym analogicznym do ORR, zatem można uznać, że odsetek uzyskania ORR wynoszący co najmniej 30%, uznaje się za istotną klinicznie zmianę w badaniach jednoramiennych w ocenie monoterapii w chorobach nowotworowych [22].</p>
PROFILE 1014					

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	CR	ASCEND-4	Analizę CR wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz na podstawie oceny badaczy. Drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>complete response</i>) w badaniach onkologicznych definiuje się jako ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm lub normalizacja markerów nowotworowych (jeśli uwzględniane są przy ocenie) [24].	Im większa częstość CR, tym skuteczniejsze jest leczenie.	Można przypuszczać, że odsetek ten będzie podobny do odsetka uzyskiwanego w badaniach z grupą kontrolną w populacji docelowej. CR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. CR jest punktem końcowym wpływającym na ORR, zatem za istotną klinicznie zmianę można przyjąć taką, jaka została zdefiniowana w badaniach jednoramiennych w ocenie monoterapii w chorobach nowotworowych czyli co najmniej 30%.
		PROFILE 1014			
	ICR	ASCEND-4	Analizę ICR wykonano jedynie na podstawie oceny IRC (wg kryteriów RECIST 1.1). Drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki (ICR, ang. <i>intracranial complete response</i>) definiowano jako CR dotyczący pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu (ang. <i>target lesion</i>), wtórnych oraz nowych przerzutów, jeśli do nich doszło.	Im większa częstość ICR, tym skuteczniejsze jest leczenie.	ICR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. ICR jest punktem końcowym analogicznym do CR, zatem można uznać, że za istotną klinicznie zmianę można przyjąć taką, jak w badaniach jednoramiennych w ocenie monoterapii w chorobach nowotworowych, czyli co najmniej 30%.
		PROFILE 1014			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	PR	ASCEND-4	Analizę PR wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz na podstawie oceny badaczy. Drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>) w badaniach onkologicznych definiuje się jako zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o przynajmniej 30% w porównaniu z wartościami na początku badania [24].	Im większa częstość PR, tym skuteczniejsze jest leczenie.	PR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. PR jest punktem końcowym wpływającym na ORR, zatem za istotną klinicznie zmianę można przyjąć taką, jak w badaniach jednoramiennych w ocenie monoterapii w chorobach nowotworowych, czyli co najmniej 30%.
		PROFILE 1014			
	IPR	ASCEND-4	Analizę IPR wykonano jedynie na podstawie oceny IRC (wg kryteriów RECIST 1.1). Drugorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki (IPR, ang. <i>intracranial partial response</i>) definiowano jako PR dotyczącą pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu (ang. <i>target lesion</i>), wtórnych oraz nowych przerzutów, jeśli do nich doszło [24].	Im większa częstość IPR, tym skuteczniejsze jest leczenie.	IPR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. IPR jest punktem końcowym analogicznym do PR, zatem można uznać, że istotna klinicznie zmiana będzie taka sama jak w badaniach jednoramiennych w ocenie monoterapii w chorobach nowotworowych czyli co najmniej 30%.
		PROFILE 1014			
	SDi	ASCEND-4	Analizę SDi wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz na podstawie oceny badaczy. Drugorzędowy punkt końcowy. Stabilizacja choroby (SDi, ang. <i>stable disease</i>) w badaniach onkologicznych definiuje się jako zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR lub PD lub	Im większa częstość SDi, tym skuteczniejsze jest leczenie.	SDi wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
		PROFILE 1014			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	ISDi		obecność zmian niemierzalnych niespełniających kryteriów PR lub PD [24].		
		ASCEND-4	Analizę ISDi wykonano jedynie na podstawie oceny IRC (wg kryteriów RECIST 1.1). Drugorzędowy punkt końcowy. Stabilizacja choroby – ocena w obrębie czaszki (ISDi, ang. <i>intracranial stable disease</i>) w badaniach onkologicznych definiowana jest jako zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD w obrębie pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu (ang. <i>target lesion</i>), wtórnych oraz nowych przerzutów, jeśli do nich doszło [24].	Im większa częstość ISDi, tym skuteczniejsze jest leczenie.	ISDi wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	PD	ASCEND-4	Analizę PD wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1) i na podstawie oceny badaczy. Drugorzędowy punkt końcowy. Progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>) w badaniach onkologicznych definiowana jest jako zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany. Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych [24].	Im mniejsza częstość PD, tym skuteczniejsze jest leczenie.	PD wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
		PROFILE 1014			
	IPD	ASCEND-4	Analizę IPD wykonano jedynie na podstawie oceny IRC (wg kryteriów RECIST 1.1). Drugorzędowy punkt końcowy. Progresja choroby – ocena w obrębie czaszki (IPD, ang. <i>intracranial progressive disease</i>) w badaniach onkologicznych definiowana jest jako zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany w obrębie pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu (ang. <i>target lesion</i>), wtórnych oraz nowych przerzutów, jeśli do nich doszło [24].	Im mniejsza częstość IPD, tym skuteczniejsze jest leczenie.	IPD wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
PROFILE 1014					

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	TTR	ASCEND-4	Analizę czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz na podstawie oceny badaczy.	Im dłuższy czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	TTR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
		PROFILE 1014	Drugorzędowy punkt końcowy. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. <i>time to treatment response</i>) definiowano jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszej, całkowitej bądź częściowej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie.		
	DOR	ASCEND-4	Analizę czasu trwania odpowiedzi na leczenie wykonano na podstawie oceny niezależnej komisji (wg kryteriów RECIST 1.1) oraz na podstawie oceny badaczy.	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	DOR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
		PROFILE 1014	Drugorzędowy punkt końcowy. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>) definiowano jako czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu pierwszego, udokumentowanego pogorszenia (progresji choroby) lub zgonu z powodu nowotworu (NDRP).		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	DOIR	ASCEND-4	<p>Analizę DOIR wykonano jedynie na podstawie oceny IRC (wg kryteriów RECIST 1.1).</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki (DOIR, ang. <i>duration of intracranial response</i>) definiowano jako czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu pierwszego, udokumentowanego pogorszenia (progresji choroby ocenianej przez neuroradiologa IRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>	<p>Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>DOIR wpływa na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>
Jakość życia oceniana przez chorego	EORCT QLQ-C30 (w tym EORCT QLQ-LC13)	ASCEND-4	<p>Drugorzędowy punkt końcowy. Kwestionariusze EORTC-QLQC30 wersja 3.0 (ang. <i>The European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire</i>) oraz QLQ-LC13 wersja 1.0 – dedykowany chorym na raka płuca, użyte zostały w celu oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia, funkcjonowania, objawów choroby oraz działań niepożądanych leku. EORTC-QLQC30 zawiera 30 pytań w 9 domenach: 5 domen dotyczących ogólnego funkcjonowania (domena funkcjonowania fizycznego, domena odnosząca się do funkcjonowania w rolach społecznych, funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i społecznego), 3 domeny opisujące objawy chorobowe (męczliwość, ból oraz nudności i wymioty) oraz jedna domena opisująca ogólny stan zdrowia i jakość życia. Kwestionariusz ten uwzględnia również kilka pytań o pojedynczo wyszczególnione symptomy – spłycenie oddechu, bezsenność, łaknienie, zaparcia, biegunka</p>	<p>Im dłuższy czas do pogorszenia objawów, im wyższe prawdopodobieństwa niewystąpienia całkowitego pogorszenia objawów i im większa średnia zmiana (na plus w domenach dotyczących funkcjonowania i na minus w domenach dotyczących objawów), tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Wyniki kwestionariuszy PRO wpływają na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Kwestionariusz EORCT QLQ-LC13 jest wiarygodnym i zwalidowanym narzędziem często używanym w badaniach klinicznych z udziałem chorych na nowotwory płuca.</p> <p>Minimalną istotną klinicznie zmianą wyniku kwestionariusza QLQ-LC13 jest zmiana o ≥ 10 punktów względem wcześniej uzyskanych</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna wartości.
		PROFILE 1014	<p>czy wpływ choroby na ekonomiczny aspekt życia. Chory określa jedną z czterech ocen (1 – nigdy, 2 – czasami, 3 – rzadko, 4 – bardzo często) odpowiadając na następujące pytania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki? 2. Czy długi spacer męczy Pana/nią? 3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności? 4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia? 5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety? <p>Czy w ostatnim tygodniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności? 7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności? 8. Odczuwał/a Pan/i duszności? 9. Miał/a Pan/i bóle? 10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku? 11. Odczuwał/a Pan/i trudności ze snem? 12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie? 13. Odczuwał/a Pan/i brak łaknienia? 14. Odczuwał/a Pan/i nudności? 15. Wymiotował/a Pan/i? 16. Miewał/a Pan/i zaparcia? 17. Miewał/a Pan/i biegunkę? 18. Był/a Pan/i zmęczony/a? 19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach? 20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety, oglądaniu telewizji? 21. Czuł/a się Pan/i spięty/a? 22. Martwił/a się Pan/i? 23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a? 		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?</p> <p>25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?</p> <p>26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie rodzinne?</p> <p>27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu towarzyskim?</p> <p>28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?</p> <p>Następnie chory zakreśla cyfrę od 1 (bardzo zły) do 7 (doskonały):</p> <p>29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?</p> <p>30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu? [17].</p> <p>Kwestionariusz QLQ-LC13 jest dopełnieniem kwestionariusza QLQ-C30 oceniając objawy choroby oraz działania niepożądane stosowanej terapii. Moduł stosowany w ocenie chorych na raka płuca zawiera jedną skalę zawierającą wiele pytań odnoszącą się do bezdechu oraz 9 domen (z jednych pytań) odnoszących się do bólu, kaszlu, bólu jamy ustnej, problemów z przełykaniem, neuropatii obwodowej, łysienia, krwioplucia. Zawiera 13 dodatkowych pytań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jak często Pan/i kaszlał/a? 2. Czy podczas kaszlu wykrztusił/a Pan/i krew? 3. Czy występowała u Pana/i zadyszka w czasie odpoczynku? 4. Czy występowała u Pana/i zadyszka podczas chodzenia? 5. Czy występowała u Pana/i zadyszka podczas wchodzenia po schodach? 6. Czy występował u Pana/i ból jamy ustnej lub języka? 7. Czy występowały u Pana/i problemy z przełykaniem? 8. Czy występowało u Pana/i mrowienie w rękach lub stopach? 9. Czy wypadły Panu/i włosy? 		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>10. Czy występowały u Pana/i bóle w klatce piersiowej?</p> <p>11. Czy występowały u Pana/i bóle ramienia lub barku?</p> <p>12. Czy występowały u Pana/i bóle w innych częściach ciała? (jeśli tak, to gdzie?)</p> <p>13. Czy zażywał/a Pan/i jakiegokolwiek leki przeciwbólowe? (1 – Nie, 2 – Tak; jeśli tak, to na ile były one skuteczne w skali od 1 do 4?) [16].</p> <p>Czas do pogorszenia objawów (ból w klatce piersiowej, kaszel, spłylenie oddechu) definiuje się jako czas od randomizacji do pogorszenia się wyniku w odpowiedniej skali o >15 mm względem początku badania lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>W badaniu <i>ASCEND-4</i> przedstawiono jedynie wyniki dotyczące 15 pytań zawartych w kwestionariuszu EORTC-QLQC30 oraz 10 pytań w kwestionariuszu QLQ-LC13, natomiast w badaniu <i>PROFILE 1014</i> – odpowiednio 14 i 10 pytań.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	EQ-5D-5L	ASCEND-4	<p>Drugorzędowy punkt końcowy. Kwestionariusz EQ-5D-5L to standaryzowane narzędzie służące do oceny stanu zdrowia opracowane przez Grupę EuroQol przeznaczony do wykonywania prostych pomiarów wykorzystywanych w celach klinicznych i ekonomicznych. Zaprojektowany jest tak, aby mógł być wypełniany samodzielnie przez chorego w czasie kilku minut i załączone są do niego instrukcje dla chorego.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-5L składa się z dwóch części – opisowej i wizualnej skali analogowej (EQ VAS). Pierwsza część opisuje 5 domen (poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból / dyskomfort oraz niepokój / przygnębienie), a każdą z nich chory ocenia w skali od 1 do 5 (nie mam żadnych problemów, mam niewielkie problemy, mam umiarkowane problemy, mam poważne problemy, nie jest to dla mnie możliwe).</p> <p>Druga część to 10-centymetrowa wizualna skala analogowa, za pomocą której, chory ocenia swój ogólny stan zdrowia (0 mm – najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić; 100 mm – najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić).</p>	Większa średnia zmiana (na plus) oznacza lepszą jakość życia.	<p>Wyniki kwestionariuszy PRO wpływają na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>
	LCSS	ASCEND-4	<p>Drugorzędowy punkt końcowy. Kwestionariusz LCSS (ang. <i>The Lung Cancer Symptom Scale</i>) zawierający domeny oceniające ból, kaszel oraz spłylenie oddechu, uznaje się za najważniejsze składowe w kwestionariuszach PRO. Jako kolejne wymienia się ogólny stan zdrowia/QoL, domenę dotyczącą funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego kwestionariusza QLQ-C30, skalę oceniającą duszność kwestionariusza QLQ-LC13 oraz wynik EQ VAS.</p> <p>Kwestionariusz LCSS składa się z domen oceniających sprawność fizyczną oraz funkcjonowanie chorych na nowotwory płuc. Odnosi się do 24-godzinnego okresu i zawiera 9 domen: sześć oceniających główne objawy raka płuca (utrata łaknienia, męczliwość, kaszel, spłylenie oddechu, krwiotłucie, ból) oraz trzy domeny</p>	Im dłuższy czas do pogorszenia objawów i im wyższe prawdopodobieństwo niewystąpienia całkowitego pogorszenia objawów, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Wyniki kwestionariuszy PRO wpływają na PFS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Kwestionariusz LCSS jest wiarygodnym i zwalidowanym narzędziem często używanym w badaniach klinicznych chorych na nowotwory płuca.</p> <p>Minimalną istotną klinicznie różnicą jest zmiana wyniku kwestionariusza LCSS (komponenta bólowa,</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			związane z ogólnymi utrudnieniami związanymi z objawami choroby, sprawnością ruchową oraz ogólną jakością życia. Zastosowano w nim wizualną skalę analogową (gdzie 0 mm odpowiada najlepszemu możliwemu wynikowi, a 100 mm najgorszemu możliwemu wynikowi)), aby zmierzyć nasilenie dolegliwości chorego.		dotycząca kaszlu oraz spłylenia oddechu) o ≥ 15 mm względem wyniku uzyskanego na początku badania.
Profil bezpieczeństwa		ASCEND-4	Zdarzenia niepożądane oceniane były zgodnie z kryteriami CTCAE ²⁹ (wersja 4.03 w badaniu ASCEND-4 oraz wersja 4.0. w badaniu PROFILE 1014). W obu badaniach monitorowano chorych pod kątem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: hepatotoksyczność, śródmiąższowa choroba płuc / stan zapalny płuc (w badaniu PROFILE 1014 wyszczególnione jako zakażenie górnych dróg oddechowych), wydłużenie odstępu QT, bradykardia oraz toksyczne działania na układ pokarmowy (nudności, wymioty i biegunka). W badaniu PROFILE 1014 jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zidentyfikowano dodatkowo zaparcia, zaburzenia smaku, hipokaliemię i omdlenia (ang. <i>syncope</i>), zwiększoną aktywność transaminaz, zaburzenia widzenia, obrzęki, neutropenię, leukopenię, neuropatie, spłylenie oddechu, zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) i zatorowość płucną, a w badaniu ASCEND-4 – hiperglikemię i zapalenie trzustki (włącznie ze zwiększoną aktywnością lipazy i amylazy).	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Ocena bezpieczeństwa jest istotna klinicznie.
		PROFILE 1014	Według Cochrane Handbook [11] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje		

²⁹ ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – 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.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE. Nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych pochodzących z badań włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE [10].

W przypadku włączonego do analizy badania eksperymentalnego przedstawiającego bezpośrednie porównanie interwencji badanej względem jednego z komparatorów (*ASCEND-4*) jakość danych oceniono jako **wysoką**. Szczegółową ocenę i uzasadnienie przedstawiono poniżej.

ASCEND-4 to wciąż trwające badanie randomizowane, nierekrutujące już chorych, którego zakończenie planowane jest na 22 lipca 2019 r. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) według autorów publikacji są jednak wystarczające, by wiarygodnie ocenić istotność statystyczną różnicy między grupami.

W badaniu tym randomizację przeprowadzono wraz ze stratyfikacją względem stanu sprawności chorego w skali WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia), stosowania uprzednio neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii oraz wystąpienia przerzutów do mózgu ocenionych przez badacza podczas wizyty kwalifikacyjnej. Kod randomizacji był ukryty prawidłowo.

Autorzy badania wskazują, że ze względu na zróżnicowany charakter działań toksycznych interwencji badanej (nudności, wymioty, biegunka) oraz komparatora (PEM – supresja szpiku kostnego; CIS – nefrotoksyczność, neurotoksyczność, nudności o ciężkim nasileniu i wymioty; KAR – trombocytopenia, nefrotoksyczność, neurotoksyczność) w badaniu nie dokonano zaślepienia, gdyż byłoby ono bardzo trudne w realizacji. Przyczyną utrudnień w zaślepieniu jest także fakt, że wymagałoby ono dożylnego podawania PLC (placebo) chorym przyjmującym CER, co mogłoby wiązać się z narażeniem ich na dodatkowe obciążenia.

Utrata chorych została udokumentowana, jednakże nie we wszystkich przypadkach zostały wyszczególnione powody, np. brak wyjaśnienia odejścia chorych, którzy zostali utraceni z przyczyn określonych jako inne. Utrata chorych z badania była blisko dwukrotnie wyższa w grupie CHEM (84,0%) niż w grupie CER (49,7%) i można ją określić jako znaczną.

Należy zaznaczyć, że ocena najważniejszych punktów końcowych badania dokonywana była nie tylko przez badaczy, ale także przez niezależną komisję oceniającą, którą zaślepiono

pod względem przypisania chorych do grup oraz ocen badaczy. Obydwie oceny pozostawały spójne.

W obydwu grupach chorzy byli leczeni m.in. do wystąpienia progresji choroby. Ze względu na znacznie większą skuteczność CER nad CHEM w tym obszarze chorzy przydzieleni do grupy przyjmującej CER otrzymywali leczenie dużo dłużej. Z powodu znaczącej różnicy w okresie obserwacji dla części punktów końcowych nie było możliwości wykonania wiarygodnych obliczeń dla różnic między grupami. Dlatego jakość danych pochodzących z zestawień danych oceniono jako **średnią**.

Jakość danych pochodzących z przedłużenia badania (dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania CER bez odniesienia do równoległej grupy kontrolnej) oceniono jako **niską**.

Z kolei jakość danych pochodzących z badania eksperymentalnego, które posłużyło do wykonania porównania pośredniego (badanie *PROFILE 1014*) również oceniono jako **wysoką**. Szczegółową ocenę i uzasadnienie przedstawiono poniżej.

W badaniu tym randomizację przeprowadzono wraz ze stratyfikacją względem wyniku w skali ECOG, rasy oraz obecności przerzutów do mózgu.

Autorzy badania nie wskazują na przyczynę braku zaślepienia, jednak można założyć, że powód jest analogiczny jak w przypadku badania *ASCEND-4*, a więc jest uzasadniony.

Utrata chorych została udokumentowana, jednakże nie we wszystkich przypadkach zostały wyszczególnione powody, np. brak wyjaśnienia odejścia chorych, którzy zostali utraceni z innych przyczyn. Utrata chorych z badania była dość znaczna i wyższa w grupie stosującej KRYZ (54,1% i 36,8% odpowiednio w grupach KRYZ i CHEM).

Należy zaznaczyć, że ocena najważniejszych punktów końcowych badania dokonywana była nie tylko przez badaczy, ale także przez niezależną komisję oceniającą, którą zaślepiono pod względem przypisania chorych do grup oraz ocen badaczy. Obydwie oceny pozostawały spójne.

Zarówno badanie *ASCEND-4*, jak i *PROFILE 1014*, były badaniami randomizowanymi ze stratyfikacją, nie zastosowano w nich zaślepienia (co było uzasadnionym postępowaniem), jednak do oceny punktów końcowych zaangażowano zaślepioną, niezależną komisję. Utrata chorych z badań była udokumentowana, ale nie zawsze podawano jej konkretne powody, ponadto znacznie wyższą utratę obserwowano w grupie

otrzymującej CHEM w badaniu *ASCEND-4* oraz KRYZ w badaniu *PROFILE 1014*. Ocena homogeniczności obydwu badań wskazująca na wysoką spójność pomiędzy nimi, upoważnia do wykonania porównania pośredniego lub zestawienia wyników dla wspólnych punktów końcowych.

W związku z powyższym, jakość danych pochodzących z wykorzystanych do wykonania porównania pośredniego CER vs KRYZ oceniono jako **średnią**. Ocenę obniżono, ponieważ wyniki uzyskano pośrednio z dwóch badań. Z kolei jakość danych pochodzących z zestawienia oceniono jako **niską**, ponieważ znaczne różnice w okresie obserwacji pomiędzy grupami nie pozwalały na wykonanie porównania pośredniego.

W analizie uwzględniono punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa CER w analizowanej populacji chorych. Waga punktów końcowych istotnych dla chorego została oceniona jako **krytyczna**. Ocenę taką przypisano dla większości punktów końcowych: PFS, OS, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa. Analizowane punkty końcowe mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej, dlatego w opinii analityków są one istotne klinicznie (pomimo tego, że autorzy badania *ASCEND-4* za istotny klinicznie uznali jedynie PFS). Z kolei odpowiedź na leczenie jest ważnym miernikiem skuteczności terapii, wpływającym na istotne klinicznie punkty końcowe, dlatego jego wagę oceniono jako **wysoką**.

3.8.4. Ocena homogeniczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane dla wnioskowanej interwencji: *ASCEND-4* (główna publikacja *Soria 2017*) oraz jedno badanie dla komparatora: *PROFILE 1014* (główna publikacja *Solomon 2014*), na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego interwencji badanej (CER) względem jednego z wybranych komparatorów (KRYZ). Ocenę homogeniczności wykonano poddając szczegółowej ocenie dane demograficzne, wspólną referencję, punkty końcowe oraz metodykę ww. badań.

Homogeniczność zestawionych w poniższej tabeli badań oceniono ogólnie jako **średnią do wysokiej**, a szczegółowe uzasadnienie oceny podano w akapitach poniżej.

W przypadku danych dotyczących charakterystyki chorych rozbieżności stwierdzono jedynie w odniesieniu do aktualnego palenia tytoniu w grupach kontrolnych, jednakże należy

zaznaczyć, że czynnik ten może mieć marginalne znaczenie w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych z mutacją w genie ALK, zatem można uznać, że nie będzie to miało znaczenia podczas interpretacji wyników porównania pośredniego.

Średnią homogeniczność stwierdzono w ocenie wspólnej referencji – w badaniu *ASCEND-4* chorzy przyjmowali CHEM w czterech cyklach, a w badaniu *PROFILE 1014* w sześciu, czas ekspozycji na lek także różnił się w obu badaniach. Różnice te budzą wątpliwości co do homogeniczności w tym zakresie, należy jednak podkreślić, że zastosowane dawki chemioterapii, premedykacja oraz kryteria dla zaprzestania leczenia i przejścia do grup stosujących terapię celowaną były wysoce spójne. Podczas porównań pośrednich zwrócona będzie szczególna uwaga na spójność wyników w grupach kontrolnych.

Z obydwu badań wyselekcjonowano tylko wspólne punkty końcowe, które następnie poddano szczegółowej ocenie pod względem sposobu prezentacji danych oraz okresu obserwacji na jaki zostały przedstawione.

Dla pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS) stwierdzono wysoką spójność pomiędzy badaniami. Nie odnotowano rozbieżności w definicjach, sposobie prezentacji danych oraz w czasie w jakim przedstawiono wyniki, dlatego przeprowadzenie porównania pośredniego było w pełni uprawnione.

W odniesieniu do OS zaprezentowane dane były wysoce spójne dla czasu do wystąpienia zdarzenia przedstawionego dla zbliżonego okresu obserwacji, wykonano więc porównanie pośrednie. W przypadku częstości występowania zdarzeń wykonano jedynie zestawienie ze względu na średnią homogeniczność w okresach obserwacji w grupach badanych. Niską homogeniczność stwierdzono z kolei porównując punkty czasowe, dla których przedstawiono prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia, które wynosiły 24 miesiące w badaniu *ASCEND-4* oraz 12 i 18 miesięcy w badaniu *PROFILE 1014*. W takim przypadku wykonanie porównania pośredniego nie jest zasadne.

Punkt końcowy IDCR prezentowany był w badaniach w różny sposób i w innym okresie obserwacji: w badaniu *ASCEND-4* przedstawiono częstość występowania zdarzeń, gdzie mediana czasu do progresji lub zgonu to 16,6 mies. w grupie badanej, a 8,1 miesiąca w grupie kontrolnej, natomiast w badaniu *PROFILE 1014* zaprezentowano prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w punkcie czasowym 12 i 24 tygodnie. Dane te nie były więc wystarczająco spójne do przeprowadzenia porównania pośredniego. Średnią homogeniczność oceniono dla ORR (w tym CR i PR), OIRR (w tym ICR), SDi, PD, IPD, TTR

i DOR ze względu na średnią spójność okresu obserwacji w grupach badanych, który podano jako mediana czasu do progresji lub zgonu – 16,6 miesiąca w grupie badanej w badaniu *ASCEND-4*, natomiast w badaniu *PROFILE 1014* 10,9 miesiąca. Dlatego dla tych punktów końcowych wykonano zestawienie danych.

Prezentację wyników dotyczących jakości życia (kwestionariusz EORCT QLQ-C30) oceniono jako niską, gdyż w badaniu *ASCEND-4* podano różnicę średnich zmian względem wartości początkowych, natomiast w badaniu *PROFILE 1014* średnią zmianę względem wartości początkowych (bez miar rozrzutu umożliwiających obliczenie różnicy średnich). Nie było więc możliwości wykonania porównania pośredniego. Z kolei wyniki oceny w kwestionariuszu EORCT QLQ-LC13 zaprezentowano identycznie w obydwu badaniach i na zbliżony okres obserwacji co pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego.

Spójność w okresach obserwacji w przypadku bezpieczeństwa oceniono jako średnią: w grupach badanych badaniu *ASCEND-4* obejmował czas leczenia, czyli 66,4 tyg. + 30 dni, a w badaniu *PROFILE 1014* – 47,2 tyg. + 28 dni, natomiast w grupach kontrolnych, odpowiednio, 26,9 tyg. + 30 dni i 17,8 tyg. + 28 dni. Z tego powodu wykonano zestawienie danych dotyczących profilu bezpieczeństwa z obydwu badań.

Porównując metodykę obu badań, homogeniczność randomizacji oceniono jako średnią. W badaniu *ASCEND-4* chorzy zostali automatycznie losowo przypisani do numerów z listy randomizacyjnej, następnie numery z listy zostały przyporządkowane do numeru interwencji zastosowanej w badaniu. Kolejno, numery z listy randomizacyjnej zostały umieszczone na opakowaniach leku. Kod randomizacji został więc ukryty prawidłowo. Informacji takiej nie podano natomiast w przypadku badania *PROFILE 1014*. W obydwu badaniach zastosowano inne czynniki stratyfikacyjne.

Wysoką spójność między badaniami odnotowano z kolei analizując zaślepienie. Obydwa badania były otwarte a do oceny punktów końcowych zaangażowano niezależną komisję.

Porównując utratę chorych z badań stwierdzono niską homogeniczność w grupach kontrolnych (84,0% w badaniu *ASCEND-4* i 36,8% w badaniu *PROFILE 1014*). Za przyczynę takiej zróżnicowanej utraty można uznać fakt, iż w badanie *ASCEND-4* w odróżnieniu od badania *PROFILE 1014* było podzielone na fazę indukcji i podtrzymania i wielu chorych nie spełniło kryteriów włączenia do fazy podtrzymującej.

Należy zaznaczyć, że badania jednakowo oceniono w skali Jadad, ponadto ich projekt zakładał takie samo podejście do testowanej hipotezy, a ich realizacja przebiegła na zbliżoną skalę (zaangażowano odpowiednio 134 i 122 ośrodki badawcze).

Biorąc pod uwagę fakt, że obydwa analizowane badania były randomizowane, otwarte a populacje były homogeniczne, należy uznać, iż wykonanie porównania pośredniego w spójnych punktach końcowych obarczone jest umiarkowanym ryzykiem błędu. Ze względu na wątpliwości związane z homogenicznością schematu podawania chemioterapii porównanie pośrednie zostanie wykonane dwiema metodami (uwzględniającą wspólną referencję

– metoda Buchera oraz nieuwzględniającą wspólnej referencji – technika MAIC).

W punktach końcowych o średniej spójności wykonywane będą jedynie zestawienie danych, a w przypadku braku spójności (niska homogeniczność) porównania nie będą wykonywane.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań ASCEND-4 i PROFILE 1014

Cecha		Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność			
		ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne		
		Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)						
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	189	187		172	171		n/d	n/d	TAK	TAK
			CIS – 87	KAR – 88		CIS – 91	KAR – 78				
	Mężczyźni, n (%)	87 (46,0)	73 (39,0)	68 (39,5)	63 (36,8)	0,06 (-0,04; 0,17)	0,02 (-0,08; 0,12)	TAK	TAK		
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	55 (22-81)	54 (22-80)	52 (22-76)	54 (19-78)	3	0	TAK	TAK		
	Rasa, n (%)	Azjatycka	76 (40,2)	82 (43,9)	77 (44,8)	80 (46,8)	-0,05 (-0,15; 0,06)	-0,03 (-0,13; 0,07)	TAK	TAK	
		Kaukaska	104 (55,0)	98 (52,4)	91 (52,9)	85 (49,7)	0,02 (-0,08; 0,12)	0,03 (-0,08; 0,13)	TAK	TAK	
		Inna	9 (4,8)	7 (3,7)	4 (2,3)	6 (3,5)	0,02 (-0,01; 0,06)	0,002 (-0,04; 0,04)	TAK	TAK	
	Stan sprawności wg skali WHO (ECOG), n %	0 lub 1	176 (93,1)	175 (93,6)	161 (93,6)	163 (95,3)	-0,005 (-0,06; 0,05)	-0,02 (-0,06; 0,03)	TAK	TAK	
2		13 (6,9)	11 (5,9)	10 (5,8)	8 (4,7)	0,01 (-0,04; 0,06)	0,01 (-0,03; 0,06)	TAK	TAK		

Cecha			Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
			ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
			Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Zasięg nowotwo-ru / stopień zaawansowania nowotwo-ru, n (%)	Miejscowo zaawansowa-ny / IIIB	9 (4,8)	5 (2,7)	4 (2,3)	3 (1,8)	0,02 (-0,01; 0,06)	0,01 (-0,02; 0,04)	TAK	TAK	
	Przerzutowy / IV	180 (95,2)	182 (97,3)	168 (97,7)	168 (98,2)	-0,02 (-0,06; 0,01)	-0,01 (-0,04; 0,02)	TAK	TAK	
Obecność przerzutów do mózgu, n (%)		59 (31,2)	62 (33,2)	45 (26,2)	47 (27,5)	0,05 (-0,04; 0,14)	0,06 (-0,04; 0,15)	TAK	TAK	
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	108 (57,1)	122 (65,2)	106 (61,6)	112 (65,5)	-0,04 (-0,15; 0,06)	-0,003 (-0,10; 0,10)	TAK	TAK	
	Pałacy w przeszłości	66 (34,9)	50 (26,7)	56 (32,6)	54 (31,6)	0,02 (-0,07; 0,12)	-0,05 (-0,14; 0,05)	TAK	TAK	
	Obecnie	15 (7,9)	15 (8,0)	10 (5,8)	5 (2,9)	0,02 (-0,03; 0,07)	0,05 (0,005; 0,10)	TAK	NIE	
Gruczołakorak, n (%)		180 (95,2)	183 (97,9)	161 (93,6)	161 (94,2)	0,02 (-0,03; 0,06)	0,04 (-0,004; 0,08)	TAK	TAK	

Cecha		Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
		ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
		Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Wspólna referencja	Liczba cykli leczenia	n/d	<p><u>Faza indukcyjna:</u> PEM+CIS/KAR cztery 21-dniowe cykle (leki podawano w 1. dniu każdego cyklu).</p> <p><u>Faza podtrzymująca:</u> PEM 21-dniowe cykle (lek podawano w 1. dniu każdego cyklu) podawano, jeśli nie wystąpiła progresja choroby leczenie było realizowane do wystąpienia progresji choroby (zgodnie z oceną niezależnej komisji na podstawie kryteriów RECIST 1.1) lub pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności.</p>	n/d	<p>PEM+CIS/KAR Maksymalnie sześć 21-dniowych cykli (leki podawano 1. dnia każdego cyklu). Bez podziału na fazę indukcyjną i podtrzymującą.</p>	n/d	n/d	n/d	ŚREDNIA

Cecha	Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
	ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
	Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Dawka	n/d	<p><u>Faza indukcyjna:</u> PEM i.v. w dawce 500 mg/m² + CIS i.v. w dawce 75 mg/m² lub KAR i.v. – AUC 5-6 mg/ml/min</p> <p><u>Faza podtrzymująca:</u> PEM i.v. w dawce 500 mg/m²</p> <p>Dopuszczalne było obniżenie dawki zgodnie z ulotką dołączoną do opakowania lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami.</p>	n/d	<p>PEM i.v. w dawce 500 mg/m² + CIS i.v. w dawce 75 mg/m² lub KAR i.v. AUC 5-6 mg/ml/min</p> <p>Dopuszczalne było obniżenie dawki.</p>	n/d	n/d	n/d	WYSOKA

Cecha	Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
	ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
	Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Czas podawania chemioterapii	n/d	Do momentu: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ doświadczenia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 w opinii zaślepionej niezależnej komisji; ⊗ wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, która uniemożliwia dalsze leczenie; ⊗ ciąży; ⊗ rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej; ⊗ przerwania leczenia wg uznania chorego lub badacza; ⊗ utraty z okresu obserwacji; ⊗ zgonu; ⊗ zakończenia badania przez Sponsora. 	n/d	Do momentu: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1; ⊗ wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych; ⊗ zgonu; ⊗ wycofania zgody na udział chorego w badaniu. 	n/d	n/d	n/d	WYSOKA

Cecha	Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
	ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
	Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Premedykacja	n/d	<p>Chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 400-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując przez cały czas trwania terapii i 21 dni po jej zakończeniu.</p> <p>Chorzy powinni przyjmować także witaminę B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując suplementację co 3 cykle.</p> <p>Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania PEM oraz dzień po.</p>	n/d	<p>Chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 350-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką KRYZ, kontynuując przez cały czas trwania terapii i 3 tygodnie po jej zakończeniu.</p> <p>Chorzy powinni przyjmować także witaminę B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką KRYZ, kontynuując suplementację co 9 tygodni.</p> <p>Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania KRYZ oraz dzień po.</p>	n/d	n/d	n/d	WYSOKA

Cecha	Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
	ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
	Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Zmiana grupy przez chorych przyjmujących CHEM	n/d	Chorzy przydzieleni do grupy otrzymującej chemioterapię mogli przejść do grupy otrzymujących CER jeśli zaślepiona niezależna komisja stwierdziła progresję choroby definiowaną wg kryteriów RECIST1.1.	n/d	Chorzy z grupy kontrolnej, u których postęp choroby był potwierdzony przez ocenę radiologiczną dokonaną przez niezależną komisję, mogli otrzymać KRYZ, jeśli spełnione zostały kryteria bezpieczeństwa w badaniach przesiewowych.	n/d	n/d	n/d	WYSOKA

Cecha	Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
	ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
	Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Kontynuacja leczenia	Kontynuowanie leczenia pomimo progresji było dopuszczalne, jeśli chory odnosił kliniczne korzyści z leczenia.	n/d	Kontynuację leczenia za pomocą KRYZ pomimo postępowania choroby realizowano u chorych, którzy byli losowo przydzieleni do grupy stosującej KRYZ, jeśli w opinii badacza chory osiągał korzyści kliniczne z leczenia.	n/d	n/d	n/d	WYSOKA	n/d
Czas ekspozycji na lek, mediana [tyg.]	66,4 (IQR: 30,0; 83,7)	26,9 (IQR: 13,0; 62,3)	47,2 (zakres 1,7; 148,5)	17,8 (zakres: 3,0; 26,8)	n/d	n/d	ŚREDNIA	ŚREDNIA

Cecha		Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
		ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
		Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Wspólne punkty końcowe	PFS	Definiowany jako czas od randomizacji do momentu pierwszej progresji choroby ocenionej i udokumentowanej radiologicznie lub zgonu z dowolnej przyczyny. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS oceniany przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, natomiast PFS oceniany przez badacza był drugorzędowym punktem końcowym. Analiza w podgrupach dla PFS była wykonywana po wykazaniu istotności statystycznej różnicy między grupami w tym punkcie końcowym. Ocenę wykonywano przy uwzględnieniu populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i> – cała analizowana populacja) oraz PPS (ang. <i>per protocol analysis set</i> – analizowana populacja zgodna z protokołem badania).	Definiowany jako czas od randomizacji do momentu pierwszej progresji choroby ocenionej i udokumentowanej radiologicznie lub zgonu z dowolnej przyczyny. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS oceniany przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Analiza w podgrupach została zaplanowana, z wyjątkiem rodzaju przyjmowanej chemioterapii (cisplatyna lub karboplatyna)	n/d	WYSOKA				
	Prezentacja	Czas do zdarzenia	Czas do zdarzenia	WYSOKA					
	Okres obserwacji	Około 32 mies.	Około 32 mies.	WYSOKA					
	Prezentacja	Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia	Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia	WYSOKA					
	Okres obserwacji	18 mies.	18 mies.	WYSOKA					

Cecha		Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
		ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
		Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
OS	Definicja	Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako czas od randomizacji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.		Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako czas od randomizacji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.		n/d		WYSOKA	
	Prezentacja	Czas do zdarzenia		Czas do zdarzenia				WYSOKA	
	Okres obserwacji	Okolo 32 mies.		Okolo 32 mies.				WYSOKA	
	Prezentacja	Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia		Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia				WYSOKA	
	Okres obserwacji	24 mies.		12 i 18 mies.				NISKA	
	Prezentacja	Częstość występowania zdarzeń		Częstość występowania zdarzeń				WYSOKA	
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.			ŚREDNIA	WYSOKA

Cecha			Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność		
			ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne	
			Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)					
IDCR	Definicja	Drugorzędowy punkt końcowy. Wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki (IDCR, ang. <i>intracranial disease control rate</i>) definiowano jako DCR dotyczący pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu (ang. <i>target lesion</i>), wtórnych oraz nowych przerzutów, jeśli do nich doszło, obliczany jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (CR, PR lub stabilizacją choroby, czyli: nie-CR / nie-PD) ocenianą przez neuroradiologa IRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.		Drugorzędowy punkt końcowy. Wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki (IDCR, ang. <i>intracranial disease control rate</i>) definiowano jako DCR dotyczący pierwotnych zmian nowotworowych w mózgu (ang. <i>target lesion</i>), wtórnych oraz nowych przerzutów, jeśli do nich doszło, obliczany jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (CR, PR lub stabilizacją choroby, czyli: nie-CR / nie-PD) ocenianą przez neuroradiologa IRC na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.		n/d		WYSOKA			
	Prezentacja	Częstość występowania zdarzeń		Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia						NISKA	
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	12 i 24 tyg.						NISKA	
ORR i OIRR (w tym CR / iCR i PR / IPR)	Definicja	Drugorzędowy punkt końcowy. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. <i>overall response rate</i>) definiowano jako odsetek chorych z najlepszą całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie (CR + PR). Ocena wykonywana także w obrębie czaszki (OIRR, ang. <i>overall intracranial response rate</i>).		Drugorzędowy punkt końcowy. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. <i>overall response rate</i>) definiowano jako odsetek chorych z najlepszą całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie (CR + PR). Ocena wykonywana także w obrębie czaszki (OIRR, ang. <i>overall intracranial response rate</i>).		n/d		WYSOKA			

Cecha		Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
		ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
		Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
	Prezentacja	Częstość występowania zdarzeń		Częstość występowania zdarzeń				WYSOKA	
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.			ŚREDNIA	WYSOKA
TTR	Prezentacja	Mediany (przedstawiono w tygodniach)		Mediany (przedstawiono w miesiącach)		n/d		WYSOKA	
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.			ŚREDNIA	WYSOKA
DOR	Prezentacja	Mediany		Mediany				WYSOKA	
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.			ŚREDNIA	WYSOKA

Cecha			Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
			ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
			Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
SDi	Definicja	Drugorzędowy punkt końcowy. Stabilizacja choroby (SD, ang. <i>stable disease</i>) w badaniach onkologicznych definiuje się jako zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR lub PD lub obecność zmian niemierzalnych niespełniających kryteriów PR lub PD. Ocena wykonywana także w obrębie czaszki (ISDi, ang. <i>intracranial stable disease</i>).		Drugorzędowy punkt końcowy. Stabilizacja choroby (SD, ang. <i>stable disease</i>) w badaniach onkologicznych definiuje się jako zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR lub PD lub obecność zmian niemierzalnych niespełniających kryteriów PR lub PD. Ocena wykonywana także w obrębie czaszki (ISDi, ang. <i>intracranial stable disease</i>).		n/d		WYSOKA		
	Prezentacja	Częstość występowania zdarzeń		Częstość występowania zdarzeń						WYSOKA
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.			ŚREDNIA	WYSOKA	

Cecha			Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność		
			ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne	
			Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)					
PD i IPD	Definicja	Drugorzędowy punkt końcowy. Progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>) w badaniach onkologicznych definiowana jest jako zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany. Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych. Ocena wykonywana także w obrębie czaszki (IPD, ang. <i>intracranial progressive disease</i>).		Drugorzędowy punkt końcowy. Progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>) w badaniach onkologicznych definiowana jest jako zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany. Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych. Ocena wykonywana także w obrębie czaszki (IPD, ang. <i>intracranial progressive disease</i>).		n/d		WYSOKA			
	Prezentacja	Częstość występowania zdarzeń		Częstość występowania zdarzeń						WYSOKA	
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.					ŚREDNIA	WYSOKA
Odpowiedź nieznana	Prezentacja	Częstość występowania zdarzeń		Częstość występowania zdarzeń		n/d		WYSOKA			
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.					ŚREDNIA	WYSOKA

Cecha			Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
			ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
			Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Jakość życia (EORCT QLQ-C30)	Definicja	Drugorzędowy punkt końcowy. Chorzy oceniali skuteczność leczenia za pomocą kwestionariusza EORCT QLQ-C30		Drugorzędowy punkt końcowy. Chorzy oceniali skuteczność leczenia za pomocą kwestionariusza EORCT QLQ-C30		n/d		WYSOKA		
	Prezentacja	Różnica średnich zmian względem wartości początkowych		Średnia zmiana względem wartości początkowych (bez miar rozrzutu)				NISKA		
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.			ŚREDNIA	WYSOKA	
Jakość życia (EORCT QLQ-LC13)	Definicja	Drugorzędowy punkt końcowy. Chorzy oceniali skuteczność leczenia za pomocą kwestionariusza EORCT QLQ-LC13 (komponenta złożona: ból w klatce piersiowej, kaszel, spłycenie oddechu).		Drugorzędowy punkt końcowy. Chorzy oceniali skuteczność leczenia za pomocą kwestionariusza EORCT QLQ-LC13 (komponenta złożona: ból w klatce piersiowej, kaszel, spłycenie oddechu).		n/d		WYSOKA		
	Prezentacja	Czas do zdarzenia		Czas do zdarzenia				WYSOKA		
	Okres obserwacji	Okolo 32 mies.		Okolo 32 mies.				WYSOKA		
	Prezentacja	Różnica średnich zmian względem wartości początkowych		Średnia zmiana względem wartości początkowych (bez miar rozrzutu)				NISKA		
	Okres obserwacji	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 16,6 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 8,1 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 10,9 mies.	Mediana czasu do progresji lub zgonu: 7,0 mies.			ŚREDNIA	WYSOKA	

Cecha			Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
			ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
			Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Bezpieczeństwo	Definicja	Drugorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia niepożądane oceniane były zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 4.03.		Drugorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia niepożądane oceniane były zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 4.0.		n/d		WYSOKA		
	Prezentacja	Częstość występowania zdarzeń		Częstość występowania zdarzeń				WYSOKA		
	Okres obserwacji	Czas leczenia: 66,4 tyg. + 30 dni	Czas leczenia: 26,9 tyg. + 30 dni	Czas leczenia: 47,2 tyg. + 28 dni	Czas leczenia: 17,8 tyg. + 28 dni			ŚREDNIA	ŚREDNIA	
Metodyka badania	Randomizacja	<p>Badanie randomizowane. Chorzy przydzieleni do dwóch grup w stosunku 1:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi. Chorzy zostali automatycznie losowo przypisani do numerów z listy randomizacyjnej, następnie numery z listy zostały przyporządkowane do numeru interwencji zastosowanej w badaniu. Kolejno, numery z listy randomizacyjnej zostały umieszczone na opakowaniach leku. Kod randomizacji został więc ukryty prawidłowo.</p> <p>Zastosowano stratyfikację względem stanu sprawności chorego w skali WHO (0 vs 1-2), stosowania uprzednio neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii (tak/nie) oraz wystąpienia przerzutów do mózgu ocenionych przez badacza podczas wizyty kwalifikacyjnej (obecne / nieobecne).</p>		<p>Badanie randomizowane. Chorzy zostali zrandomizowani do grup losowo w stosunku 1:1. Stratyfikację przeprowadzono na podstawie wyniku w skali ECOG (0 lub 1 vs 2), rasy (azjatycka lub inna niż azjatycka) oraz obecności przerzutów do mózgu (tak / nie).</p>		n/d		ŚREDNIA		

Cecha	Porównywane badania				RD / różnica median (95% CI)		Homogeniczność	
	ASCEND-4		PROFILE 1014		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
	Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)				
Zaślepienie	Badanie otwarte. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni, natomiast niezależna komisja oceniająca była zaślepiona względem randomizacji chorych do grup, a większość personelu medycznego sponsora pozostała zaślepiona do zamknięcia baz danych w celu wstępnej analizy.		Badanie otwarte. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni, natomiast niezależna komisja oceniająca była zaślepiona względem randomizacji chorych do grup.		n/d		WYSOKA	
Utrata chorych z badania	94 (49,7%) / 189	157 (84,0%) / 187	93 (54,1%) / 172	63 (36,8%) / 171	-0,04 (-0,15; 0,06)	0,47 (0,38; 0,56)	TAK	NIE
Liczba ośrodków	134 ośrodki w 28 krajach		122 ośrodki w 27 krajach		n/d		WYSOKA	
Podejście do testowanej hipotezy	<i>superiority</i>		<i>superiority</i>		n/d		WYSOKA	
Ocena w skali Jadad	2/5		2/5		n/d		WYSOKA	

3.8.1. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *ASCEND-4* i *PROFILE 1014* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 68).

W przypadku badania *ASCEND-4* ryzyko błędu systematycznego wynikającego z losowego przydziału do grup oceniono jako niskie pomimo tego, że nie podano danych na temat zastosowanej metody randomizacji, a alokacja do grupy stosującej CIS lub KAR została przeprowadzona wg uznania badacza. Kod randomizacji został ukryty prawidłowo, jednak ze względu na fakt, że zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby, niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego możliwe było do określania tylko w przypadku PFS, ponieważ przejście chorych do grupy badanej znosiło efekt randomizacji a tym samym utajnienie kodu.

Ryzyko błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji było wysokie w odniesieniu do punktów końcowych ocenianych przez INV (ang. *inventors* – badacze), a niskie w przypadku punktów końcowych ocenianych przez IRC (ang. *independent review committee* – niezależna komisja oceniająca), ponieważ w badaniu nie zastosowano zaślepienia chorych i badaczy, a zaślepiono jedynie niezależną komisję oceniającą. Ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych oceniono jako wysokie w przypadku INV, natomiast w odniesieniu do IRC jego określenie było niemożliwe, ze względu na brak szczegółowych informacji na temat sposobu zaślepienia niezależnej komisji oceniającej.

W badaniu tym nie przedstawiono punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki, natomiast przedstawiono niezaplanowane punkty końcowe (analiza *post hoc* wskaźnika korzyści klinicznych), zatem ryzyko błędu systematycznego związanego z raportowaniem oceniono jako średnie.

Ryzyko błędu związane z wykluczeniem określono jako średnie, ponieważ odnotowano znaczny i nierównomierny odsetek utraty chorych z badania, w tym utrata związana była z ocenianymi punktami końcowymi. Dodatkowo średnie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono w przypadku punktów końcowych innych niż PFS z uwagi na ryzyko wystąpienia

efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) spowodowane tym, że zmiana interwencji była dozwolona.

Z kolei w badaniu *PROFILE 1014* ryzyko błędu systematycznego wynikającego z losowego przydziału do grup oceniono jako niskie. Podobnie jak w przypadku badania *ASCEND-4* nie podano danych na temat zastosowanej metody randomizacji, a alokacja do grupy stosującej CIS lub KAR została przeprowadzona wg uznania badacza. Zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby. Nie podano jednak danych na temat ukrycia kodu randomizacji, więc ocena błędu systematycznego wynikającego z utajnienia kodu randomizacji nie jest możliwa do przeprowadzenia.

Ryzyko błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji było wysokie w odniesieniu do punktów końcowych ocenianych przez INV, a niskie w przypadku punktów końcowych ocenianych przez IRC, ponieważ w badaniu nie zastosowano zaślepienia chorych i badaczy, a zaślepiono jedynie niezależną komisję oceniającą. Ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych oceniono jako wysokie w przypadku, gdy oceny dokonywali INV, natomiast w przypadku oceny przeprowadzanej przez IRC jego określenie było niemożliwe, ze względu na brak szczegółowych informacji na temat zaślepienia niezależnej komisji oceniającej.

Ze względu na brak kompletnych wyników dotyczących oceny jakości życia w przypadku kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13 (nie podano miar rozrzutu średniej zmiany względem wartości początkowych) ryzyko błędu systematycznego związanego z raportowaniem oceniono jako średnie.

Ryzyko błędu związane z wykluczeniem określono jako średnie, ponieważ odnotowano znaczny i nierównomierny odsetek utraty chorych z badania, w tym utrata związana była z ocenianymi punktami końcowymi. Dodatkowo średnie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono w odniesieniu do punktów końcowych innych niż PFS z uwagi na ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) spowodowane tym, że zmiana interwencji była dozwolona.

Największe znaczenie dla oceny skuteczności badanej interwencji ma brak dostępnych danych zebranych przed przejściem chorych z grup przyjmujących CHEM do grup badanych. Ponadto, nie zaprezentowano wyników w punktach czasowych umożliwiających miarodajne porównanie między grupami, co zwiększa ryzyko błędu systematycznego.

Odnotowano niewielkie różnice w ocenie poszczególnych domen każdego z badań. W przypadku badania *PROFILE 1014* niemożliwe było dokonanie oceny ryzyka błędu związanego z utajnieniem kodu alokacji, gdyż nie podano wystarczających informacji, podczas gdy w badaniu *ASCEND-4* oceniono je jako niskie, gdyż kod randomizacji ukryto w sposób prawidłowy. W badaniu *ASCEND-4* większość personelu medycznego sponsora pozostała zaślepiona do zamknięcia baz danych w celu wstępnej analizy (czego nie wiadomo

o personelu medycznym sponsora badania *PROFILE 1014*), co jednak pozostało bez wpływu na ostateczną ocenę ryzyka błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji, związanego z oceną punktów końcowych, związanego z wykluczeniem oraz związanego

z raportowaniem była spójna w obydwu badaniach. W obu badaniach, w uzasadnionych przypadkach, istniała możliwość przeniesienia chorego z grupy stosującej interwencję kontrolną do grupy stosującej interwencję badaną (ang. *cross-over*). Taka metodyka badania niesie za sobą ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*), które zostało ocenione w badaniach jako średnie w odniesieniu do punktów końcowych innych niż PFS.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań ASCEND-4 i PROFILE 1014 wg Cochrane Collaboration

Domena		ASCEND-4 (publikacja Soria 2017)	PROFILE 1014 (publikacja Solomon 2014)
		Uzasadnienie oceny	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)			
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)		Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Chorzy przydzieleni do dwóch grup stosujących CER lub CHEM w stosunku 1:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi. Alokacja do CIS lub KAR została jednak przeprowadzona wg uznania badacza.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Po etapie przesiewowym, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grup stosujących KRYZ lub CHEM. Alokacja do CIS lub KAR została jednak przeprowadzona wg uznania badacza.
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	PFS	Chorzy zostali automatycznie losowo przypisani do numerów z listy randomizacyjnej, następnie numery z listy zostały przyporządkowane do numeru interwencji zastosowanej w badaniu. Kolejno, numery z listy randomizacyjnej zostały umieszczone na opakowaniach leku. Kod randomizacji został więc ukryty prawidłowo. Zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby.	Brak danych na temat ukrycia kodu randomizacji. Zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby.
	Pozostałe punkty końcowe	Chorzy zostali automatycznie losowo przypisani do numerów z listy randomizacyjnej, następnie numery z listy zostały przyporządkowane do numeru interwencji zastosowanej w badaniu. Kolejno, numery z listy randomizacyjnej zostały umieszczone na opakowaniach leku. Kod randomizacji został więc ukryty prawidłowo. Zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby.	Brak danych na temat ukrycia kodu randomizacji. Zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby.
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena		ASCEND-4 (publikacja Soria 2017)	PROFILE 1014 (publikacja Solomon 2014)
		Uzasadnienie oceny	
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>)	Punkty końcowe oceniane przez INV	Badanie otwarte. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni.	Badanie otwarte. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni.
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu
	Punkty końcowe oceniane przez IRC	Badanie otwarte. Niezależna komisja oceniająca była zaślepiena względem randomizacji chorych do grup, a większość personelu medycznego sponsora pozostała zaślepiena do zamknięcia baz danych w celu wstępnej analizy.	Badanie otwarte. Niezależna komisja oceniająca była zaślepiena względem randomizacji chorych do grup
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)			
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>).	Punkty końcowe oceniane przez INV	Badanie otwarte. Badacze oceniający wyniki badania nie byli zaślepieni.	Badanie otwarte. Badacze oceniający wyniki badania nie byli zaślepieni.
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu
	Punkty końcowe oceniane przez IRC	Badanie otwarte. Nie podano szczegółowych informacji na temat zaślepienia niezależnej komisji oceniającej wyniki badania.	Badanie otwarte. Nie podano szczegółowych informacji na temat zaślepienia niezależnej komisji oceniającej wyniki badania.
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena		ASCEND-4 (publikacja Soria 2017)	PROFILE 1014 (publikacja Solomon 2014)
		Uzasadnienie oceny	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)			
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)		Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona i można określić ją jako nierównomierną – łączna liczba chorych utraconych z badania wynosiła 251 (66,8%) z 376 zrandomizowanych chorych, w tym 94 (49,7%) z 189 chorych w grupie CER oraz 157 (84,0%) z 187 chorych w grupie CHEM. Utrata chorych związana jest ściśle z ocenianymi punktami końcowymi, m. in. występowaniem zgonów, zdarzeń niepożądanych czy progresji choroby. Wyniki przedstawiono jednak dla większości chorych zrandomizowanych do badania.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona i można określić ją jako nierównomierną – łączna liczba chorych utraconych z badania wynosiła 156 (45,5%) z 343 zrandomizowanych chorych, w tym 93 (54,1%) ze 172 chorych w grupie KRYZ oraz 63 (36,8%) ze 171 chorych w grupie CHEM. Utrata chorych związana jest ściśle z ocenianymi punktami końcowymi, m. in. występowaniem zgonów, zdarzeń niepożądanych czy progresji choroby. Wyniki przedstawiono jednak dla większości chorych zrandomizowanych do badania.
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)			
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)		Nie przedstawiono wszystkich punktów końcowych (brak wyników dotyczących farmakokinetyki), natomiast przedstawiono niezaplanowane punkty końcowe (analiza <i>post hoc</i>).	Przedstawiono wszystkie zaplanowane punkty końcowe. Brak jednak kompletnych wyników dotyczących oceny jakości życia w przypadku kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-LC13 – nie podano miar rozrzutu średniej zmiany względem wartości początkowych co uniemożliwiło wykonanie porównania pośredniego.
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)			
Inne źródła błędów	PFS	Brak	Brak
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu
	Pozostałe punkty końcowe	Istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>)	Istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>)

Domena		ASCEND-4 (publikacja Soria 2017)	PROFILE 1014 (publikacja Solomon 2014)
		Uzasadnienie oceny	
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu

3.8.2. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (MB, EG) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [8] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziałach 3.4.2 i 3.5.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych, ciągłych i typu czas do zdarzenia (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- ⊕ z badania *ASCEND-4* ekstrahowano wszystkie dane spełniające kryteria włączenia do analizy, natomiast z badania *PROFILE 1014* do porównania pośredniego metodą Buchera lub do zestawienia ekstrahowano jedynie te dane, które pozwalały na wiarygodne porównania CER względem KRYZ; do porównania pośredniego techniką MAIC ekstrahowano tylko dane do OS i PFS ponieważ cechowały się one najwyższą wiarygodnością dla tego typu porównań; dane dla porównania wyłącznie KRYZ vs CHEM nie spełniały kryteriów włączenia do analizy;
- ⊕ ekstrahowano wyłącznie częstość podaną dla zdarzeń niepożądanych ogółem lub o ≥ 3 stopniu nasilenia, w celu zachowania przejrzystości analizy;
- ⊕ w przypadku rozbieżności danych w różnych źródłach, w pierwszej kolejności uwzględniane są dane z publikacji głównej i jej załącznika (jako najbardziej wiarygodne źródło), następnie pochodzące z EMA (ponieważ podano bardzo szczegółowe dane) a na końcu pochodzące z FDA;
- ⊕ częstość zdarzeń prowadzących do modyfikacji leczenia lub czasowego przerwania przedstawiono jedynie ogółem w celu zachowania przejrzystości analizy;
- ⊕ nie wykonywano obliczeń w przypadku znacznych rozbieżności w okresie obserwacji między grupami, przedstawiono wówczas jedynie zestawienie danych.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

Obliczenia wykonywano jedynie w uzasadnionych przypadkach, czyli dla danych przedstawionych dla zbliżonego okresu obserwacji.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. 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. średni wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia wraz z parametrem hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)³⁰ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number 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.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

³⁰ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera, uwzględniającą wspólną referencję [29] oraz techniką MAIC, w której wspólna referencja nie jest brana pod uwagę, a wykonywane jest dostosowanie wyników [27]. Wykorzystano dwie metody dla zwiększenia wiarygodności porównania pośredniego, ponieważ różnice w schemacie podawania chemioterapii mogły mieć wpływ na otrzymane wyniki.

Technikę MAIC wykorzystano także podczas porównania CER względem PEM+CIS/KAR, gdy zastosowano korektę grupy kontrolnej.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 9.
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, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	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	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie na korzyść grupy badanej	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 bezwzględny RD był istotny statystycznie na korzyść grupy kontrolnej	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Punkty końcowe o charakterze dychotomicznym.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na przewagę interwencji badanej. Natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej stwierdzano, gdy wartość parametru RD była wyższa niż 0, a przedział ufności nie zawierał 0.

Dla wspomnianego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym ≥ 24 tyg. w podgrupie chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu parametr OR wyniósł 6,33 (95% CI: 1,45; 27,73), oznacza to, że szansa uzyskania korzyści klinicznych w grupie chorych leczonych CER jest ponad 6-krotnie większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że udowodniono przewagę certynibu nad chemioterapią.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,36 (95% CI: 0,11; 0,62), co oznacza, że prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści klinicznych było o 36% większe w grupie leczonej CER niż w grupie PEM+CIS/KAR. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 10), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu CER zamiast PEM+CIS/KAR, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek korzyści klinicznych w czasie ≥ 24 tyg. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W niniejszej analizie nie było przypadku, w którym możliwe było obliczenie parametrów OR, RD i NNT/NNH dla dychotomicznych punktów końcowych o wydźwięku negatywnym.

Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia”.

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Parametr HR dla PFS w ocenie IRC dla populacji FAS w czasie około 32 miesięcy wyniósł 0,55 (95% CI: 0,42; 0,73) i oznacza, że podanie chorym CER zamiast PEM+CIS/KAR zmniejszy ryzyko występowania progresji lub zgonu o 45%. Podana w publikacji p-wartość oraz przedział ufności niezawierający 1 świadczą o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Punkty końcowe o charakterze ciągłym

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Przykładowo, dla średniej zmiany wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L parametr MD podany w publikacji wynosił 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07) i oznacza to, że wśród chorych przyjmujących CER jakość życia była lepsza niż wśród chorych otrzymujących PEM+CIS/KAR.

Zestawienie wyników

W badaniu *ASCEND-4* leczenie w obydwu grupach realizowano do momentu:

- ⊗ doświadczenia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 w opinii zaślepionej niezależnej komisji;
- ⊗ zgonu;
- ⊗ wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, która uniemożliwia dalsze leczenie;
- ⊗ ciąży;
- ⊗ rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej;
- ⊗ przerwania leczenia wg uznania chorego lub badacza;
- ⊗ utraty z okresu obserwacji;
- ⊗ zakończenia badania przez Sponsora.

Spośród wyżej wymienionych przyczyn zakończenia leczenia, największy udział mają progresja choroby lub zgon, a więc przedstawione w publikacji mediany PFS odzwierciedlają w przybliżeniu okres leczenia zaplanowanymi terapiami. Oznacza to, że w przypadku większości punktów końcowych, uzyskane wyniki przedstawione są dla znacznie różniących się okresów obserwacji. Z tego powodu w analizie przedstawiono różnice między CER a PEM+CIS/KAR w przypadku, gdy te różnice były zaprezentowane w badaniu lub gdy dane dla obydwu grup były przedstawione w konkretnym punkcie czasowym (wówczas różnice między grupami obliczano).

Należy także zaznaczyć, że chorzy przydzieleni do grupy otrzymującej chemioterapię mogli przejść do grupy otrzymujących CER, jeśli zaślepiona niezależna komisja stwierdziła progresję choroby definiowaną wg kryteriów RECIST 1.1. Leczenie CER w takim przypadku rozpoczęło 42,8% chorych. Oznacza to, że wyniki dla większości punktów końcowych (z wyjątkiem PFS) mogą być obciążone ryzykiem błędu spowodowanego możliwością wystąpienia efektu przeniesienia.

W badaniu *PROFILE 1014* leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia:

- ⊗ progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1.;
- ⊗ zgonu;
- ⊗ wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych;
- ⊗ wycofania zgody na udział chorego w badaniu.

Podobnie jak w przypadku badania *ASCEND-4* z powyższych przyczyn zakończenia leczenia, największy udział mają progresja choroby lub zgon, a więc przedstawione w publikacji mediany PFS odzwierciedlają w przybliżeniu okres leczenia zaplanowanymi terapiami.

W przypadku większości punktów końcowych, uzyskane wyniki przedstawione są więc dla znacznie różniących się okresów obserwacji.

Chorzy przyjmujący PEM+CIS/KAR, u których progresja choroby była potwierdzona przez niezależną komisję podczas oceny radiologicznej, mogli otrzymać KRYZ, jeśli spełnione zostały kryteria bezpieczeństwa w badaniach przesiewowych. Związane jest z tym ryzyko błędu spowodowanego możliwością wystąpienia efektu przeniesienia dla większości punktów końcowych (z wyjątkiem PFS).

Punktem końcowym cechującym się najwyższym stopniem wiarygodności w niniejszej analizie jest więc PFS (wyniki porównania zarówno bezpośredniego jak i pośredniego).

3.10. Ocena skuteczności CER względem CHEM

Na podstawie wyników badania *ASCEND-4* dokonano oceny skuteczności certynibu w porównaniu z pemetreksedem stosowanym łącznie z cisplatyną lub karboplatyną. Ocena oparto o następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby;

- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ jakość życia.

Okres obserwacji w obydwu grupach był zróżnicowany ze względu na fakt, że leczenie prowadzono do progresji choroby lub zgonu. Certynib wykazuje wyższą skuteczność niż chemioterapia w tym zakresie – mediana PFS wynosiła odpowiednio 16,6 mies. oraz 8,1 mies., a zatem grupa badana była leczona ponad dwukrotnie dłużej niż kontrolna. Mediana czasu ekspozycji na CER wynosiła 66,4 tygodnia (IQR³¹: 30,0; 83,7), natomiast w przypadku PEM+CIS/KAR – 26,9 tyg. (IQR: 13,0; 62,3). Podano również, że w dniu 24.06.2016 r. (data odcięcia) mediana czasu od randomizacji do wykonania analizy PFS dla wszystkich chorych wynosiła 19,7 miesiąca. W ocenie badaczy, wartość ta wynosiła 13,7 miesiąca (zakres: 0-33,6 mies.) w grupie CER oraz 5,6 miesiąca (zakres: 0-28,4 mies.) w grupie chorych stosujących PEM+CIS/KAR.

Szczegółowe dane dotyczące ekspozycji na lek znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Czas ekspozycji na lek w badaniu ASCEND-4 (na podstawie AR 2017)

Czas ekspozycji na lek [tyg.]	PEM N=175*	CIS N=87*	KAR N=100*	CHEM N=175	CER N=189
Kategorie czasowe, n (%)					
<3	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,1)	3 (1,6)
3 do <6	13 (7,4)	12 (13,8)	13 (13,0)	13 (7,4)	7 (3,7)
6 do <9	12 (6,9)	5 (5,7)	10 (10,0)	12 (6,9)	4 (2,1)
9 do <12	4 (2,3)	10 (11,5)	20 (20,0)	4 (2,3)	8 (4,2)
12 do <15	17 (9,7)	57 (65,5)	48 (48,0)	17 (9,7)	10 (5,3)
15 do <18	10 (5,7)	3 (3,4)	5 (5,0)	10 (5,7)	3 (1,6)
18 do <21	14 (8,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	14 (8,0)	3 (1,6)
21 do <24	9 (5,1)	n/d	0 (0,0)	9 (5,1)	3 (1,6)
24 do <27	7 (4,0)	n/d	n/d	7 (4,0)	5 (2,6)
27 do <30	8 (4,6)	n/d	n/d	8 (4,6)	1 (0,5)
30 do <33	6 (3,4)	n/d	n/d	6 (3,4)	5 (2,6)
≥33	73 (41,7)	n/d	n/d	73 (41,7)	137 (72,5)
Czas ekspozycji na lek [tyg.]					

³¹ IQR, ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

Czas ekspozycji na lek [tyg.]	PEM N=175*	CIS N=87*	KAR N=100*	CHEM N=175	CER N=189
Średnia	36,7	10,9	10,5	36,7	61,3
SD	28,76	3,51	4,04	28,76	35,06
Mediana	26,9	12,0	12,0	26,9	66,4
Zakres	(0,7-126,7)	(3,0-15,1)	(0,7-18,0)	(0,7-126,7)	(1,0-144,4)

*liczba chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę danego leku

Czas ekspozycji na lek [tyg.] = (data ostatniej ekspozycji na lek – data pierwszej ekspozycji na lek + 1)/7

Dla grup stosujących PEM (N=175), CIS (N=87) lub KAR (N=100) datę ostatniej ekspozycji na lek definiowano jako datę przyjęcia ostatniej dawki leku + 20 dni, datę ostatniego kontaktu z chorym przed utratą z okresu obserwacji, datę zgonu lub datę odcięcia

Dla grupy stosującej CHEM (N=175) datę ostatniej ekspozycji na chemioterapię definiowano jako datę przyjęcia ostatniej dawki któregośkolwiek leku + 20 dni, datę ostatniego kontaktu z chorym przed utratą z okresu obserwacji, datę zgonu lub datę odcięcia

Ze względu na powyższe różnice, w przypadku wielu punktów końcowych nie było zasadne policzenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami.

Na podstawie danych estymowanych przedstawionych na wykresach Kaplana-Meiera założono, że maksymalny okres obserwacji to 32 miesiące (data odcięcia – 24.06.2016 r.).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

3.10.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie dłuższy w populacji ogólnej u chorych leczonych CER w porównaniu do chorych stosujących PEM + CIS/KAR (faza indukcyjna i podtrzymująca). Spójne wyniki otrzymano podczas analizy zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji, a także uwzględniając populację FAS i PPS.

Przyjmuje się, że minimalna istotna klinicznie różnica w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wynosi konserwatywnie 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5. Należy zatem uznać, że w populacji ogólnej różnica między grupą leczoną CER a grupą leczoną PEM + CIS/KAR jest istotna klinicznie, co potwierdzają autorzy badania.

Ponadto, wykonano analizę w podgrupach tożsamyh z czynnikami stratyfikującymi, względem których przeprowadzono randomizację oraz w innych podgrupach, które uznano

za właściwe. Kliniczną korzyść z leczenia CER w porównaniu z PEM + CIS/KAR w odniesieniu do PFS zaobserwowano w większości podgrup. Jej brak w niektórych podgrupach mógł być spowodowany ich niewielką liczebnością lub znacznym odsetkiem danych ocenianych.

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości pozostają spójne z wynikami analizy podstawowej.

Dodatkowo, w załączniku (Rozdział 7.1.1.1) przedstawiono wyniki porównania CER względem PEM + CIS/KAR z zastosowaniem korekty grupy kontrolnej przy wykorzystaniu techniki MAIC.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)									
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016 Ocena po wystąpieniu 202 zdarzeń*	Ogółem	IRC (populacja FAS)	16,6 (12,6; 27,2)	189	8,1 (5,8; 11,1)	187	0,55 (0,42; 0,73)	TAK p<0,00001
	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016		IRC (populacja PPS)	16,6 (12,6; 27,2)	186	8,1 (5,8; 11,1)	167	0,56 (0,42; 0,75)	TAK p<0,0001
	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016 Ocena po wystąpieniu 218 zdarzeń		INV (populacja FAS)	16,8 (13,5; 25,2)	189	7,2 (5,8; 9,7)	187	0,49 (0,37; 0,64)	TAK p<0,00001
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016		INV (populacja PPS)	16,8 (13,5; 25,2)	186	7,2 (5,8; 9,7)	167	0,50 (0,38; 0,65)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS		
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N				
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – analiza w podgrupach											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Przerzuty do mózgu podczas fazy przesiewowej	Brak	IRC (populacja FAS)	26,3 (15,4; 27,7)	b/d [#]	8,3 (6,0; 13,7)	b/d [#]	0,48 (0,33; 0,69) ^{##}	TAK	
				IRC (populacja PPS)	26,3 (15,4; 27,7)	129	8,2 (5,8; 12,8)	117	0,45 (0,32; 0,64)	TAK	
				IRC (wg analityków EMA)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,45 (0,32; 0,64)	TAK	
				INV (populacja FAS)	25,2 (13,9; n/o)	130	8,3 (5,8; 11,1)	125	0,44 (0,31; 0,63)	TAK	
				INV (populacja FAS)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,42 (0,30; 0,59)	TAK	
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016			Obecne	IRC (populacja FAS)	10,7 (8,1; 16,4)	59	6,7 (4,1; 10,6)	62	0,70 (0,44; 1,12)	NIE
					IRC (populacja PPS)	10,7 (6,8; 16,4)	57	7,0 (4,2; 11,1)	50	0,85 (0,52; 1,37)	NIE
					IRC (wg analityków EMA)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,80 (0,50; 1,28)	NIE
					INV (populacja FAS)	13,5 (9,0; 16,7)	59	6,7 (4,2; 10,6)	62	0,58 (0,36; 0,92)	TAK
	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016			INV (populacja FAS)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,66 (0,41; 1,05)	NIE	
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016	Przerzuty do mózgu na początku badania	Brak	IRC (populacja FAS)	25,2 (b/d)	b/d [^]	8,2 (b/d)	b/d [^]	0,47 (b/d)	TAK	
			Obecne		11,0 (b/d)	b/d [^]	6,7 (b/d)	b/d [^]	0,79 (b/d)	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS	
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		≥1	IRC (populacja FAS)	16,6 (10,9; 27,7)	120	6,7 (4,3; 8,5)	116	0,52 (0,37; 0,74)	TAK
				IRC (populacja PPS)	16,6 (10,9; 27,7)	117	7,0 (4,3; 9,7)	103	0,53 (0,37; 0,76)	TAK
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		1-2	IRC (wg analityków EMA)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,53 (0,37; 0,75)	TAK
				INV (populacja FAS)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,48 (0,34; 0,67)	NIE
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		1	IRC (populacja FAS)	25,2 (12,5; 27,7)	107	6,7 (4,3; 9,7)	105	b/d	b/d
			2	IRC (populacja FAS)	8,8 (1,8; 16,4)	13	6,1 (0,2; 15,1)	11	b/d	b/d
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016	Wcześniejsza chemioterapia (neo) adjuwantowa	Tak	IRC (populacja FAS)	n/o (6,9; n/o)	10	n/o (14,5; n/o)	9	1,41 (0,12; 15,84)	NIE
				IRC (populacja PPS)	n/o (6,9; n/o)	10	n/o (n/o; n/o)	4	n/o (0,00; n/o)	b/d
IRC (wg analityków EMA)	b/d			b/d	b/d	b/d	0,58 (0,04; 9,30)	NIE		
INV (populacja FAS)	b/d			b/d	b/d	b/d	0,34 (0,03; 3,85)	NIE		
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		Nie	IRC (populacja FAS)	16,4 (12,1; 27,2)	179	7,5 (5,7; 9,7)	178	0,55 (0,41; 0,73)	TAK
				IRC (populacja PPS)	16,4 (12,1; 27,2)	176	7,6 (5,7; 10,6)	163	0,56 (0,42; 0,74)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa		Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
					Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016			IRC (wg analityków EMA)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,55 (0,41; 0,73)	TAK
				INV (populacja FAS)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,49 (0,37; 0,65)	TAK
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016	Początkowa suma średnic ocenianych zmian	< mediany	IRC (populacja FAS)	26,3 (14,0; n/o)	b/d	10,6 (7,0; 14,5)	b/d	0,51 (0,32; 0,80)	TAK
			≥ mediany		13,9 (9,5; 27,2)	b/d	5,6 (4,1; 8,1)	b/d	0,53 (0,36; 0,79)	TAK
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016	Palenie tytoniu	Nigdy	IRC (populacja FAS)	16,6 (11,7; 27,7)	108	8,3 (7,0; 12,5)	122	0,56 (0,38; 0,80)	TAK
			Wcześniej lub obecnie		15,7 (9,7; 26,3)	81	5,8 (4,1; 12,4)	65	0,48 (0,30; 0,77)	TAK
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy, którzy kontynuowali terapię >15 tyg.		IRC	25,2 (15,4; 27,7)	189	11,1 (7,6; 13,8)	175	0,53 (0,38; 0,74)	TAK
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy, którzy otrzymali terapię podtrzymującą		IRC (populacja SAS***)	16,6 (12,6; 27,2)	189	11,1 (7,6; 13,8)	127	0,68 (0,50; 0,92)	TAK
		Chorzy, którzy nie kwalifikowali się do terapii podtrzymującej			16,6 (12,6; 27,2)	189	1,7 (1,4; 3,1)	48	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – analiza wrażliwości (populacja FAS)									
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	IRC (analiza dopasowana ^{###})	b/d	189	b/d	187	0,50 (0,37; 0,66)	TAK
	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		IRC lub INV – analiza ze stratyfikacją	13,9 (11,0; 19,1)	189	6,8 (4,3; 8,3)	187	0,55 (0,42; 0,72)	TAK p<0,001
	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		IRC – stratyfikacja na podstawie czynników stratyfikacyjnych randomizacji na początku badania	16,6 (12,6; 27,2)	189	8,1 (5,8; 10,6)	186	0,55 (0,41; 0,73)	TAK p<0,001
	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		IRC – analiza bez stratyfikacji	16,6 (12,6; 27,2)	189	8,1 (5,8; 11,1)	187	0,53 (0,40; 0,70)	TAK p<0,001
	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		IRC – analiza ze stratyfikacją, z wykluczeniem rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej jako powodu cenzury danych	16,4 (12,5; 27,2)	189	8,1 (5,8; 11,1)	187	0,56 (0,43; 0,75)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		IRC – analiza ze stratyfikacją, z uwzględnieniem rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej jako zdarzenia PFS	15,4 (11,3; 25,2)	189	6,0 (4,3; 7,9)	187	0,52 (0,40; 0,67)	TAK p<0,001
	Maksymalny OBS: około 32** Data odcięcia: 24.06.2016		IRC – analiza ze stratyfikacją, z uwzględnieniem chorych z ≥2 brakującymi ocenami guza przed progresją/zgonem	16,4 (12,2; 27,2)	189	8,1 (5,8; 10,6)	187	0,56 (0,42; 0,74)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna									

*98,5% zdarzeń wymaganych do ostatecznej oceny

**na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla podgrup z lub bez przerzutów do mózgu w fazie przesiewowej założono, że okres obserwacji będzie zbliżony dla wszystkich analizowanych podgrup

***ang. *safety analysis set* – populacja, w której analizowano bezpieczeństwo

^według informacji w publikacji liczba chorych w obu grupach łącznie wynosiła 272 osoby z nieobecnyymi oraz 104 chorych z obecnymi przerzutami do mózgu (nie podano liczby N dla poszczególnych grup)

^^według informacji w publikacji liczba chorych w obu grupach łącznie wynosiła 18, 199 oraz 159 osób pochodzących odpowiednio z Ameryki Południowej, Europy oraz Azji/Pacyfiku (nie podano liczby N dla poszczególnych grup)

#według informacji w publikacji liczba chorych w obu grupach łącznie ocenionych przez niezależną komisję wynosiła 126 osób (nie podano liczby N dla poszczególnych grup)

##na wykresie w publikacji podano wartość 0,48 (95% CI: 0,34; 0,69)

###analiza dopasowana na podstawie danych początkowych tj.: stopień zaawansowania choroby, pochodzenie, wiek, rasa oraz płeć

3.10.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu oceniane przez IRC jest wyższe u chorych leczonych CER w porównaniu do chorych stosujących PEM + CIS/KAR w każdym punkcie czasowym, zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach ocenionych

w 15 mies. badania. Różnica między grupami zwiększa się z biegiem czasu świadcząc o większych korzyściach wynikających ze stosowania certynibu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w ocenie niezależnej komisji (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	Podgrupa	CER		PEM+CIS/KAR		
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu – IRC							
ASCEND-4 (AR 2017)	3	Ogółem	82,1 (75,7; 87,0)	189	77,2 (70,1; 82,9)	187	
	6		75,0 (67,9; 80,8)	189	56,8 (48,6; 64,1)	187	
	9		66,6 (59,0; 73,1)	189	44,8 (36,7; 52,5)	187	
	12		59,9 (52,1; 66,8)	189	40,4 (32,5; 48,2)	187	
	15	Ogółem	54,1 (46,2; 61,3)	189	30,5 (23,0; 38,4)	187	
		Stan sprawności wg WHO	0	54,2 (40,8; 65,8)	69	34,5 (21,8; 47,5)	70
			1	57,8 (47,2; 67,0)	107	28,5 (19,1; 38,6)	105
	2		25,0 (6,0; 50,5)	13	16,7 (0,9; 50,8)	11	
	18	Ogółem	48,7 (40,6; 56,4)	189	23,3 (16,3; 31,2)	187	
	21		47,6 (39,3; 55,4)	189	21,7 (14,5; 29,7)	187	
	24		47,6 (39,3; 55,4)	189	18,6 (10,9; 27,9)	187	
	27		38,2 (24,8; 51,4)	189	18,6 (10,9; 27,9)	187	
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna							

*prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

3.10.1.3. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Ocena częstości występowania progresji choroby w analizowanych grupach jest spójna z analizą czasu do wystąpienia zdarzenia. Oznacza to, że CER skuteczniej niż chemioterapia wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu co jest skorelowane z mniejszym odsetkiem chorych, u których wystąpiła progresja lub zgon w grupie CER pomimo dłuższego czasu, w którym raportowano dane. Należy jednak pamiętać, że progresja choroby jest nieunikniona.

Analiza podgrup wykazała, że w prawie każdej z nich progresja choroby lub zgon występowały częściej wśród chorych przyjmujących chemioterapię, pomimo tego, że okres obserwacji

w grupie badanej był dłuższy.

W badaniu oceniano także częstość występowania progresji choroby lub zgonu u osób kontynuujących leczenie >15 tygodni. Po tym czasie część chorych w grupie PEM+CIS/KAR rozpoczęła już terapię CER, co mogło mieć wpływ na zwiększenie częstości występowania progresji choroby lub zgonu w grupie CER.

Wyniki analiz wrażliwości, w których oceniano m.in. znaczenie czynników stratyfikacji pozostały spójne z wynikami analizy podstawowej.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		
				n (%)	N	n (%)	N	
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu								
ASCEND-4 (ChPL Zykadia®)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	IRC (populacja FAS)	89 (47,1) [^]	189	113 (60,4) ^{^^}	187	
			IRC (populacja PPS)	89 (47,8)	186	111 (66,5)	167	
ASCEND-4 (AR 2017)			INV (populacja FAS)	92 (48,7) ^{^^^}	189	126 (67,4) [#]	187	
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – analiza w podgrupach								
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Przerzuty do mózgu podczas fazy przesiewowej	Brak	IRC (populacja PPS)	54 (41,9)	129	77 (65,8)	117
			Obecne	IRC (populacja PPS)	35 (61,4)	57	34 (68,0)	50
		Stan sprawności wg WHO	0	IRC (populacja PPS)	32 (46,4)	69	39 (60,9)	64
			≥1	IRC (populacja PPS)	57 (48,7)	117	72 (69,9)	103
		Wcześniejsza chemioterapia (neo) adjuwantowa	Tak	IRC (populacja PPS)	2 (20,0)	10	0 (0,0)	4
			Nie	IRC (populacja PPS)	87 (49,4)	176	111 (68,1)	163
ASCEND-4 (AR 2017)		Chorzy, którzy kontynuowali terapię >15 tyg.	IRC	156 (82,5)	189	127 (72,6)	175	
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – analiza wrażliwości (populacja FAS)								
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	IRC lub INV – analiza ze stratyfikacją	101 (53,4)	189	129 (69,0)	187	
			IRC – stratyfikacja na podstawie czynników stratyfikacyjnych randomizacji na początku badania	89 (47,1)	189	113 (60,4)	187	
			IRC – analiza bez stratyfikacji	89 (47,1)	189	113 (60,4)	187	

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
			IRC – analiza ze stratyfikacją, z wykluczeniem rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej jako powodu cenzury danych	91 (48,1)	189	114 (61,0)	187
			IRC – analiza ze stratyfikacją, z uwzględnieniem rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej jako zdarzenia PFS	100 (52,9)	189	138 (73,8)	187
			IRC – analiza ze stratyfikacją, z uwzględnieniem chorych z ≥ 2 brakującymi ocenami guza przed progresją/zgonem	94 (49,7)	189	115 (61,5)	187
		Chorzy, którzy otrzymali terapię podtrzymującą	IRC (populacja SAS)	89 (47,1)	189	84 (66,1)	127
		Chorzy, którzy nie kwalifikowali się do terapii podtrzymującej		89 (47,1)	189	28 (58,3)	48
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

^progresja u 79 (88,8%); zgon u 10 (11,2%) chorych

^^progresja u 105 (92,9%); zgon u 8 (7,1%) chorych

^^^progresja u 83 (90,2%); zgon u 9 (9,8%) chorych

#progresja u 118 (93,7%); zgon u 8 (6,3%) chorych

3.10.2. Przeżycie całkowite

Analizę statystyczną OS przeprowadzono po uzyskaniu istotnej statystycznie różnicy w PFS w ocenie niezależnej komisji.

Należy zaznaczyć, że dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) nie były dojrzałe. Obejmowały 107 zgonów, co stanowiło około 42,3% zdarzeń wymaganych do przeprowadzenia ostatecznej analizy OS.

3.10.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną CER a grupą leczoną PEM + CIS/KAR w populacji ogólnej, warto jednak zauważyć, że w grupie kontrolnej mediana została osiągnięta.

Wynik ten należy jednak traktować ze znaczną ostrożnością, ponieważ chorzy w grupie kontrolnej, po progresji choroby, mieli możliwość rozpoczęcia leczenia certynibem, co mogło mieć znaczny wpływ na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego. Dlatego też wykonano analizę wrażliwości z dostosowaniem o chorych zmieniających leczenie z PEM+CIS/KAR na CER, która jednak również nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami. Na taki wynik może mieć wpływ niedojrzałość danych.

W każdej z analiz obserwowano jednak, że stosowanie certynibu wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia zgonu o 19% do 27% w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię.

Dodatkowo, w załączniku (Rozdział 7.1.1.2) przedstawiono wyniki porównania CER względem PEM + CIS/KAR z zastosowaniem korekty grupy kontrolnej przy wykorzystaniu techniki MAIC.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Czas przeżycia całkowitego (OS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia całkowitego (OS)								
<i>ASCEND-4 (Soria 2017)</i>	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016 Ocena po wystąpieniu 107 zdarzeń*	Populacja FAS	n/o (29,3; n/o)	189	26,2 (22,8; n/o)	187	0,73 (0,50; 1,08)	NIE p=0,056
<i>ASCEND-4 (AR 2017)</i>	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Analiza wrażliwości z dostosowaniem o chorych zmieniających leczenie	b/d	b/d	b/d	b/d	0,73 (0,49; 1,10)	NIE
		Populacja PPS	b/d	186	b/d	176	0,81 (0,55; 1,20)	NIE p=0,144
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna								

*42,3% zdarzeń wymaganych do ostatecznej oceny

3.10.2.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego zaprezentowano w populacji FAS, gdzie stwierdzono wyższą wartość w czasie 24 miesięcy u chorych stosujących CER w porównaniu do leczonych CHEM. Wyniki te są więc spójne z danymi przedstawionymi jako czas do wystąpienia zdarzenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	CER		PEM+CIS/KAR	
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego					
<i>ASCEND-4 (Soria 2017)</i>	24	70,6 (62,2; 77,5)	189	58,2 (47,6; 67,5)	187
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna					

*prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

3.10.2.3. Częstość występowania zgonów

Częstość występowania zgonów ogółem w czasie trwania badania była wyższa w grupie chorych leczonych PEM + CIS/KAR w porównaniu do CER. Natomiast podczas leczenia częstość występowania zgonów była niewielka i porównywalna w obydwu grupach.

W trakcie trwania badania nie zgłoszono w żadnej grupie zgonu o podejrzanym związku z badanym lekiem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/ KAR			
			n (%)	N	n (%)	N		
Zgony								
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem		48 (25,4)	189	59 (31,6)	187	
				48 (25,4)	189	56 (32,0)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)	Mediana leczenia [tyg.]: CER: 66,4 (IQR: 30,0; 83,7), PEM+CIS/KAR: 26,9 (IQR: 13,0; 62,3) + 30 dni Data odcięcia: 24.06.2016	W trakcie trwania leczenia*	Ogółem		11 (5,8)	189	6 (3,4)	175
			O podejrzanym związku z badanym lekiem		0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
			Zgony spowodowane nowotworami łagodnymi, złośliwymi i nieokreślonymi (w tym torbielami i polipami)***		7 (3,7)	189	5 (2,9)	175
			Zgony z powodu progresji choroby		7 (3,7)	189	5 (2,9)	175
			Zgony z powodu stanu zapalnego płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)		1 (0,5)**	189	0 (0,0)	175
			Zgony z nieznaney przyczyny		1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
			Zgony z powodu zakażenia dróg oddechowych		1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
			Zgony z powodu zawału mięśnia sercowego		1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
			Zgony z powodu zakażenia płuc (ang. <i>lung infection</i>)		0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna								

*zgony, które wystąpiły po 30 dniach od podania ostatniej dawki leku nie zostały uwzględnione

**u chorego odnotowano ciężki stan zapalny płuc (ang. *pneumonitis*) o 3. stopniu nasilenia w dniu 272., zaprzestano u niego podawania leku, a chory zmarł 2 dni później w dniu 274. badania. Zgodnie z opinią badacza, zdarzenie nie było związane ze stosowaniem CER

***wszystkie nowotwory to NDRP

3.10.3. Odpowiedź na leczenie

Jako składowe odpowiedzi na leczenie, oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ ICBR, ang. *intracranial benefit rate* – wskaźnik korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki;
- ⊗ DCR, ang. *disease control rate* – wskaźnik kontroli choroby;
- ⊗ IDCR, ang. *intracranial disease control rate* – wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki;
- ⊗ ORR, ang. *overall response rate* – całkowity odsetek odpowiedzi;
- ⊗ OIRR, ang. *overall intracranial response rate* – całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki;
- ⊗ CR, ang. *complete response* – odpowiedź całkowita;
- ⊗ ICR, ang. *intracranial complete response* – odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki;
- ⊗ PR, ang. *partial response* – odpowiedź częściowa;
- ⊗ IPR, ang. *intracranial partial response* – odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki;
- ⊗ SDi, ang. *stable disease* – stabilizacja choroby;
- ⊗ ISDi, ang. *intracranial stable disease* – stabilizacja choroby odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki;
- ⊗ utrata odpowiedzi;
- ⊗ PD, ang. *progressive disease* – progresja choroby;
- ⊗ IPD, ang. *intracranial progressive disease* – progresja choroby – ocena w obrębie czaszki;
- ⊗ odpowiedź nieznaną (w tym ocena w obrębie czaszki);
- ⊗ najlepsza zmiana względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian;
- ⊗ TTR, ang. *time to treatment response* – czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ DOR, ang. *duration of response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ DOIR, ang. *duration of intracranial response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki.

3.10.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Ocenę istotności statystycznej między grupami przeprowadzono jedynie w przypadku, gdy dane zostały zaprezentowane w konkretnym punkcie czasowym. W pozostałych przypadkach wykonano jedynie zestawienie danych.

Podczas analizy wskaźnika korzyści klinicznych oraz całkowitego odsetka odpowiedzi (w tym ocena w obrębie czaszki) odnotowano większą częstość występowania zdarzeń w grupie otrzymującej CER niż w grupie leczonej chemioterapią. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie była znamienne statystycznie wyższa w podgrupach chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem (ICBR oceniany przez IRC w czasie ≥ 24 tyg.) oraz chorych z ORR (ORR oceniany przez IRC w czasie 12 tyg.). Wyniki te świadczą na korzyść CER a siła interwencji jest wysoka.

Obserwowano wyższy wskaźnik kontroli choroby wśród chorych przyjmujących certynib względem chorych leczonych chemioterapią, także w podziale na podgrupy. Wyniki te nie były jednak spójne z oceną wykonaną na podstawie badań wykonanych w obrębie czaszki.

Za istotną klinicznie zmianę uznano odsetek ORR wynoszący co najmniej 30%, zatem wyniki uzyskane w grupie CER, zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupach, są istotne klinicznie. Co więcej przekraczają ponad dwukrotnie wartość przyjętą za istotną klinicznie zmianę.

W grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR nie stwierdzono natomiast istotności klinicznej w odniesieniu do populacji ogólnej w ocenie IRC oraz w podgrupach chorych ze stanem sprawności 1 lub 2 w ocenie IRC, a najwyższy odsetek, jaki uzyskano to jedynie 32,1%

w populacji ogólnej w ocenie INV. Różnice między opiniowanymi technologiami także można uznać za istotne klinicznie, a różnica ta świadczy na korzyść CER.

Odsetek uzyskania OIRR z kolei, w każdej z podgrup stosujących CER był istotny klinicznie w przeciwieństwie do PEM + CIS/KAR, gdzie nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w żadnej podgrupie. Różnice między terapią celowaną a chemioterapią można uznać za istotne klinicznie w odniesieniu do podgrup chorych z mierzalnymi zmianami.

Należy też zaznaczyć, że odpowiedź całkowita była uzyskana jedynie w grupie przyjmującej certynib. Jednak podczas oceny CR w obrębie czaszki odpowiedź na leczenie stwierdzano także w grupie kontrolnej, przy czym wyższa częstość zdarzeń obserwowana była wśród

chorych przyjmujących CER. Zmiany te nie były jednak istotne klinicznie. Z kolei odpowiedź częściowa odnotowywana była znacznie częściej u chorych leczonych certynibem (także podczas oceny w obrębie czaszki) i w większości przypadków była istotna klinicznie. Dla CR i PR (włącznie z oceną w obrębie czaszki), jako punktów końcowych wpływających na ORR, za istotną klinicznie przyjęto co najmniej 30% zmianę.

Stabilizacja choroby oraz utrata odpowiedzi obserwowana była częściej u chorych zakwalifikowanych do leczenia chemioterapią.

Progresja choroby występowała częściej u chorych otrzymujących chemioterapię. Jednak ocena w obrębie czaszki w podgrupach odbiega od wyników oceny wśród populacji FAS.

Odpowiedź na leczenie nie była znana u większego odsetka w grupie przyjmującej chemioterapię niż CER i nie była spójna z oceną w obrębie czaszki.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa [^]	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Wskaźnik korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki (ICBR)[#]												
ASCEND-4 (Soria 2017)	≥12 tyg. ^{##}	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	43 (79,6)	54	39 (75,0)	52	1,30 (0,52; 3,25)	0,05 (-0,11; 0,21)	n/d	NIE	
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		19 (86,4)	22	15 (68,2)	22	2,96 (0,65; 13,41)	0,18 (-0,06; 0,42)	n/d	NIE	
	≥24 tyg. ^{##}	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem		38 (70,4)	54	29 (55,8)	52	1,88 (0,85; 4,19)	0,15 (-0,04; 0,33)	n/d	NIE	
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		19 (86,4)	22	11 (50,0)	22	6,33 (1,45; 27,73)	0,36 (0,11; 0,62)	3 (2; 10)	TAK	
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)												
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem		IRC	160 (84,7)	189	138 (73,8)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
				INV	169 (89,4)	189	142 (75,9)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
		Stan sprawności wg WHO	0	IRC	61 (88,4)	69	55 (78,6)	70	n/d	n/d	n/d	b/d
			1		89 (83,2)	107	77 (73,3)	105	n/d	n/d	n/d	b/d
			2		10 (76,9)	13	5 (45,5)	11	n/d	n/d	n/d	b/d
Wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki (IDCR)												
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	48 (88,9)	54	48 (92,3)	52	n/d	n/d	n/d	b/d	
		Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		29 (90,6)	32	30 (96,8)	31	n/d	n/d	n/d	b/d	

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa [^]		Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem			19 (86,4)	22	20 (90,9)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii			12 (92,3)	13	17 (94,4)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)												
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem		IRC	137 (72,5)	189	50 (26,7)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
				INV	139 (73,5)	189	60 (32,1)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
ASCEND-4 (AR 2017)	12 tyg. ^{##}	Stan sprawności wg WHO	0	IRC	51 (73,9)	69	21 (30,0)	70	n/d	n/d	n/d	b/d
			1		77 (72,0)	107	28 (26,7)	105	n/d	n/d	n/d	b/d
			2		9 (69,2)	13	1 (9,1)	11	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z ORR		IRC	124 (90,5)	137	16 (32,0)	50	20,27 (8,89; 46,22)	0,59 (0,45; 0,72)	2 (2; 3)	TAK
Całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki (OIRR)												
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem		IRC	25 (46,3)	54	11 (21,2)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii			15 (46,9)	32	9 (29,0)	31	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem			16 (72,7)	22	6 (27,3)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii			9 (69,2)	13	5 (27,8)	18	n/d	n/d	n/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa^	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź całkowita (CR)											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	IRC	1 (0,5)	189	0 (0,0)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
			INV	5 (2,6)	189	0 (0,0)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki (ICR)											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	11 (20,4)	54	7 (13,5)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		8 (25,0)	32	6 (19,4)	31	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		2 (9,1)	22	2 (9,1)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		2 (15,4)	13	2 (11,1)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź częściowa (PR)											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	IRC	136 (72,0)	189	50 (26,7)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
			INV	134 (70,9)	189	60 (32,1)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki (IPR)											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	14 (25,9)	54	4 (7,7)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		7 (21,9)	32	3 (9,7)	31	n/d	n/d	n/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa [^]	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		14 (63,6)	22	4 (18,2)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		7 (53,8)	13	3 (16,7)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Stabilizacja choroby (SDi)											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies.	Ogółem	IRC	23 (12,2)*	189	88 (47,1)**	187	n/d	n/d	n/d	b/d
			INV	30 (15,9)	189	82 (43,9)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
ASCEND-4 (AR 2017)	Data odcięcia: 24.06.2016	Z wykluczeniem chorych, u których nie stwierdzono CR lub PD	IRC	20 (10,6)	189	79 (42,2)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Stabilizacja choroby – ocena w obrębie czaszki (ISDi)											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	23 (42,6)***	54	37 (71,1)^^	52	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		14 (43,8)^	32	21 (67,7)**	31	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		3 (13,6)	22	14 (63,6)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		3 (23,1)	13	12 (66,7)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Utrata odpowiedzi											
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z ORR	IRC	54 (39,4)	137	22 (44,0)	50	n/d	n/d	n/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa^	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby (PD)											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	IRC	19 (10,1)	189	26 (13,9)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
			INV	11 (5,8)	189	21 (11,2)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Progresja choroby – ocena w obrębie czaszki (IPD)											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	3 (5,6)	54	3 (5,8)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		3 (9,4)	32	0 (0,0)	31	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		1 (4,5)	22	1 (4,5)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		1 (7,7)	13	0 (0,0)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź nieznana											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	IRC	10 (5,3)	189	23 (12,3)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
			INV	9 (4,8)	189	24 (12,8)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź nieznana – ocena w obrębie czaszki											
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	3 (5,6)	54	1 (1,9)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		0 (0,0)	32	1 (3,2)	31	n/d	n/d	n/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa [^]	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		2 (9,1)	22	1 (4,5)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		0 (0,0)	13	1 (5,6)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka (w określonych punktach czasowych) lub średnia; waga punktu końcowego – wysoka											

*analiza 3 chorych; u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

**analiza 9 chorych; u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub progresji choroby dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

***analiza 20 chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub progresji choroby dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

[^]populacja chorych z przerzutami do mózgu oraz chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu obejmowała chorych; u których wykonano co najmniej jeden pomiar oprócz oceny na początku badania

^{^^}analiza 11 chorych; u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub progresji choroby dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

^{^^^}analiza 23 chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub progresji choroby dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

[#]analiza *post-hoc*

^{##}prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

Częstość występowania najlepszej zmiany względem wartości początkowych w ocenie IRC w populacji FAS była analizowana w odniesieniu do redukcji, wzrostu lub braku zmian. Redukcja zmian była wyższa o około 10% w grupie stosującej CER względem PEM + CIS/KAR. Z kolei w przypadku wzrostu zmian odsetek był porównywalny. Brak zmiany względem wartości początkowych zgłaszano częściej w grupie PEM + CIS/KAR w porównaniu do grupy CER.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 18.

Częstość występowania najlepszej zmiany względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian w ocenie niezależnej komisji (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/KAR	
			n (%)	N	n (%)	N
Najlepsza zmiana względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian						
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Redukcja (zmiana <0%)	156 (90,2)	173	122 (80,3)	152
		Wzrost (zmiana >0%)	8 (4,6)	173	5 (3,3)	152
		Bez zmian (zmiana =0%)	0 (0,0)	173	6 (4,0)	152
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – wysoka						

3.10.3.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie dla daty odcięcia 24.06.2016 r. zarówno w ocenie IRC jak i INV, była niemal dwukrotnie niższa w grupie stosującej CER niż w grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR. Chorzy, którym podawano CER osiągnęli więc odpowiedź na leczenie znacznie szybciej niż chorzy leczeni z wykorzystaniem chemioterapii. Autorzy publikacji *Soria 2017* nie podali jednak informacji o istotności statystycznej dla różnicy między grupami w tych wynikach.

Wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 19.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		Różnica median (zakres)	IS
			Mediana (zakres) [tyg.]	N	Mediana (zakres) [tyg.]	N		
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR)								
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32	IRC	6,14 (5,1; 61,7)	137	13,36 (5,1; 90,1)	50	-7,22 (b/d)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		Różnica median (zakres)	IS
			Mediana (zakres) [tyg.]	N	Mediana (zakres) [tyg.]	N		
	Data odcięcia: 24.06.2016	INV	6,29 (5,1; 71,9)	139	12,64 (4,7; 84,0)	60	-6,35 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – wysoka								

3.10.3.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na leczenie w większości przypadków był dłuższy w grupie CER niż w grupie PEM + CIS/KAR, z wyjątkiem DOIR ocenianego przez IRC w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu ogółem. Na rozbieżności może mieć wpływ niewielka liczebność podgrup.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa***	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		Różnica median	IS	
				Mediana (95% CI) [mies.]	N**	Mediana (95% CI) [mies.]	N**			
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)										
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32	Ogółem	IRC	23,9 (16,6; n/o)	137	11,1 (7,8; 16,4)	50	12,8	b/d	
			INV	23,3 (17,6; n/o)	139	8,0 (5,8; 13,4)	60	15,3	b/d	
ASCEND-4 (AR 2017)	Data odcięcia: 24.06.2016	Stan sprawności wg WHO	IRC	0	24,7 (12,6; n/o)	51	11,4 (5,6; n/o)	21	13,3	b/d
				1	23,9 (23,7; n/o)	77	11,1 (7,8; n/o)	28	12,8	b/d
				2	8,2 (2,8; 15,0)	9	5,9 (n/o; n/o)	1	2,3	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki (DOIR)										
ASCEND-4 (AR 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	16,6 (8,1; 21,3)	25	18,4 (1,5; 18,4)	11	-1,8	b/d	
		Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		12,4 (6,5; n/o)	15	9,9 (1,5; 18,4)	9	2,5	b/d	
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		16,6 (8,1; n/o)	16	n/o (1,5; n/o)*	6	n/o	b/d	
		Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		16,6 (5,4; 16,6)	9	n/o (1,5; n/o)	5	n/o	b/d	
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – wysoka										

*przyczyną braku możliwości określenia czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ocena w obrębie czaszki) w grupie kontrolnej był brak progresji choroby w momencie analizy przez 4 (66,7%) z 6 chorych

**dotyczy chorych z odpowiedzią CR lub PR

***populacja chorych z przerzutami do mózgu oraz chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu obejmowała chorych; u których wykonano co najmniej jeden pomiar oprócz oceny na początku badania

3.10.3.4. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w populacji FAS było znacznie wyższe w grupie stosującej CER niż w grupie stosującej PEM + CIS/KAR. Prawdopodobieństwo określano w 15., 18. i 21 miesiącu. Analiza w podgrupach przeprowadzona przez IRC potwierdza wyniki otrzymane w populacji ogólnej.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	Podgrupa		Ocena	CER		PEM+CIS/KAR	
					% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie								
ASCEND-4 (Soria 2017)	21	Ogółem		IRC	59,0 (49,3; 67,4)	189	n/o (n/o; n/o)	
				INV	53,9 (42,9; 63,6)	189	13,8 (1,6; 39,1)	
ASCEND-4 (ChPL Zykadia®)	18	Ogółem		IRC	59 (49,3; 67,4)	189	30,4 (14,1; 48,6)	
ASCEND-4 (AR 2017)	15	Ogółem		IRC	54,1 (46,2; 61,3)	189	30,5 (23,0; 38,4)	
		Stan sprawności wg WHO	0		54,2 (40,8; 65,8)	69	34,5 (21,8; 47,5)	
			1		57,8 (47,2; 67,0)	107	28,5 (19,1; 38,6)	
			2		25,0 (6,0; 50,5)	13	16,7 (0,9; 50,8)	
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – wysoka								

*prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

3.10.4. Jakość życia

Jakość życia w badaniu *ASCEND-4* oceniono wykorzystując kwestionariusze LCSS, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 oraz EQ-5D-5L. Były to eksploracyjne punkty końcowe.

Stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) wśród chorych, u których oceniano jakość życia za pomocą kwestionariuszy był wysoki ($\geq 80\%$) w obu grupach w większości punktów czasowych w trakcie trwania badania.

Według autorów publikacji stosowanie CER wiązało się z poprawą wyników wszystkich domen kwestionariusza LCSS dotyczących objawów w porównaniu do stosowania CHEM, z czego

w przypadku czterech (tj.: ból w klatce piersiowej, kaszel, spłylenie oddechu i zmęczenie) na sześć ocenianych domen poprawa była istotna. Co więcej, średni wskaźnik obciążenia chorobą, całkowity niepokój związany z objawami oraz normalne funkcjonowanie, jak również ogólny wynik i ogólna jakość życia uległy znamiennej poprawie. Nie zaobserwowano natomiast różnic między grupami w przypadku domen dotyczących zmniejszenia łaknienia i krwioplucia.

Czas do pogorszenia objawów oceniany na podstawie kwestionariuszy LCSS i QLQ-LC13 w populacji FAS był znamienne statystycznie wyższy w grupie CER niż w grupie kontrolnej. Ocenie poddano najbardziej znaczące objawy, tj. ból w klatce piersiowej, kaszel i spłylenie oddechu. Ryzyko wystąpienia pogorszenia tych objawów było zredukowane odpowiednio o 39% do 52% po zastosowaniu CER zamiast CHEM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Czas do pogorszenia objawów – ocena na podstawie skali LCSS, QLQ-LC13 (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS, [mies.]	Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do pogorszenia objawów								
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32	Komponenta złożona skali LCSS (ból w klatce piersiowej, kaszel, spłylenie oddechu)	n/o (20,9; n/o)	189	18,4 (13,9; n/o)	187	0,61 (0,41; 0,90)	TAK p=0,0055
	Data odcięcia: 24.06.2016	Komponenta złożona skali QLQ-LC13 (ból w klatce piersiowej, kaszel, spłylenie oddechu)	23,6 (20,7; n/o)	189	12,6 (8,9; 14,9)	187	0,48 (0,34; 0,69)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna								

Prawdopodobieństwo niewystąpienia całkowitego pogorszenia objawów w populacji FAS oceniano na podstawie kwestionariuszy LCSS i QLQ-LC13. Wyniki wskazują, że jest ono niemal dwukrotnie wyższe podczas oceny w 18. i 24. mies. w grupie chorych stosujących CER w porównaniu do grupy PEM + CIS/KAR.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Prawdopodobieństwo niewystąpienia całkowitego pogorszenia objawów – ocena na podstawie skali LCSS, QLQ-LC13 (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]*	Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/KAR	
			% (95% CI) [mies.]	N	% (95% CI) [mies.]	N
Prawdopodobieństwo niewystąpienia całkowitego pogorszenia objawów						
ASCEND-4 (AR 2017)	24	Komponenta złożona skali LCSS (ból w klatce piersiowej, kaszel, spłylenie oddechu)	55,3 (43,6; 65,5)	189	25,9 (6,8; 50,8)	187
	18	Komponenta złożona skali QLQ-LC13 (ból w klatce piersiowej, kaszel, spłylenie oddechu)	60,8 (51,8; 68,7)	189	34,4 (23,4; 45,7)	187
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna						

*prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

Istotną statystycznie różnicę dla zmiany względem wartości początkowych na korzyść CER zaobserwowano w ogólnym wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak nie w skali VAS tego kwestionariusza.

W niemal wszystkich domenach dotyczących funkcjonowania kwestionariusza QLQ-C30 (z wyjątkiem funkcjonowania poznawczego) obserwowano statystycznie istotną przewagę CER nad CHEM. Zmiana wyniku na plus świadczy o skutecznym działaniu leku. Większą skuteczność CER stwierdzono także w wielu domenach kwestionariusza QLQ-C30 dotyczących objawów (z wyjątkiem nudności i wymiotów, zmniejszenia łaknienia oraz biegunki), gdzie zmiana wyniku na minus świadczy o skuteczności terapii.

W prawie wszystkich ocenianych domenach kwestionariusza QLQ-LC13 dotyczących objawów charakterystycznych dla raka płuca (z wyjątkiem bólu ramienia lub barku i krwioplucia) wykazano statystycznie istotną przewagę CER nad CHEM. Zmiana wyniku na minus świadczy o skutecznym leczeniu.

Minimalną istotną klinicznie różnicą jest zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 o ≥ 10 punktów względem wcześniej uzyskanych wartości (prawdopodobnie można tą wartość odnieść także do całego kwestionariusza, czyli EORTC QLQ-C30). W przypadku kwestionariusza EQ-5D-5L nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. W publikacji nie przedstawiono jednak średnich zmian, na podstawie których można by określić istotność kliniczną, oceniono jednak wartości MD.

Zgodnie z powyższym za istotną klinicznie różnicę między grupami należy uznać zmianę wyniku w domenie objawowej (biegunka) kwestionariusza QLQ-C30 (MD=22,1; 95% CI), na korzyść chemioterapii. Z kolei różnice, które są bliskie istotnych klinicznie zaobserwowano w przypadku funkcjonowania w rolach społecznych, duszności, kaszlu i łysienia i świadczą one na korzyść certynibu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Zmiana wyników dot. jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L, QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 (populacja FAS)

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/KAR		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz EQ-5D-5L								
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Wynik ogółem	b/d	189	b/d	187	0,04 (0,02; 0,07)	TAK p=0,0006
Skala EQ-5D-5L – VAS								
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Wynik ogółem	b/d	189	b/d	187	2,3 (-0,03; 4,59)	NIE p=0,053
Kwestionariusz QLQ-C30 – domeny funkcjonowania								
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Ogólna ocena stanu zdrowia	b/d	189	b/d	187	4,49 (1,98; 6,85)*	TAK p<0,001
		Funkcjonowanie fizyczne	b/d	189	b/d	187	5,63 (3,12; 8,07)*	TAK p<0,001
		Funkcjonowanie emocjonalne	b/d	189	b/d	187	3,90 (1,46; 6,34)*	TAK p<0,05
		Funkcjonowanie społeczne	b/d	189	b/d	187	3,57 (0,09; 6,96)*	TAK p<0,05
		Funkcjonowanie poznawcze	b/d	189	b/d	187	1,68 (-0,53; 4,05)*	NIE
		Funkcjonowanie w rolach społecznych	b/d	189	b/d	187	7,41 (3,93; 10,80)*	TAK p<0,001
Kwestionariusz QLQ-C30 – domeny objawowe								
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Zmęczenie	b/d	189	b/d	187	-5,00 (-7,78; -2,11)*	TAK p<0,001
		Nudności i wymioty	b/d	189	b/d	187	3,44 (1,22; 5,67)*	TAK p<0,001
		Ból	b/d	189	b/d	187	-2,78 (-5,33; -0,33)*	TAK p<0,05
		Duszność	b/d	189	b/d	187	-7,33 (-10,00; -4,67)*	TAK p<0,001
		Bezsensowność	b/d	189	b/d	187	-4,67 (-7,56; -1,78)*	TAK p<0,05

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/KAR		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		Zmniejszenie łaknienia	b/d	189	b/d	187	-1,33 (-4,33; 1,78)*	NIE
		Zaparcie	b/d	189	b/d	187	-4,44 (-6,56; -2,22)*	TAK p<0,001
		Biegunka	b/d	189	b/d	187	22,1 (19,4; 24,8)*	TAK p<0,001
		Trudności finansowe	b/d	189	b/d	187	-4,56 (-8,67; -0,44)*	TAK p<0,05
Kwestionariusz QLQ-LC13								
ASCEND-4 (Soria 2017)	Maksymalny OBS: około 32 Data odcięcia: 24.06.2016	Duszność	b/d	189	b/d	187	-6,32 (-8,75; -3,82)*	TAK p<0,001
		Ból w klatce piersiowej	b/d	189	b/d	187	-2,94 (-5,15; -0,74)*	TAK p<0,05
		Ból ramienia lub barku	b/d	189	b/d	187	-2,35 (-4,78; 0,07)*	NIE
		Ból w innych częściach ciała	b/d	189	b/d	187	-2,65 (-5,15; -0,07)*	TAK p<0,05
		Kaszel	b/d	189	b/d	187	-7,72 (-10,2; -5,29)*	TAK p<0,001
		Ból w jamie ustnej	b/d	189	b/d	187	-4,34 (-5,74; -2,94)*	TAK p<0,001
		Zaburzenia połykania	b/d	189	b/d	187	-1,84 (-3,31; -0,44)*	TAK p<0,05
		Neuropatia obwodowa	b/d	189	b/d	187	-5,59 (-8,09; -3,09)*	TAK p<0,001
		Łysienie	b/d	189	b/d	187	-7,50 (-9,85; -5,07)*	TAK p<0,001
		Krwioplucie	b/d	189	b/d	187	-0,52 (-1,18; 0,15)*	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka; waga punktu końcowego – krytyczna								

*dane odczytane z wykresu

3.11. Ocena skuteczności CER vs KRYZ – porównanie 1

Wysoka homogeniczność większości analizowanych punktów końcowych upoważniała do wykonania porównania pośredniego CER względem KRYZ z wykorzystaniem badań *ASCEND-4* i *PROFILE 1014*.

W obydwu badaniach w grupie kontrolnej chorzy przyjmowali jednakową dwuskładnikową chemioterapię opartą na związkach platyny. Założono, że terapia ta (PEM+CIS/KAR) może stanowić wspólną referencję, gdyż jest wystarczająco spójna – przeprowadzono więc porównanie pośrednie metodą Buchera.

W przypadku punktów końcowych o średniej homogeniczności wykonano zestawienie wyników. Opisowej oceny skuteczności CER względem KRYZ dokonywano przy uwzględnieniu stopnia spójności wyników dla wspólnej referencji.

Dane oceniano jako porównywalne, jeśli różnica nie przekraczała 10%.

Porównanie CER z KRYZ wykonano w oparciu o następujące punkty końcowe:

- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊗ przeżycie całkowite;
- ⊗ odpowiedź na leczenie, w tym:
 - ⊗ ORR;
 - ⊗ OIRR;
 - ⊗ CR;
 - ⊗ ICR;
 - ⊗ PR;
 - ⊗ SDi;
 - ⊗ PD;
 - ⊗ IPD;
 - ⊗ odpowiedź nieznana;
 - ⊗ TTR;
 - ⊗ DOR;
- ⊗ jakość życia (kwestionariusz EORCT QLQ-LC13).

W przypadku danych, które w publikacjach były przedstawiane dla różnych populacji (np. FAS i PPS) oraz ocenianych przez badaczy lub niezależną komisję, wykonywano analizę wrażliwości. Analiza taka pozwoliła na zwiększenie wiarygodności porównań poprzez weryfikację, czy uzyskiwane wyniki są spójne przy różnych zestawieniach danych.

Szczegółowa ocena znajduje się w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu

3.11.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Przedstawione poniżej czasy do wystąpienia zdarzenia wskazują, że stosowanie certynibu wydłuża czas do progresji choroby lub zgonu (mediana 16,6 mies.) skuteczniej niż kryzotynib (10,9 mies.). Warto zauważyć, że dolna granica przedziału ufności dla mediany w grupie CER jest niemal równa górnej granicy przedziału ufności dla mediany w grupie KRYZ. Mediany dla grup kontrolnych są z kolei porównywalne.

Analiza HR dla PFS nie wykazała jednak statystycznie istotnych różnic między CER a KRYZ, co więcej wynik świadczy o przewadze KRYZ, co może być spowodowane tym, że wspólna referencja nie jest jednak wystarczająco spójna, dane są niedojrzałe lub istnieje inny czynnik zakłócający.

Analiza wrażliwości polegająca na wykonaniu porównania wyników uzyskanych dla różnych populacji (FAS i PPS) oraz uzyskanych w wyniku oceny IRC lub INV pozostaje spójna z analizą podstawową. Analiza w podgrupach także nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej (Rozdział 3.12.1) przedstawiono wyniki porównania pośredniego CER względem KRYZ z zastosowaniem techniki MAIC.

Szczegółowe obliczenia znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie metodą Buchera

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)					Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)					Wynik porównania pośredniego	
	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)					Ocena IRC (populacja ITT)					Okres obserwacji: około 32 mies.	
	16,6 (12,6; 27,2)	189	8,1 (5,8; 11,1)	187	0,55 (0,42; 0,73)	10,9 (8,3; 13,9)	172	7,0 (6,8; 8,2)	171	0,45 (0,35; 0,60)	1,22 (0,83; 1,80)	NIE
Analiza wrażliwości												
Ogółem	Ocena IRC (populacja PPS)					Ocena IRC (populacja ITT)					Okres obserwacji: około 32 mies.	
	16,6 (12,6; 27,2)	186	8,1 (5,8; 11,1)	167	0,56 (0,42; 0,75)	10,9 (8,3; 13,9)	172	7,0 (6,8; 8,2)	171	0,45 (0,35; 0,60)	1,24 (0,84; 1,85)	NIE
	Ocena INV (populacja FAS)					Ocena IRC (populacja ITT)					Okres obserwacji: około 32 mies.	
	16,8 (13,5; 25,2)	189	7,2 (5,8; 9,7)	187	0,49 (0,37; 0,64)	10,9 (8,3; 13,9)	172	7,0 (6,8; 8,2)	171	0,45 (0,35; 0,60)	1,09 (0,74; 1,60)	NIE
Ocena INV (populacja PPS)					Ocena IRC (populacja ITT)					Okres obserwacji: około 32 mies.		

Populacja		Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)					Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
		16,8 (13,5; 25,2)	186	7,2 (5,8; 9,7)	167	0,50 (0,38; 0,65)	10,9 (8,3; 13,9)	172	7,0 (6,8; 8,2)	171	0,45 (0,35; 0,60)	1,11 (0,76; 1,63)	NIE
Analiza w podgrupach													
Wiek		Ocena IRC (populacja FAS)					Ocena IRC (populacja ITT)					Okres obserwacji: około 32 mies.	
		<65 lat				HR (95% CI)	b/d				HR (95% CI)		
		17,1 (12,5; 27,7)	143	8,1 (5,8; 12,4)	152		0,58 (0,42; 0,80)	b/d	b/d	b/d		b/d	0,51 (0,38; 0,68)
≥65 lat		14,0 (8,3; n/o)	46	6,8 (4,2; 12,8)	35	0,45 (0,24; 0,86)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,37 (0,17; 0,77)	1,22 (0,45; 3,27)	NIE
Płeć	Mężczyźni	15,2 (11,0; n/o)	87	4,3 (3,3; 7,1)	73	0,41 (0,27; 0,63)	b/d	68	b/d	63	0,54 (0,36; 0,82)	0,76 (0,42; 1,37)	NIE
	Kobiety	25,2 (11,0; 27,7)	102	10,6 (7,6; 14,5)	114	0,63 (0,43; 0,93)	b/d	104	b/d	108	0,45 (0,32; 0,63)	1,40 (0,84; 2,34)	NIE

Populacja		Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)					Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Rasa	Kaukaska	16,4 (12,1; 27,7)	104	7,0 (4,3; 8,5)	98	0,44 (0,30; 0,66)	b/d	95	b/d	91	0,53 (0,36; 0,76)*	0,83 (0,48; 1,43)	NIE
	Azjatycka	26,3 (8,6; n/o)	76	10,6 (6,7; 15,0)	82	0,66 (0,41; 1,06)	b/d	77	b/d	80	0,44 (0,30; 0,65)	1,50 (0,81; 2,77)	NIE
Palenie tytoniu	Nigdy	16,6 (11,7; 27,7)	108	8,3 (7,0; 12,5)	122	0,56 (0,38; 0,80)	b/d	106	b/d	112	0,41 (0,29; 0,58)	1,37 (0,82; 2,27)	NIE
	Wcześniej lub obecnie	15,7 (9,7; 26,3)	81	5,8 (4,1; 12,4)	65	0,48 (0,30; 0,77)	b/d	66	b/d	59	0,64 (0,42; 0,97)	0,75 (0,40; 1,41)	NIE
Przerzuty do mózgu	Brak	26,3 (15,4; 27,7)	b/d	8,3 (6,0; 13,7)	b/d	0,48 (0,33; 0,69)**	b/d	127	b/d	124	0,46 (0,34; 0,63)	1,04 (0,65; 1,69)	NIE
	Obecne	10,7 (8,1; 16,4)	59	6,7 (4,1; 10,6)	62	0,70 (0,44; 1,12)**	b/d	45	b/d	47	0,57 (0,35; 0,93)	1,23 (0,62; 2,41)	NIE

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)					Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)					Wynik porównania pośredniego	
	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna												

*wynik dla chorych rasy innej niż azjatycka (94,1% chorych w tej podgrupie stanowili chorzy rasy kaukaskiej)

**wynik dla chorych, u których obecność lub brak przerzutów do mózgu została stwierdzona podczas fazy przesiewowej

3.11.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Analiza prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby lub zgonu potwierdza wątpliwości odnośnie spójności wspólnej referencji. Pomimo tego, że wyniki uzyskane w grupach CER i KRYZ sugerują przewagę opiniowanej technologii, odnotowano znaczne różnice w grupach przyjmujących chemioterapię, co nakazuje traktować te wyniki z dużą ostrożnością.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 26.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w ocenie niezależnej komisji – zestawienie

Populacja	Badanie ASCEND-4 (AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Ogółem	Populacja FAS				Populacja ITT				Okres obserwacji: 18 mies.*
	48,7 (40,6; 56,4)	189	23,3 (16,3; 31,2)	187	31 (23; 39)	172	5 (2; 10)	171	PRZEWAGA CER Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna									

*prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

3.11.2. Przeżycie całkowite

3.11.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w obydwu grupach przyjmujących terapię celowaną, co może świadczyć o znacznej skuteczności obydwu terapii. W grupach kontrolnych widoczna jest jednak rozbieżność danych, ponieważ w badaniu ASCEND-4 mediana została osiągnięta i wyniosła 26,2 miesiąca, z kolei w badaniu PROFILE 1014 ponad połowa chorych pozostawała nadal przy życiu w analizowanym czasie. Ocena ryzyka zgonu wskazuje, że stosowanie CER może wiązać się z większą redukcją tego ryzyka w

porównaniu do KRYZ, różnica nie jest jednak statystycznie istotna, a wyniki należy traktować z ostrożnością. Analiza wrażliwości pozostaje spójna z analizą podstawową.

Poniżej (Rozdział 3.12.2) przedstawiono wyniki porównania pośredniego CER względem KRYZ z zastosowaniem techniki MAIC.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 27.
Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie metodą Buchera

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)					Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)					Wynik porównania pośredniego	
	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Ogółem	Populacja FAS					Populacja ITT					Okres obserwacji: około 32 mies.	
	n/o (29,3; n/o)	189	26,2 (22,8; n/o)	187	0,73 (0,50; 1,08)	n/o	172	n/o	171	0,82 (0,54; 1,26)	0,89 (0,50; 1,58)	NIE
Analiza wrażliwości												
Ogółem	Analiza wrażliwości z dostosowaniem o chorych zmieniających leczenie (log-rank test)					Analiza wrażliwości z dostosowaniem o chorych zmieniających leczenie (Wilcoxon test)					Okres obserwacji: około 32 mies.	
	b/d	b/d	b/d	b/d	0,73 (0,49; 1,10)	b/d	172	b/d	171	0,60 (0,27; 1,42)	1,22 (0,48; 3,06)	NIE
	Analiza wrażliwości z dostosowaniem o chorych zmieniających leczenie (log-rank test)					Analiza wrażliwości z dostosowaniem o chorych zmieniających leczenie (log-rank test)					Okres obserwacji: około 32 mies.	
	b/d	b/d	b/d	b/d	0,73 (0,49; 1,10)	b/d	172	b/d	171	0,67 (0,28; 1,48)	1,09 (0,43; 2,75)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna												

3.11.2.2. Częstość występowania zgonów

Ocena częstości występowania zgonów wskazuje na porównywalną skuteczność obydwu ocenianych terapii.

Warto jednak zauważyć, że częstość występowania zdarzeń w grupie CER rejestrowano w dłuższym czasie niż w grupie KRYZ, przy porównywalnym czasie zbierania danych w grupach kontrolnych. Możliwe jest więc, że CER jest terapią skuteczniejszą niż KRYZ w tym zakresie.

Poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 28.
Częstość występowania zgonów – zestawienie

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Zgony o podejrzanym związku z badanym lekiem									
Ogółem	Populacja SAS				Populacja PP				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	0 (0,0)	171	0 (0,0)	169	PORÓWNYWALNE
Zgony z powodu progresji choroby									
Ogółem	Populacja SAS				Populacja PP				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	7 (3,7)	189	5 (2,9)	175	16 (9,4)	171	1 (0,6)	169	PORÓWNYWALNE
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna									

3.11.3. Odpowiedź na leczenie

3.11.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Rozbieżności w okresach obserwacji pozwoliły na wykonanie jedynie zestawienia wyników dla odpowiedzi na leczenie. Należy zaznaczyć, że okres obserwacji w grupach kontrolnych był zbliżony, przy znacznie dłuższym okresie obserwacji w grupie przyjmującej CER niż w KRYZ.

Przewagę CER nad KRYZ odnotowano podczas oceny ICR (u chorych z przerzutami do mózgu). Większa skuteczność opiniowanej technologii obserwowana była także w przypadku IPD (ocena u chorych z przerzutami do mózgu), jednak widoczne były rozbieżności w grupie referencyjnej.

Porównywalna częstość zdarzeń w grupach otrzymujących terapie celowane była obserwowana w przypadku CR, PD i odpowiedzi nieznanej. Zbliżone wyniki otrzymano także podczas oceny ORR, PR i SDi, wyniki dla grup przyjmujących chemioterapię nie były jednak spójne.

Przewagę KRYZ obserwowano tylko w przypadku OIRR (ocena u chorych z przerzutami do mózgu).

Analizy wrażliwości w większości przypadków były spójne z wynikami analiz podstawowych.

Konieczne jednak jest zachowanie należytej ostrożności podczas interpretacji wyników ze względu na widoczne różnice w wynikach dla grup otrzymujących chemioterapię, które mogą świadczyć o tym, że istnieje czynnik wpływający na wyniki.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące wykonanego zestawienia danych.

Tabela 29.
Odpowiedź na leczenie – zestawienie danych dychotomicznych

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014, Solomon 2016)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)									
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	137 (72,5)	189	50 (26,7)	187	128 (74,4)	172	77 (45,0)	171	PORÓWNYWALNE Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej
Analiza wrażliwości									
Ogółem	Ocena INV (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	139 (73,5)	189	60 (32,1)	187	128 (74,4)	172	77 (45,0)	171	PORÓWNYWALNE Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014, Solomon 2016)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki (OIRR)									
Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	25 (46,3)	54	11 (21,2)	52	30 (76,9)	39	11 (27,5)	40	PRZEWAGA KRYZ
Odpowiedź całkowita (CR)									
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	1 (0,5)	189	0 (0,0)	187	3 (1,7)	172	2 (1,2)	171	PORÓWNYWALNE
Analiza wrażliwości									
Ogółem	Ocena INV (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	5 (2,6)	189	0 (0,0)	187	3 (1,7)	172	2 (1,2)	171	PORÓWNYWALNE
Odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki (ICR)									

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014, Solomon 2016)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	11 (20,4)	54	7 (13,5)	52	4 (10,3)	39	2 (5,0)	40	PRZEWAGA CER
Odpowiedź częściowa (PR)									
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	136 (72,0)	189	50 (26,7)	187	125 (72,7)	172	75 (43,9)	171	PORÓWNYWALNE Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej
Analiza wrażliwości									
Ogółem	Ocena INV (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	134 (70,9)	189	60 (32,1)	187	125 (72,7)	172	75 (43,9)	171	PORÓWNYWALNE Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014, Solomon 2016)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Stabilizacja choroby (SDi)									
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	23 (12,2)	189	88 (47,1)	187	29 (16,9)	172	63 (36,8)	171	PORÓWNYWALNE Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej
Analiza wrażliwości									
Ogółem	Ocena INV (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	30 (15,9)	189	82 (43,9)	187	29 (16,9)	172	63 (36,8)	171	PORÓWNYWALNE
Progresja choroby (PD)									
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	19 (10,1)	189	26 (13,9)	187	8 (4,7)	172	21 (12,3)	171	PORÓWNYWALNE

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014, Solomon 2016)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Analiza wrażliwości									
Ogółem	Ocena INV (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	11 (5,8)	189	21 (11,2)	187	8 (4,7)	172	21 (12,3)	171	PORÓWNYWALNE
Progresja choroby – ocena w obrębie czaszki (IPD)									
Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	3 (5,6)	54	3 (5,8)	52	9 (23,1)	39	12 (30,0)	40	PRZEWAGA CER Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej
Odpowiedź nieznana									
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	10 (5,3)	189	23 (12,3)	187	7 (4,1)	172	10 (5,8)	171	PORÓWNYWALNE

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014, Solomon 2016)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Analiza wrażliwości									
Ogółem	Ocena INV (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	9 (4,8)	189	24 (12,8)	187	7 (4,1)	172	10 (5,8)	171	PORÓWNYWALNE
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – wysoka									

3.11.3.2. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie

Rozbieżności w okresach obserwacji pozwoliły na wykonanie jedynie zestawienia wyników dla danych ciągłych dotyczących odpowiedzi na leczenie. Należy zaznaczyć, że okres obserwacji w grupach kontrolnych był zbliżony, przy znacznie dłuższym okresie obserwacji w grupie przyjmującej CER niż w KRYZ.

Mediany czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie były zbliżone zarówno w grupach badanych jak i kontrolnych. Warto jednak zwrócić uwagę na to, że zakres mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie jest większy w grupie CHEM w badaniu *ASCEND-4* niż w badaniu *PROFILE 1014*.

Z kolei mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie mogą wskazywać na przewagę CER nad KRYZ (ponad dwukrotnie dłuższy czas trwania odpowiedzi), należy jednak uwzględnić rozbieżności obserwowane w grupie referencyjnej. Możliwe, że istnieje czynnik zakłócający wyniki, należy więc traktować je z ostrożnością podczas wnioskowania o skuteczności terapii.

Analizy wrażliwości pozostają spójne z wynikami analiz podstawowych.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 30.
Odpowiedź na leczenie – zestawienie danych ciągłych

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	Mediana	N	Mediana	N	Mediana	N	Mediana	N	
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR)									
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	6,14 tyg. (zakres: 5,1; 61,7)	137	13,36 tyg. (zakres: 5,1; 90,1)	50	6,06 tyg. (zakres: 2,60; 41,14)*	128	12,12 tyg. (zakres: 5,20; 36,81)*	77	PORÓWNYWALNE
Analiza wrażliwości									
Ogółem	Ocena INV (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	6,29 tyg. (zakres: 5,1; 71,9)	139	12,64 tyg. (zakres: 4,7; 84,0)	60	6,06 tyg. (zakres: 2,60; 41,14)*	128	12,12 tyg. (zakres: 5,20; 36,81)*	77	PORÓWNYWALNE
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)									
Ogółem	Ocena IRC (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	23,9 mies. (95% CI: 16,6; n/o)	137	11,1 mies. (95% CI: 7,8; 16,4)	50	11,3 mies. (95% CI: 8,1; 13,8)	128	5,3 mies. (95% CI: 4,1; 5,8)	77	PRZEWAGA CER Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
	CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		
	Mediana	N	Mediana	N	Mediana	N	Mediana	N	
Analiza wrażliwości									
Ogółem	Ocena INV (populacja FAS)				Ocena IRC (populacja ITT)				Mediana czasu do progresji: CER: 16,6 mies. KRYZ: 10,9 mies.
	23,3 mies. (95% CI: 17,6; n/o)	139	8,0 mies. (95% CI: 5,8; 13,4)	60	11,3 mies. (95% CI: 8,1; 13,8)	128	5,3 mies. (95% CI: 4,1; 5,8)	77	PRZEWAGA CER Rozbieżne wyniki w grupie referencyjnej
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – wysoka									

*dane przeliczone z miesięcy na tygodnie z zastosowaniem mnożnika 4,33

3.11.4. Jakość życia

Na podstawie badań *ASCEND-4* i *PROFILE 1014* oceniono ryzyko wystąpienia pogorszenia objawów bólu w klatce piersiowej, kaszlu i spłycenia oddechu (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C13). Wykazano, że zastosowanie CER zamiast KRYZ wiąże się z 23% obniżeniem ryzyka wystąpienia tych objawów, różnica nie jest jednak statystycznie istotna.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 31.

Czas do pogorszenia objawów – ocena na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C13 (komponenta złożona: ból w klatce piersiowej, kaszel, spływanie oddechu) – porównanie pośrednie metodą Buchera

Populacja	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017)					Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)					Wynik porównania pośredniego	
	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Ogółem	PRO					PRO					Okres obserwacji: około 32 mies.	
	23,6 (20,7; n/o)	189	12,6 (8,9; 14,9)	187	0,48 (0,34; 0,69)	b/d	166	b/d	163	0,62 (0,47; 0,80)	0,77 (0,50; 1,21)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna												

3.12. Ocena skuteczności CER vs KRYZ – porównanie 2

Porównanie pośrednie CER względem KRYZ wykonano także techniką MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Uzasadnieniem dla zastosowania tej techniki jest brak pewności odnośnie spójności wspólnej referencji w badaniach *ASCEND-4* i *PROFILE 1014*. Analiza homogeniczności obydwu badań wykazała wysoką homogeniczność odnośnie populacji chorych włączonych do badań czy uwzględnionych w ocenie skuteczności punktów końcowych, jednak wątpliwości wzbudza rozbieżność w schemacie podawania chemioterapii (z podtrzymaniem w badaniu *ASCEND-4* oraz bez podtrzymania w badaniu *PROFILE 1014*). Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera mogą potwierdzać, że wspólna referencja może nie być w pełni homogeniczna lub istnieje inny czynnik zakłócający wyniki.

Porównanie CER względem KRYZ z wykorzystaniem techniki MAIC zrealizowano po dostosowaniu wyników o możliwe czynniki zakłócające.

Populacja chorych zakwalifikowanych do badania *ASCEND-4* została dostosowana do populacji chorych biorących udział w badaniu *PROFILE 1014* pod względem danych demograficznych na początku badania. Dostosowanie wykonano z użyciem modelu regresji logistycznej dla obiektywnie wybranych cech demograficznych takich jak: wiek, płeć, rasa, stan sprawności wg ECOG, obraz histologiczny nowotworu, zasięg choroby, obecność przerzutów do mózgu i palenie tytoniu.

Interwencje porównano z wykorzystaniem testu log-rank, a wyniki konfrontacji CER i KRYZ przedstawiono zarówno przed jak i po dostosowaniu wyników z badań (na rysunkach). Estymację wyników przeprowadzono także z wykorzystaniem modelu Coxa, również przedstawiając wyniki przed jak i po dostosowaniu danych z badań (w tabelach).

Porównanie wykonano uwzględniając PFS oraz OS.

3.12.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie certynibu w porównaniu do kryzotyribu wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym PFS (uwzględniając wyniki zarówno przed jak i po dostosowaniu).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 32.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie techniką MAIC

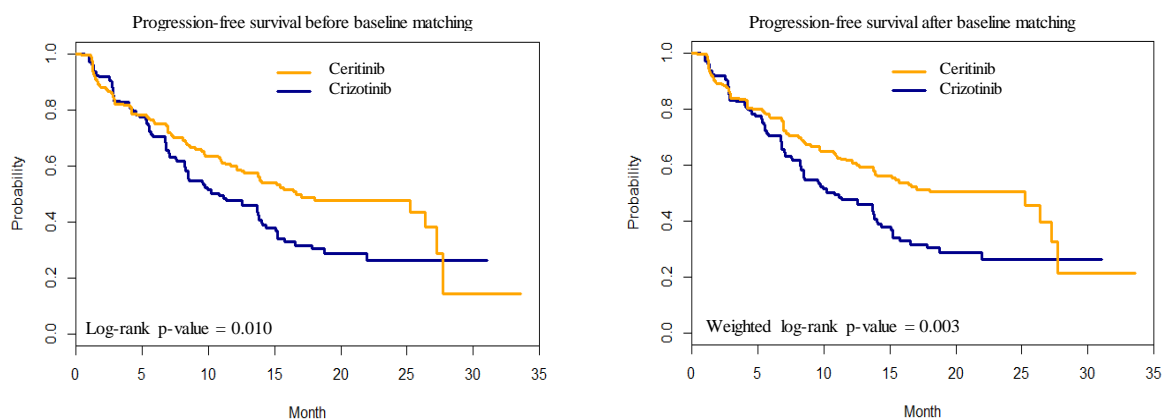
Analiza	Badanie ASCEND-4		Badanie PROFILE 1014		Wynik porównania pośredniego	
	CER		KRYZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przed dostosowaniem wyników	Populacja FAS		Populacja ITT		Okres obserwacji: około 32 mies.	
	16,6 (12,6; 27,2)	189	10,8 (8,5; 13,8)	172	0,68 (0,51; 0,91)	TAK p=0,010
Po dostosowaniu wyników	25,2 (13,9; n/o)	171*	10,8 (8,5; 13,8)	172	0,64 (0,47; 0,87)	TAK p=0,004

GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna

*efektywna próba po dostosowaniu wyników

Rysunek 4.

Porównanie CER względem KRYZ dla PFS przed oraz po dostosowaniu wyników



before baseline matching – przed dostosowaniem wyników; *after baseline matching* – po dostosowaniu wyników; *probability* – prawdopodobieństwo; *ceritinib* – CER; *crizotinib* – KRYZ; *month* – miesiąc

3.12.2. Czas przeżycia całkowitego

W odniesieniu do OS nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między ocenianymi grupami (przy ocenie wyników zarówno przed jak i po dostosowaniu).

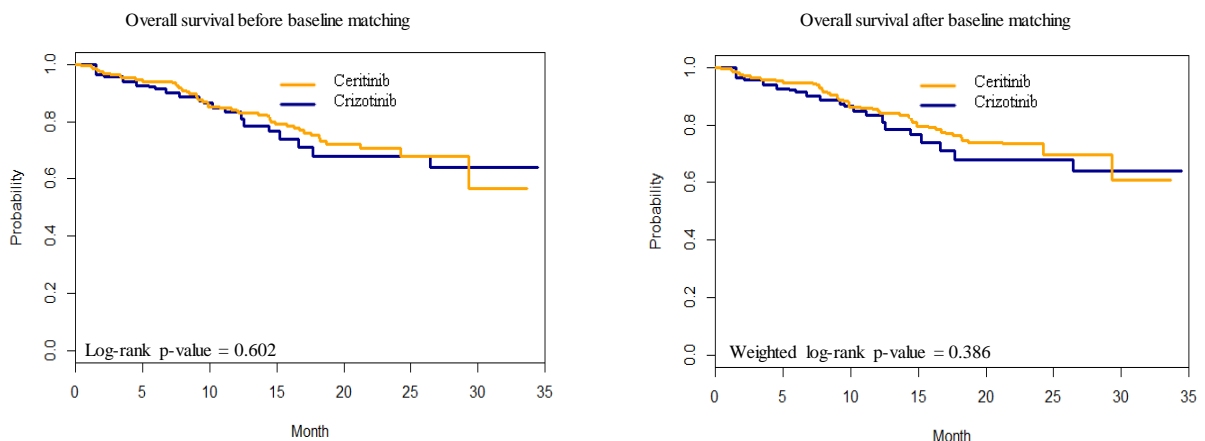
Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 33.
Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie techniką MAIC

Analiza	Badanie ASCEND-4		Badanie PROFILE 1014		Wynik porównania pośredniego	
	CER		KRYZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przed dostosowaniem wyników	Populacja FAS		Populacja ITT		Okres obserwacji: około 32 mies.	
	n/o	189	n/o	172	0,89 (0,59; 1,35)	NIE p=0,590
Po dostosowaniu wyników	n/o	171*	n/o	172	0,82 (0,54; 1,27)	NIE p=0,376
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna						

*efektywna próba po dostosowaniu wyników

Rysunek 5.
Porównanie CER względem KRYZ dla OS przed oraz po dostosowaniu wyników



before baseline matching – przed dostosowaniem wyników; *after baseline matching* – po dostosowaniu wyników; *probability* – prawdopodobieństwo; *ceritinib* – CER; *crizotinib* – KRYZ; *month* – miesiąc

3.13. Ocena bezpieczeństwa CER względem CHEM

Na podstawie wyników badania *ASCEND-4* dokonano oceny bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z pemetreksedem stosowanym łącznie z cisplatyną lub karboplatiną. Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem;
- ⊗ zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem;
- ⊗ zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- ⊗ ciężkie zdarzenie niepożądane
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Uwzględniano jedynie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia lub zdarzenia niepożądane ogółem, natomiast zdarzenia prowadzące do zmiany dawki bądź przerwania leczenia podano tylko ogółem.

Mediana czasu ekspozycji na CER wynosiła 66,4 tygodnia (IQR: 30,0; 83,7), natomiast w przypadku PEM+CIS/KAR – 26,9 tyg. (IQR: 13,0; 62,3). Profil bezpieczeństwa monitorowano do 30 dni po zakończeniu leczenia. Grupa badana była więc obserwowana ponad dwukrotnie dłużej niż kontrolna, co należy mieć na względzie podczas interpretacji wyników. Szczegółowe dane dotyczące ekspozycji na lek znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Czas ekspozycji na lek w badaniu *ASCEND-4* (na podstawie *AR 2017*)

Czas ekspozycji na lek [tyg.]	PEM N=175*	CIS N=87*	KAR N=100*	CHEM N=175	CER N=189
Kategorie czasowe, n (%)					
<3	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,1)	3 (1,6)
3 do <6	13 (7,4)	12 (13,8)	13 (13,0)	13 (7,4)	7 (3,7)
6 do <9	12 (6,9)	5 (5,7)	10 (10,0)	12 (6,9)	4 (2,1)
9 do <12	4 (2,3)	10 (11,5)	20 (20,0)	4 (2,3)	8 (4,2)
12 do <15	17 (9,7)	57 (65,5)	48 (48,0)	17 (9,7)	10 (5,3)
15 do <18	10 (5,7)	3 (3,4)	5 (5,0)	10 (5,7)	3 (1,6)
18 do <21	14 (8,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	14 (8,0)	3 (1,6)
21 do <24	9 (5,1)	n/d	0 (0,0)	9 (5,1)	3 (1,6)
24 do <27	7 (4,0)	n/d	n/d	7 (4,0)	5 (2,6)
27 do <30	8 (4,6)	n/d	n/d	8 (4,6)	1 (0,5)
30 do <33	6 (3,4)	n/d	n/d	6 (3,4)	5 (2,6)

Czas ekspozycji na lek [tyg.]	PEM N=175*	CIS N=87*	KAR N=100*	CHEM N=175	CER N=189
≥33	73 (41,7)	n/d	n/d	73 (41,7)	137 (72,5)
Czas ekspozycji na lek [tyg.]					
Średnia	36,7	10,9	10,5	36,7	61,3
SD	28,76	3,51	4,04	28,76	35,06
Mediana	26,9	12,0	12,0	26,9	66,4
Zakres	(0,7-126,7)	(3,0-15,1)	(0,7-18,0)	(0,7-126,7)	(1,0-144,4)

*liczba chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę danego leku

Czas ekspozycji na lek [tyg.] = (data ostatniej ekspozycji na lek – data pierwszej ekspozycji na lek + 1)/7

Dla grup stosujących PEM (N=175), CIS (N=87) lub KAR (N=100) datę ostatniej ekspozycji na lek definiowano jako datę przyjęcia ostatniej dawki leku + 20 dni, datę ostatniego kontaktu z chorym przed utratą z okresu obserwacji, datę zgonu lub datę odcięcia

Dla grupy stosującej CHEM (N=175) datę ostatniej ekspozycji na chemioterapię definiowano jako datę przyjęcia ostatniej dawki któregośkolwiek leku + 20 dni, datę ostatniego kontaktu z chorym przed utratą z okresu obserwacji, datę zgonu lub datę odcięcia

Ze względu na powyższe różnice nie było zasadne policzenie istotności statystycznej dla różnicy między grupami. Profil bezpieczeństwa obydwu terapii oceniono więc opisowo.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem

Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano z podobną częstością w grupie chorych stosujących CER i w grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR zarówno w przypadku zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio 15,9% vs 15,4%), jak i 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 12,2% vs 12,6%). Częstość występowania zdarzeń jest porównywalna pomimo dłuższego czasu ekspozycji na lek w grupie badanej, co może świadczyć o większym bezpieczeństwie stosowania CER niż CHEM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	30 (15,9)	189	27 (15,4)	175
			3. lub 4.	23 (12,2)	189	22 (12,6)	175
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.2. Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem

Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem zgłaszano częściej w grupie CER niż PEM + CIS/KAR. Dotyczy to zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem o dowolnym nasileniu (odpowiednio 97,4% vs 89,1%) oraz 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 65,1% vs 40,0%). Należy pamiętać, że czas ekspozycji na CER niż CHEM był znacznie dłuższy.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: niedokrwistość (6,9% vs 28,6%), zmniejszenie łaknienia (25,4% vs 24,0%), biegunka (80,4% vs 6,9%), nudności (64,0% vs 50,9%), wymioty (57,1% vs 29,1%), zwiększona aktywność AspAT (50,8% vs 14,9%) zwiększona aktywność AIAT (59,3% vs 17,1%), zwiększona aktywność AIAT o 3. lub 4. stopniu nasilenia (29,6% vs 1,1%), oraz zwiększona aktywność GGT (34,9% vs 6,9%), w tym o 3. lub 4. stopniu nasilenia (26,5% vs 1,7%).

Szczegółowe dane podano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (Soria)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR:	Ogółem	Dowolny	184 (97,4)	189	156 (89,1)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
2017)	26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016		3. lub 4.	123 (65,1)	189	70 (40,0)	175
Zaburzenia krwi i układu chłonnego o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Leukopenia	Dowolny	3 (1,6)	189	15 (8,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Niedokrwistość	Dowolny	13 (6,9)	189	50 (28,6)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	10 (5,7)	175
		Neutropenia	Dowolny	6 (3,2)	189	36 (20,6)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	18 (10,3)	175
		Trombocytopenia	Dowolny	2 (1,1)	189	16 (9,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	5 (2,9)	175
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Obrzęk obwodowy	Dowolny	4 (2,1)	189	12 (6,9)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	29 (15,3)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175
		Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	48 (25,4)	189	42 (24,0)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia układu nerwowego o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zaburzenia smaku	Dowolny	15 (7,9)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia ucha i błędnika o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Szumy uszne	Dowolny	1 (0,5)	189	12 (6,9)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia żołądka i jelit o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Biegunka	Dowolny	152 (80,4)	189	12 (6,9)	175
			3. lub 4.	8 (4,2)	189	2 (1,1)	175
		Ból brzucha	Dowolny	39 (20,6)	189	3 (1,7)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
		Ból w nadbrzuszu	Dowolny	33 (17,5)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
		Nudności	Dowolny	121 (64,0)	189	89 (50,9)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	8 (4,6)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR			
				n (%)	N	n (%)	N		
		Niestrawność	Dowolny	9 (4,8)	189	5 (2,9)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
		Wymioty	Dowolny	108 (57,1)	189	51 (29,1)	175		
			3. lub 4.	9 (4,8)	189	8 (4,6)	175		
		Zaparcie	Dowolny	18 (9,5)	189	23 (13,1)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
		Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	7 (3,7)	189	17 (9,7)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o podejrzanym związku z badanym lekiem							
		ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Łysienie	Dowolny	3 (1,6)	189	16 (9,1)	175
					3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
				Wysypka	Dowolny	21 (11,1)	189	8 (4,6)	175
3. lub 4.	1 (0,5)				189	1 (0,6)	175		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania o podejrzanym związku z badanym lekiem									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Astenia	Dowolny	21 (11,1)	189	28 (16,0)	175		
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	4 (2,3)	175		
		Zmęczenie	Dowolny	42 (22,2)	189	39 (22,3)	175		
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	3 (1,7)	175		
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych o podejrzanym związku z badanym lekiem									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Dowolny	5 (2,6)	189	11 (6,3)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	3 (1,7)	175		
		Zmniejszenie liczby białych krwinek	Dowolny	6 (3,2)	189	31 (17,7)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	7 (4,0)	175		
		Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	5 (2,6)	189	26 (14,9)	175		
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	9 (5,1)	175		
		Zmniejszenie liczby płytek krwi	Dowolny	2 (1,1)	189	10 (5,7)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175		
		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Dowolny	37 (19,6)	189	14 (8,0)	175		
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175		
		Wydłużenie odcinka QT w EKG	Dowolny	19 (10,1)	189	2 (1,1)	175		
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	1 (0,6)	175		
		Zmniejszony klirens kreatyniny	Dowolny	11 (5,8)	189	6 (3,4)	175		
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175		
		Zwiększona aktywność amylazy	Dowolny	14 (7,4)	189	6 (3,4)	175		
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	2 (1,1)	175		

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR			
				n (%)	N	n (%)	N		
		Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	112 (59,3)	189	30 (17,1)	175		
			3. lub 4.	56 (29,6)	189	2 (1,1)	175		
		Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	96 (50,8)	189	26 (14,9)	175		
			3. lub 4.	30 (15,9)	189	2 (1,1)	175		
		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Dowolny	47 (24,9)	189	5 (2,9)	175		
			3. lub 4.	12 (6,3)	189	1 (0,6)	175		
		Zwiększona aktywność GGT	Dowolny	66 (34,9)	189	12 (6,9)	175		
			3. lub 4.	50 (26,5)	189	3 (1,7)	175		
		GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

3.13.3.1. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, co do których istniało podejrzenie, że mają związek z badanym lekiem zgłaszano cukrzycę, w tym typu II, hiperglikemię i zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem. Wszystkie występowały z niewielką i zbliżoną częstością w obydwu grupach. Spośród nich, jako ciężkie zakwalifikowano kilka przypadków hiperglikemii i zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były: hiperglikemia (11,1% vs 7,4%) oraz zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem (12,7% vs 9,7%).

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR:	Cukrzyca	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Cukrzyca typu II	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR			
				n (%)	N	n (%)	N		
	26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Hiperglikemia	Dowolny	9 (4,8)	189	2 (1,1)	175		
		Zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem	Dowolny	10 (5,3)	189	5 (2,9)	175		
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Cukrzyca	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
		Cukrzycowa kwasica ketonowa	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
		Hiperglikemia	Dowolny	5 (2,6)	189	1 (0,6)	175		
		Zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem	Dowolny	5 (2,6)	189	1 (0,6)	175		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Cukrzyca	Dowolny	1 (0,5)	189	3 (1,7)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	2 (1,1)	175		
		Cukrzyca typu II	Dowolny	2 (1,7)	189	0 (0,0)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
		Cukrzycowa kwasica ketonowa	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
		Hiperglikemia	Dowolny	21 (11,1)	189	13 (7,4)	175		
			3. lub 4.	12 (6,3)	189	5 (2,9)	175		
		Zaburzenia tolerancji glukozy	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
		Zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem	Dowolny	24 (12,7)	189	17 (9,7)	175		
			3. lub 4.	15 (7,9)	189	9 (5,1)	175		
		GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.3.2. Zaburzenia układu nerwowego

W czasie trwania badania nie zgłoszono żadnego przypadku zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w kategorii zaburzeń układu nerwowego (utrata przytomności).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego							
<i>ASCEND-4 (AR 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Utrata przytomności	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia układu nerwowego							
<i>ASCEND-4 (AR 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Utrata przytomności	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.3.3. Zaburzenia serca

Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania w kategorii zaburzeń serca o podejrzanym związku z badanym lekiem były: arytmia komorowa (nie stwierdzono w czasie trwania badania *ASCEND-4*) oraz omdlenie (pojedynczy przypadek). Jako ciężkie zakwalifikowano omdlenie, zatrzymanie krążenia i oddechu oraz zatrzymanie akcji serca (zarejestrowano tylko pojedynczy przypadek).

Należy zwrócić uwagę, że wszystkie wymienione zdarzenia niepożądane zgłoszono w grupie stosującej CHEM, natomiast nie raportowano ich w grupie stosującej CER.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania zaburzeń serca szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia serca o podejrzanym związku z badanym lekiem							
<i>ASCEND-4 (AR 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Arytmia komorowa	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Omdlenie	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zaburzenia serca							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Omdlenie	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Zatrzymanie krążenia i oddechu	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Zatrzymanie akcji serca	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia serca							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Arytmia komorowa	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Omdlenie	Dowolny	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Zatrzymanie akcji serca	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Zatrzymanie krążenia i oddechu	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.3.4. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U niewielkiego odsetka chorych w obydwu grupach zgłaszano śródmiąższową chorobę płuc / stan zapalny płuc (ang. *pneumonitis*). Natomiast tylko u jednego chorego odnotowano ciężki i szczególnego zainteresowania stan zapalny płuc (ang. *pneumonitis*) o stopniu nasilenia 3. lub 4.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Stan zapalny płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	3. lub 4.	1 (0,5)*	189	0 (0,0)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Śródmiąższowa choroba płuc / stan zapalny płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	Dowolny	4 (2,1)**	189	1 (0,6)	175
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

*zgodnie z opinią badacza, zdarzenie nie było związane ze stosowaniem CER

**stan zapalny płuc (ang. *pneumonitis*) odnotowano u 3 (1,6%) chorych, natomiast nacieki w płucach u 1 (0,5%) chorego

3.13.3.5. Zaburzenia żołądka i jelit

Ogółem zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w kategorii zaburzeń żołądka i jelit o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano biegunkę, nudności i wymioty (zaburzenia te występowały częściej w grupie CER, także w ujęciu ogólnym). Ciężkie zdarzenia w tej kategorii raportowane były jednak u niewielkiego i zbliżonego odsetka chorych.

Zaburzenia żołądka i jelit były jednymi z najczęściej zgłaszanych w badaniu zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit ogółem	Dowolny	175 (92,6)	189	102 (58,3)	175
		Biegunka	Dowolny	152 (80,4)	189	12 (6,9)	175
		Nudności	Dowolny	121 (64,0)	189	89 (50,9)	175
		Wymioty	Dowolny	108 (57,1)	189	51 (29,1)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit ogółem	Dowolny	12 (6,3)	189	10 (5,7)	175
		Biegunka	Dowolny	3 (1,6)	189	3 (1,7)	175
		Nudności	Dowolny	6 (3,2)	189	5 (2,9)	175
		Wymioty	Dowolny	7 (3,7)	189	6 (3,4)	175
Zaburzenia żołądka i jelit							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit ogółem	Dowolny	179 (94,7)	189	113 (64,6)	175
			3. lub 4.	21 (11,1)	189	14 (8,0)	175
		Biegunka	Dowolny	160 (84,7)	189	19 (10,9)	175
			3. lub 4.	10 (5,3)	189	2 (1,1)	175
		Nudności	Dowolny	130 (84,7)	189	97 (55,4)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	9 (5,1)	175
		Wymioty	Dowolny	125 (66,1)	189	63 (36,0)	175
			3. lub 4.	10 (5,3)	189	10 (5,7)	175
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.3.6. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w kategorii zaburzenia wątroby i dróg żółciowych o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano częściej wśród chorych przyjmujących CER niż CHEM. Ostre zapalenie wątroby o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłoszono tylko u jednego chorego. Zdarzenia związane z hepatotoksycznością ogółem (w tym o 3. lub 4. stopniu nasilenia) raportowano często i u większego odsetka chorych przyjmujących CER. Należy mieć na względzie fakt, że czas ekspozycji na CER był znacznie dłuższy niż w przypadku chorych otrzymujących chemioterapię.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych szczególnego zainteresowania

Badanie	OBS: mediana czasu	Punkt końcowy	Stopień	CER	PEM+CIS/KAR
---------	--------------------	---------------	---------	-----	-------------

(publikacja)	leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni		nasilenia	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych o podejrzanym związku z badanym lekiem							
<i>ASCEND-4 (AR 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z hepatotoksycznością ogółem	Dowolny	126 (66,7)	189	41 (23,4)	175
		Zapalenie wątroby	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Ostre zapalenie wątroby	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Uszkodzenie komórek wątroby	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
<i>ASCEND-4 (AR 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z hepatotoksycznością ogółem	Dowolny	130 (68,8)	189	53 (30,3)	175
			3. lub 4.	93 (49,2)	189	10 (5,7)	175
		Cholestaza	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Hepatotoksyczność	Dowolny	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
		Hipertransaminazemia	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
			Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Hiperbilirubinemia	3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
			Dowolny	3 (1,6)	189	1 (0,6)	175
		Nieprawidłowa czynność wątroby	3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
			Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Ostre zapalenie wątroby	3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
			Dowolny	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175
		Uszkodzenie komórek wątroby	3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
			Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
Uszkodzenie wątroby	3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.3.7. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W badaniu *ASCEND-4* zgłoszono pojedynczy przypadek cukromoczu u chorego otrzymującego CHEM, także u jednego chorego odnotowano cukromocz o podejrzanym związku z badanym lekiem. Cukromoczu nie zgłaszano u chorych przyjmujących CER.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia nerek i dróg moczowych o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Cukromocz	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Cukromocz	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.3.8. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania zgłaszano przypadki zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych o podejrzanym związku z badanym lekiem. Najczęściej odnotowywano zwiększenie aktywności AIAT (u 59,3% vs 17,1% chorych). Ciężkie zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych zgłoszono tylko u pojedynczych chorych. W ujęciu ogólnym najczęściej zgłaszano zwiększenie aktywności AIAT, AspAT oraz GGT. Zdarzenia te obserwowano częściej u chorych przyjmujących opiniowaną technologię medyczną jednak należy uwzględnić fakt, że czas na ich raportowanie był dwukrotnie dłuższy niż w grupie chorych przyjmujących CHEM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR:	Wydłużenie odcinka QT w EKG	Dowolny	19 (10,1)	189	2 (1,1)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
	26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	112 (59,3)	189	30 (17,1)	175
		Zwiększona aktywność transaminaz	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Dowolny	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
Ciężkie zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Wydłużenie odcinka QT w EKG	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Zdarzenia związane z wydłużeniem odcinka QT w EKG ogółem	Dowolny	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Wydłużenie odcinka QT w EKG	Dowolny	21 (11,1)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175
		Zdarzenia związane z wydłużeniem odcinka QT w EKG ogółem	Dowolny	21 (11,1)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	3 (1,7)	175
		Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	114 (60,3)	189	38 (21,7)	175
			3. lub 4.	58 (30,7)	189	5 (2,9)	175
		Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	100 (52,9)	189	34 (19,4)	175
			3. lub 4.	32 (16,9)	189	3 (1,7)	175
		Zwiększona aktywność GGT	Dowolny	70 (37,0)	189	18 (10,3)	175
			3. lub 4.	54 (28,6)	189	3 (1,7)	175
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Dowolny	11 (5,8)	189	1 (0,6)	175
3. lub 4.	1 (0,5)		189	0 (0,0)	175		
Zwiększona aktywność transaminaz	Dowolny	4 (2,1)	189	2 (1,1)	175		
	3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175		
Zwiększona	Dowolny	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175		

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
		aktywność enzymów wątrobowych	3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Zwiększone stężenie bilirubiny sprzężonej	Dowolny	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175
		Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Dowolny	1 (0,5)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	2 (1,1)	175
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

3.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano z porównywalną częstością w obydwu grupach (o dowolnym stopniu nasilenia – odpowiednio 37,0% vs 35,4% oraz o 3. lub 4. stopniu nasilenia – odpowiednio 31,2% vs 30,0%). Uwzględniając jednak około dwukrotnie dłuższy czas ekspozycji na lek w grupie badanej niż w kontrolnej, można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa CER może być korzystniejszy niż CHEM.

Ciężkie zdarzenia niepożądane w poszczególnych kategoriach raportowano u niewielkiego odsetka chorych, porównywalnie w obydwu grupach.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	70 (37,0)	189	62 (35,4)	175
			3. lub 4.	59 (31,2)	189	53 (30,3)	175
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Posocznica	Dowolny	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Wstrząs septyczny	Dowolny	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
		Zapalenie płuc	Dowolny	8 (4,2)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	5 (2,9)	175
		Zakażenie płuc	Dowolny	3 (1,6)	189	4 (2,3)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	4 (2,3)	175
		Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Przerzuty do OUN	Dowolny	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175
		Zespół żyły głównej górnej	Dowolny	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Niedokrwistość	Dowolny	1 (0,5)	189	4 (2,3)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
		Trombocytopenia	Dowolny	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Hiperglikemia	Dowolny	5 (2,6)	189	1 (0,6)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	1 (0,6)	175
		Hipoglikemia	Dowolny	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Odwodnienie	Dowolny	1 (0,5)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Drgawki	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Parestezja	Dowolny	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
		Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	Dowolny	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
Ciężkie zaburzenia serca							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Duszność	Dowolny	5 (2,6)	189	8 (4,6)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	8 (4,6)	175
		Migotanie przedsionków	Dowolny	2 (1,1)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	2 (1,1)	175
		Wysiłek osierdziowy	Dowolny	4 (2,1)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	2 (1,1)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR			
				n (%)	N	n (%)	N		
		Zapalenie osierdzia	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
Ciężkie zaburzenia naczyniowe									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Krwioplucie	Dowolny	0 (0,0)	189	3 (1,7)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175		
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Dowolny	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
		Niewydolność oddechowa	Dowolny	1 (0,5)	189	4 (2,3)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	4 (2,3)	175		
		Stan zapalny płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
		Wysięk opłucnowy	Dowolny	7 (3,7)	189	5 (2,9)	175		
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	2 (1,1)	175		
		Zatorowość płucna	Dowolny	3 (1,6)	189	6 (3,4)	175		
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	6 (3,4)	175		
		Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit							
		ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Biegunka	Dowolny	3 (1,6)	189	3 (1,7)	175
3. lub 4.	2 (1,1)				189	2 (1,1)	175		
Nudności	Dowolny			6 (3,2)	189	5 (2,9)	175		
	3. lub 4.			1 (0,5)	189	4 (2,3)	175		
Wymioty	Dowolny			7 (3,7)	189	6 (3,4)	175		
	3. lub 4.			5 (2,6)	189	3 (1,7)	175		
Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Nieprawidłowa czynność wątroby	Dowolny	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175		
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175		
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ból pleców	Dowolny	3 (1,6)	189	2 (1,1)	175		
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	2 (1,1)	175		
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
ASCEND-4	CER: 66,4 (30,0; 83,7)	Astenia	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR			
				n (%)	N	n (%)	N		
(AR 2017)	PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Gorączka	3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
			Dowolny	2 (1,1)	189	5 (2,9)	175		
		Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175		
			Dowolny	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175		
		Złe samopoczucie (ang. <i>malaise</i>)	3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175		
			Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
		Zmęczenie	3. lub 4.	2 (1,1)	189	2 (1,1)	175		
			Dowolny	2 (1,1)	189	2 (1,1)	175		
		Ciężkie zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
		ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zwiększona aktywność AspAT	3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
					Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
				Zwiększona aktywność AIAT	3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175
Dowolny	1 (0,5)				189	0 (0,0)	175		
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	3. lub 4.			3 (1,6)	189	0 (0,0)	175		
	Dowolny			1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna									

3.13.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym wymagające dodatkowego leczenia) zgłaszano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (odpowiednio 100% vs 97,1% i 95,2% vs 91,4%).

Z kolei zdarzenia niepożądane wymagające zmiany dawki leku lub przerwania podawania leku odnotowywano częściej w grupie badanej niż kontrolnej, co może mieć związek z różnymi kryteriami dla poszczególnych leków upoważniającymi do takich zmian.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: niedokrwistość (14,8% vs 35,4%), zmniejszenie łaknienia (33,9% vs 31,4%), biegunka (84,7% vs 10,9%), ból brzucha lub nadbrzusza, dyskomfort w obrębie brzucha lub nadbrzusza (40,2% vs 13,1%), nudności (68,8% vs 55,4%), wymioty (66,1% vs 36,0%), zmęczenie (29,1% vs 29,7%), zwiększona aktywność AIAT (60,3% vs 21,7%), w tym 3. lub 4. stopnia nasilenia (30,7% vs 2,9%), zwiększona aktywność AspAT (52,9% vs 19,4%), zwiększona aktywność GGT (37,0% vs

10,3%), w tym 3. lub 4. stopnia nasilenia (28,6% vs 1,7%) oraz zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi (29,1% vs 4,6%).

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 46.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane							
ASCEND-4 (Soria 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	189 (100,0)	189	170 (97,1)	175
			3. lub 4.	148 (78,3)	189	108 (61,7)	175
ASCEND-4 (AR 2017)		Wymagające zmiany dawki leku / przerwania podawania leku*	Dowolny	152 (80,4)	189	78 (44,6)	175
			3. lub 4.	108 (57,1)	189	46 (26,3)	175
ASCEND-4 (AR 2017)		Zdarzenia niepożądane wymagające dodatkowego leczenia	Dowolny	180 (95,2)	189	160 (91,4)	175
			3. lub 4.	83 (43,9)	189	82 (46,9)	175
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	93 (49,2)	189	80 (45,7)	175
			3. lub 4.	15 (7,9)	189	16 (9,1)	175
		Grypa	Dowolny	11 (5,8)	189	10 (5,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	18 (9,5)	189	16 (9,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Zapalenie nosa i gardła	Dowolny	12 (6,3)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Zapalenie płuc	Dowolny	11 (5,8)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	5 (2,9)	175
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	14 (7,4)	189	4 (2,3)	175
			3. lub 4.	7 (3,7)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	43 (22,8)	189	87 (49,7)	175
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	34 (19,4)	175
		Leukopenia	Dowolny	6 (3,2)	189	16 (9,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
ASCEND-4 (Soria 2017)		Niedokrwistość	Dowolny	28 (14,8)	189	62 (35,4)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	13 (7,4)	175
		Neutropenia	Dowolny	9 (4,8)	189	38 (21,7)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	19 (10,9)	175
		Trombocytopenia	Dowolny	3 (1,6)	189	18 (10,3)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	6 (3,4)	175
Zaburzenia układu immunologicznego							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	5 (2,6)	189	4 (2,3)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Obrzęk twarzy	Dowolny	2 (1,1)	189	10 (5,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia endokrynologiczne							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	3 (1,6)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
ASCEND-4 (AR 2017)		Ogółem	Dowolny	95 (50,3)	189	85 (48,6)	175
			3. lub 4.	26 (13,8)	189	20 (11,4)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Hiperglikemia	Dowolny	21 (11,1)	189	13 (7,4)	175
			3. lub 4.	12 (6,3)	189	5 (2,9)	175
		Hipofosfatemia	Dowolny	8 (4,2)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Hipokaliemia	Dowolny	11 (5,8)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	5 (2,9)	175
		Hiponatremia	Dowolny	11 (5,8)	189	11 (6,3)	175
			3. lub 4.	8 (4,2)	189	6 (3,4)	175
		Obrzęk obwodowy	Dowolny	10 (5,3)	189	26 (14,9)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	64 (33,9)	189	55 (31,4)	175		
	3. lub 4.	2 (1,1)	189	2 (1,1)	175		
Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	45 (23,8)	189	26 (14,9)	175		
	3. lub 4.	7 (3,7)	189	1 (0,6)	175		
Zaburzenia psychiczne							
ASCEND-4	CER: 66,4 (30,0; 83,7)	Ogółem	Dowolny	34 (18,0)	189	30 (17,1)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
(AR 2017)	PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016		3. lub 4.	1 (0,5)	189	6 (3,4)	175
Zaburzenia układu nerwowego							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	78 (41,3)	189	65 (37,1)	175
			3. lub 4.	7 (3,7)	189	8 (4,6)	175
Bezsennaść		Dowolny	17 (9,0)	189	17 (9,7)	175	
		3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)		Ból głowy	Dowolny	31 (16,4)	189	21 (12,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
ASCEND-4 (AR 2017)		Lęk (ang. <i>anxiety</i>)	Dowolny	5 (2,6)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
		Parestezja	Dowolny	11 (5,8)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
		Zaburzenia smaku	Dowolny	17 (9,0)	189	10 (5,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)		Dowolny	22 (11,6)	189	17 (9,7)	175	
		3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175	
Zaburzenia oka							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	21 (11,1)	189	29 (16,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia ucha i błędnika							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	9 (4,8)	189	21 (12,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Szumy uszne	Dowolny	4 (2,1)	189	16 (9,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia serca							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	28 (14,8)	189	18 (10,3)	175
			3. lub 4.	8 (4,2)	189	5 (2,9)	175
Duszność		Dowolny	29 (15,3)	189	35 (20,0)	175	
		3. lub 4.	4 (2,1)	189	11 (6,3)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)		Tachykardia typu <i>torsade de pointes</i>	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4		Wysiłek	Dowolny	8 (4,2)	189	4 (2,3)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
(FDA 2017)		osierdziowy i zapalenie osierdzia	3. lub 4.	3 (1,6)	189	2 (1,1)	175
Zaburzenia naczyniowe							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	16 (8,5)	189	31 (17,7)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	10 (5,7)	175
		Nadciśnienie	Dowolny	2 (1,1)	189	12 (6,9)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	4 (2,3)	175
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	100 (52,9)	189	93 (53,1)	175
			3. lub 4.	14 (7,4)	189	22 (12,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Kaszel	Dowolny	46 (24,3)	189	28 (16,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (AR 2017)		Kaszel mokry (produktywny)	Dowolny	10 (5,3)	189	8 (4,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Katar	Dowolny	10 (5,3)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Dowolny	38 (20,1)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Śródmiąższowa choroba płuc / stan zapalny płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	Dowolny	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (AR 2017)		Wysięk opłucnowy	Dowolny	12 (6,3)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	2 (1,1)	175
			Zatorowość płucna	Dowolny	4 (2,1)	189	10 (5,7)
		3. lub 4.	3 (1,6)	189	7 (4,0)	175	
Zaburzenia żołądka i jelit							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	181 (95,8)	189	137 (78,3)	175
			3. lub 4.	29 (15,3)	189	16 (9,1)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Biegunka	Dowolny	160 (84,7)	189	19 (10,9)	175
			3. lub 4.	10 (5,3)	189	2 (1,1)	175
		Ból brzucha	Dowolny	47 (24,9)	189	13 (7,4)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
		Ból jamy ustnej i gardła	Dowolny	11 (5,8)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Ból w nadbrzuszu		Dowolny	39 (20,6)	189	10 (5,7)	175	
		3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175	

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR		
				n (%)	N	n (%)	N	
ASCEND-4 (FDA 2017)		Ból brzucha lub nadbrzusza, dyskomfort w obrębie brzucha lub nadbrzusza	Dowolny	76 (40,2)	189	23 (13,1)	175	
			3. lub 4.	7 (3,7)	189	0 (0,0)	175	
Niestrawność		Dowolny	16 (8,5)	189	9 (5,1)	175		
		3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
Niestrawność, żołądkowo-przełykowa choroba refluksowa, zaburzenia połykania		Dowolny	28 (14,8)	189	14 (8,0)	175		
		3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175		
ASCEND-4 (Soria 2017)		Nudności	Dowolny	130 (68,8)	189	97 (55,4)	175	
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	9 (5,1)	175	
		Wymioty	Dowolny	125 (66,1)	189	63 (36,0)	175	
			3. lub 4.	10 (5,3)	189	10 (5,7)	175	
ASCEND-4 (AR 2017)		Wzdęcie brzucha	Dowolny	15 (7,9)	189	4 (2,3)	175	
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175	
		Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	10 (5,3)	189	19 (10,9)	175	
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zapalenie trzustki	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	
		Zaparcie	Dowolny	36 (19,0)	189	38 (21,7)	175	
3. lub 4.			0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
ASCEND-4 (AR 2017)		CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	13 (6,9)	189	4 (2,3)	175
				3. lub 4.	5 (2,6)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)	Uszkodzenie wątroby według reguły Hy'a		Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	74 (39,2)	189	53 (30,3)	175	
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	1 (0,6)	175	
		Łysienie	Dowolny	9 (4,8)	189	16 (9,1)	175	
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	
		Suchość skóry	Dowolny	7 (3,7)	189	7 (4,0)	175	
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	
		Świąd	Dowolny	19 (10,1)	189	8 (4,6)	175	
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175	
		Wysypka	Dowolny	28 (14,8)	189	11 (6,3)	175	

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR			
				n (%)	N	n (%)	N		
ASCEND-4 (FDA 2017)		Wysypka, trądzikowe zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamkowa	3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175		
			Dowolny	40 (21,2)	189	14 (8,0)	175		
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	93 (49,2)	189	77 (44,0)	175		
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	10 (5,7)	175		
		Ból karku	Dowolny	7 (3,7)	189	3 (1,7)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
		Ból mięśni	Dowolny	7 (3,7)	189	9 (5,1)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,5)	175		
		Ból mięśniowo-szkieletowy	Dowolny	21 (11,1)	189	11 (6,3)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175		
		Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Dowolny	12 (6,3)	189	6 (3,4)	175		
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
		ASCEND-4 (Soria 2017)		Ból pleców	Dowolny	36 (19,0)	189	32 (18,3)	175
					3. lub 4.	3 (1,6)	189	4 (2,3)	175
ASCEND-4 (AR 2017)		Ból stawów	Dowolny	18 (9,5)	189	17 (9,7)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175		
		Ból w kończynie	Dowolny	21 (11,1)	189	13 (7,4)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	19 (10,1)	189	13 (7,4)	175		
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175		
		Zmniejszony klirens kreatyniny	Dowolny	13 (6,9)	189	6 (3,4)	175		
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	10 (5,3)	189	9 (5,1)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175		
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne									
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR		
				n (%)	N	n (%)	N	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	132 (69,8)	189	118 (67,4)	175	
			3. lub 4.	21 (11,1)	189	15 (8,6)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)		Astenia	Dowolny	33 (17,5)	189	36 (20,6)	175	
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	6 (3,4)	175	
ASCEND-4 (AR 2017)		Gorączka	Dowolny	34 (18,0)	189	24 (13,7)	175	
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175	
ASCEND-4 (AR 2017)		Krwioplucie	Dowolny	10 (5,3)	189	13 (7,4)	175	
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zmęczenie	Dowolny	55 (29,1)	189	52 (29,7)	175	
			3. lub 4.	8 (4,2)	189	5 (2,9)	175	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
ASCEND-4 (AR 2017)		CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	149 (78,8)	189	102 (58,3)	175
	3. lub 4.			108 (57,1)	189	33 (18,9)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)	Wydłużenie odcinka QT w EKG		Dowolny	21 (11,1)	189	2 (1,1)	175	
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175	
			4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	
ASCEND-4 (AR 2017)	Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów		3.	15 (7,9)	189	31 (17,7)	175	
			4.	5 (2,6)	189	3 (1,7)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)	Zmniejszenie liczby białych krwinek		Dowolny	7 (3,7)	189	31 (17,7)	175	
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	7 (4,0)	175	
ASCEND-4 (AR 2017)	Zmniejszenie liczby neutrofilii		Dowolny	5 (2,6)	189	26 (14,9)	175	
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	9 (5,1)	175	
ASCEND-4 (AR 2017)	Zmniejszenie liczby płytek krwi		Dowolny	4 (2,1)	189	10 (5,7)	175	
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	2 (1,1)	175	
ASCEND-4 (AR 2017)	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny		Dowolny	6 (3,2)	189	11 (6,3)	175	
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	3 (1,7)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)	Zwiększona aktywność AIAT		Dowolny	114 (60,3)	189	38 (21,7)	175	
			3. lub 4.	58 (30,7)	189	5 (2,9)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)	Zwiększona aktywność AspAT		Dowolny	100 (52,9)	189	34 (19,4)	175	
			3. lub 4.	32 (16,9)	189	3 (1,7)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)	Zwiększona aktywność GGT		Dowolny	70 (37,0)	189	18 (10,3)	175	
			3. lub 4.	54 (28,6)	189	3 (1,7)	175	
ASCEND-4 (Soria 2017)	Zwiększona		Dowolny	55 (29,1)	189	8 (4,6)	175	

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
ASCEND-4 (AR 2017)		aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	3. lub 4.	14 (7,4)	189	1 (0,6)	175
		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Dowolny	42 (22,2)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
		Zwiększona aktywność amylazy	Dowolny	19 (10,1)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	9 (4,8)	189	3 (1,7)	175
		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Dowolny	11 (5,8)	189	1 (0,6)	175
3. lub 4.	1 (0,5)		189	0 (0,0)	175		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	18 (9,5)	189	11 (6,3)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
Procedury medyczne i chirurgiczne							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Uwarunkowania społeczne							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)							
ASCEND-4 (AR 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna							

*główną przyczyną była toksyczność żołądkowo-jelitowa i zaburzenia funkcji wątroby

3.14. Ocena bezpieczeństwa CER względem KRYZ

Wysoka homogeniczność punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa upoważniała do wykonania porównania CER względem KRYZ z wykorzystaniem badań *ASCEND-4* i *PROFILE 1014*. Okresy obserwacji nie były jednak w pełni spójne, dlatego zdecydowano o wykonaniu jedynie zestawienia danych.

Profil bezpieczeństwa ocenianych terapii porównano uwzględniając częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono w poniższym podrozdziale.

3.14.1. Zdarzenia niepożądane

Rozbieżności w okresach obserwacji pozwoliły na wykonanie jedynie zestawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, że okresy obserwacji w grupach badanych jak i kontrolnych cechowały się średnią spójnością. Dłuższy okres obserwacji był w badaniu *ASCEND-4* (w obydwu grupach), zatem możliwe było zaobserwowanie większego odsetka zdarzeń niepożądanych w tym badaniu, co należy mieć na względzie podczas interpretacji wyników.

Pomimo dłuższego czasu zbierania danych, odnotowano przewagę CER nad KRYZ w odniesieniu do zakażeń górnych dróg oddechowych, neutropenii (w tym 3. lub 4. stopnia nasilenia), zaburzeń smaku i zapać.

Przewagę KRYZ stwierdzono natomiast w przypadku biegunki, nudności i wymiotów. Należy jednak pamiętać, że w krótszym czasie raportowania mogło być zaobserwowanych mniej zdarzeń.

W pozostałych przypadkach częstość występowania zdarzeń była porównywalna między ocenianymi terapiami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 47.
Profil bezpieczeństwa – zestawienie

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
		CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		OBS: CER: 66,4 tyg. + 30 dni KRYZ: 47,2 tyg. + 28 dni
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	18 (9,5)	189	16 (9,1)	175	55 (32,2)	171	21 (12,4)	169	PRZEWAGA CER
	3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175	0 (0,0)	171	1 (0,6)	169	PORÓWNYWALNE
Zapalenie płuc	3. lub 4.	6 (3,2)	189	5 (2,9)	175	4 (2,3)	171	2 (1,2)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
Leukopenia	Dowolny	6 (3,2)	189	16 (9,1)	175	12 (7,0)	171	26 (15,4)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175	3 (1,8)	171	9 (5,3)	169	PORÓWNYWALNE
Neutropenia	Dowolny	9 (4,8)	189	38 (21,7)	175	36 (21,1)	171	51 (30,2)	169	PRZEWAGA CER
	3. lub 4.	1 (0,5)	189	19 (10,9)	175	19 (11,1)	171	26 (15,4)	169	PRZEWAGA CER
Niedokrwistość	Dowolny	28 (14,8)	189	62 (35,4)	175	15 (8,8)	171	54 (32,0)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	4 (2,1)	189	13 (7,4)	175	0 (0,0)	171	15 (8,9)	169	PORÓWNYWALNE
Trombocytopenia	Dowolny	3 (1,6)	189	18 (10,3)	175	2 (1,2)	171	31 (18,3)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	1 (0,5)	189	6 (3,4)	175	0 (0,0)	171	11 (6,5)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Hipofosfatemia	3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175	4 (2,3)	171	2 (1,2)	169	PORÓWNYWALNE
Hipokaliemia	3. lub 4.	4 (2,1)	189	5 (2,9)	175	3 (1,8)	171	4 (2,4)	169	PORÓWNYWALNE

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
		CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		OBS: CER: 66,4 tyg. + 30 dni KRYZ: 47,2 tyg. + 28 dni
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Hiponatremia	3. lub 4.	8 (4,2)	189	6 (3,4)	175	1 (0,6)	171	4 (2,4)	169	PORÓWNYWALNE
Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	64 (33,9)	189	55 (31,4)	175	51 (29,8)	171	57 (33,7)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	2 (1,1)	189	2 (1,1)	175	4 (2,3)	171	1 (0,6)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia układu nerwowego										
Ból głowy	Dowolny	31 (16,4)	189	21 (12,0)	175	37 (21,6)	171	25 (14,8)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175	2 (1,2)	171	0 (0,0)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia smaku	Dowolny	17 (9,0)	189	10 (5,7)	175	45 (26,3)	171	9 (5,3)	169	PRZEWAGA CER
	3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	0 (0,0)	171	0 (0,0)	169	PORÓWNYWALNE
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	Dowolny	22 (11,6)	189	17 (9,7)	175	31 (18,1)	171	17 (10,1)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175	0 (0,0)	171	2 (1,2)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia serca										
Duszność	Dowolny	29 (15,3)	189	35 (20,0)	175	30 (17,5)	171	26 (15,4)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	4 (2,1)	189	11 (6,3)	175	5 (2,9)	171	4 (2,4)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Kaszel	Dowolny	46 (24,3)	189	28 (16,0)	175	39 (22,8)	171	33 (19,5)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	0 (0,0)	171	0 (0,0)	169	PORÓWNYWALNE
Zatorowość płucna	3. lub 4.	3 (1,6)	189	7 (4,0)	175	11 (6,4)	171	11 (6,5)	169	PORÓWNYWALNE

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
		CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		OBS: CER: 66,4 tyg. + 30 dni KRYZ: 47,2 tyg. + 28 dni
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
Zaburzenia żołądka i jelit										
Biegunka	Dowolny	160 (84,7)	189	19 (10,9)	175	105 (61,4)	171	22 (13,0)	169	PRZEWAGA KRYZ
	3. lub 4.	10 (5,3)	189	2 (1,1)	175	4 (2,3)	171	1 (0,6)	169	PORÓWNYWALNE
Ból brzucha	Dowolny	47 (24,9)	189	13 (7,4)	175	45 (26,3)	171	20 (11,8)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175	0 (0,0)	171	0 (0,0)	169	PORÓWNYWALNE
Nudności	Dowolny	130 (68,8)	189	97 (55,4)	175	95 (55,6)	171	99 (58,6)	169	PRZEWAGA KRYZ
	3. lub 4.	5 (2,6)	189	9 (5,1)	175	2 (1,2)	171	3 (1,8)	169	PORÓWNYWALNE
Wymioty	Dowolny	125 (66,1)	189	63 (36,0)	175	78 (45,6)	171	60 (35,5)	169	PRZEWAGA KRYZ
	3. lub 4.	10 (5,3)	189	10 (5,7)	175	3 (1,8)	171	5 (3,0)	169	PORÓWNYWALNE
Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	10 (5,3)	189	19 (10,9)	175	24 (14,0)	171	34 (20,1)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175	1 (0,6)	171	2 (1,2)	169	PORÓWNYWALNE
Zaparcie	Dowolny	36 (19,0)	189	38 (21,7)	175	74 (43,3)	171	51 (30,2)	169	PRZEWAGA CER
	3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	3 (1,8)	171	0 (0,0)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Ból w kończynie	Dowolny	21 (11,1)	189	13 (7,4)	175	27 (15,8)	171	12 (7,1)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175	0 (0,0)	171	0 (0,0)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Astenia	Dowolny	33 (17,5)	189	36 (20,6)	175	22 (12,9)	171	41 (24,3)	169	PORÓWNYWALNE

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Badanie ASCEND-4 (Soria 2017, AR 2017)				Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)				Wynik zestawienia CER vs KRYZ
		CER		PEM+CIS/KAR		KRYZ		PEM+CIS/KAR		OBS: CER: 66,4 tyg. + 30 dni KRYZ: 47,2 tyg. + 28 dni
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	
	3. lub 4.	5 (2,6)	189	6 (3,4)	175	0 (0,0)	171	2 (1,2)	169	PORÓWNYWALNE
Gorączka	Dowolny	34 (18,0)	189	24 (13,7)	175	32 (18,7)	171	18 (10,7)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175	0 (0,0)	171	1 (0,6)	169	PORÓWNYWALNE
Zmęczenie	Dowolny	55 (29,1)	189	52 (29,7)	175	49 (28,7)	171	65 (38,5)	169	PORÓWNYWALNE
	3. lub 4.	8 (4,2)	189	5 (2,9)	175	5 (2,9)	171	4 (2,4)	169	PORÓWNYWALNE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
Wydłużenie odcinka QT w EKG	3. lub 4.	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175	4 (2,3)	171	0 (0,0)	169	PORÓWNYWALNE
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna										

3.15. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa CER

Ocena bezpieczeństwa została uzupełniona na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ przedłużenie badania *ASCEND-4*;
- ⊗ *ChPL Zykadia[®]*;
- ⊗ lista dodatkowo monitorowanych produktów leczniczych wydana przez EMA w 2017 r.;
- ⊗ *HPI 2017*;
- ⊗ *RMP 2015*;
- ⊗ *AR 2017*;
- ⊗ *CHMP 2017*;
- ⊗ *EPAR 2017*;
- ⊗ zgłoszenia w bazie ADRReports.

3.15.1. Przedłużenie badania *ASCEND-4*

Chorzy początkowo zrandomizowani do grupy stosującej chemioterapię mieli możliwość przejścia do grupy stosującej certynib w przypadku stwierdzenia przez IRC progresji choroby ocenionej na podstawie kryteriów RECIST 1.1.

Populacja, w której analizowano bezpieczeństwo CER po wystąpieniu progresji na CHEM (ang. *crossover analysis set*), obejmowała chorych zrandomizowanych do grupy CHEM, którzy następnie zostali przeniesieni do grupy CER i otrzymali co najmniej jedną dawkę tego leku. Dla populacji tej przedstawiono jedynie wyniki po zmianie grupy (faza przedłużona badania).

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem;
- ⊗ ciężkie zdarzenie niepożądane
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1.1. Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem

Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem zgłaszano rzadziej po zmianie terapii, podobnie jak w przypadku częstości raportowania zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem, która pozostała jednak dość wysoka.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 48.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem					
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	11 (13,8)	80
			3. lub 4.	7 (8,8)	80
Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem					
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	75 (93,8)	80
			3. lub 4.	41 (53,3)	80
		Wymagające dostosowania dawki	Dowolny	36 (45,0)	80
			3. lub 4.	20 (25,0)	80
		Wymagające przerwania leczenia / opóźnienia dawki	Dowolny	40 (50,0)	80
			3. lub 4.	16 (20,0)	80
		Wymagające dostosowania dawki lub przerwania leczenia / opóźnienia dawki	Dowolny	51 (63,8)	80
			3. lub 4.	31 (38,8)	80
Wymagające dodatkowego leczenia	Dowolny	62 (77,5)	80		
	3. lub 4.	19 (23,8)	80		
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna					

3.15.1.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 42,5% chorych, w tym o 3. lub 4. stopniu nasilenia u 33,8% chorych.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 49.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	34 (42,5)	80
			3. lub 4.	27 (33,8)	80
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna					

3.15.1.3. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w fazie przedłużonej jest dość wysoka (98,8%), podobnie jak w części podstawowej badania. Zgłaszano także zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki, przerwania leczenia / opóźnienia dawki, dostosowania dawki lub przerwania leczenia / opóźnienia dawki oraz wymagające dodatkowego leczenia.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przedłużeniu badania była podobna (<10% różnicy) do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w części podstawowej badania, z wyjątkiem odpowiednio: nudności (51,3% vs 68,8%), wymiotów (52,5% vs 66,1%), podwyższonej aktywności GGT (23,8% vs 37,0%), obniżonego łaknienia (20,0% vs 33,9%), kaszlu (13,8% vs 24,3%), podwyższonego stężenia kreatyniny we krwi (37,5% vs 22,2%) oraz gorączki (7,5% vs 18,0%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3. lub 4. w przedłużeniu badania była podobna (<5% różnicy) do częstości ich występowania w części podstawowej badania, z wyjątkiem odpowiednio: podwyższonej aktywności AlAT (20,0% vs 30,7%), podwyższonej aktywności AspAT (11,3% vs 16,9%), zmęczenia (13,8% vs 4,2%), podwyższonej aktywności GGT (20,0% vs 28,6%) oraz zmniejszonego łaknienia (6,3% vs 1,1%). Część zdarzeń niepożądanych raportowano więc z mniejszą częstością, kiedy CER stosowany był jako pierwsza linia leczenia.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 50.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER			
				n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane							
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	79 (98,8)	80		
			3. lub 4.	55 (68,8)	80		
		Wymagające dostosowania dawki	Dowolny	38 (47,5)	80		
			3. lub 4.	21 (26,3)	80		
		Wymagające przerwania leczenia / opóźnienia dawki	Dowolny	49 (61,3)	80		
			3. lub 4.	22 (27,5)	80		
		Wymagające dostosowania dawki lub przerwania leczenia / opóźnienia dawki	Dowolny	56 (70,0)	80		
			3. lub 4.	34 (42,5)	80		
		Wymagające dodatkowego leczenia	Dowolny	73 (91,3)	80		
			3. lub 4.	36 (45,0)	80		
		Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
		ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	16 (20,0)	80
3. lub 4.	5 (6,3)				80		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Kaszel	Dowolny	11 (13,8)	80		
Zaburzenia żołądka i jelit							
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Biegunka	Dowolny	60 (75,0)	80		
		Nudności	Dowolny	41 (51,3)	80		
		Wymioty	Dowolny	42 (52,5)	80		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Ból pleców	3. lub 4.	5 (6,3)	80		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Zmniejszony klirens kreatyniny	Dowolny	6 (7,5)	80		
		Zwiększony klirens kreatyniny	Dowolny	30 (37,5)	80		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
ASCEND-4 (AR 2017)	b/d Data odcięcia: 24.06.2016	Zmęczenie	Dowolny	20 (25,0)	80		
			3. lub 4.	11 (13,8)	80		
		Gorączka	Dowolny	6 (7,5)	80		
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
ASCEND-4	b/d	Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	41 (51,3)	80		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER	
				n (%)	N
(AR 2017)	Data odcięcia: 24.06.2016		3. lub 4.	16 (20,0)	80
		Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	37 (46,3)	80
			3. lub 4.	9 (11,3)	80
		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Dowolny	30 (37,5)	80
		Zwiększona aktywność GGT	Dowolny	19 (23,8)	80
			3. lub 4.	16 (20,0)	80
		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Dowolny	17 (21,3)	80
			3. lub 4.	5 (6,3)	80
GRADE: jakość danych – niska; waga punktu końcowego – krytyczna					

3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Zykadia® oraz wydanej przez EMA liście dodatkowo monitorowanych produktów leczniczych

W ChPL Zykadia® podano informację, iż niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co oznaczono symbolem czarnego trójkąta. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Co więcej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), odnaleziono opublikowaną 26 lipca 2017 r. listę dodatkowo monitorowanych produktów leczniczych. W maju 2015 r. umieszczono na liście tej lek Zykadia®, ze względu na ówczesne warunkowe dopuszczenie do obrotu oraz jego krótki czas (podano, że certynib to nowa substancja). Produkt ten nadal (wrzesień 2017 r.) objęty jest dodatkowym monitoringiem pod kątem bezpieczeństwa.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych przypadki hepatotoksyczności występowały u 1,1% chorych otrzymujących certynib. Wzrost aktywności AIAT (ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa) do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 25% chorych. W większości przypadków wystarczającym działaniem było wstrzymanie podawania leku i (lub) zmniejszenie dawki. Niewiele zdarzeń wymagało przerwania leczenia.

Należy monitorować stan chorych wykonując badania laboratoryjne wątroby (w tym oznaczenie AIAT, AspAT³² i bilirubiny całkowitej) przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszych trzech miesiącach leczenia, a następnie co miesiąc. U chorych, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy wprowadzić częstsze monitorowanie aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny całkowitej, w zależności od wskazań klinicznych. Certynib nie jest zalecany do stosowania u chorych z zaburzeniami wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Śródmiąższowa choroba płuc / Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadki choroby śródmiąższowej płuc (ILD)³³ / zapalenia płuc u chorych leczonych certynibem. W większości tych ciężkich / zagrażających życiu przypadków przerwanie leczenia spowodowało poprawę lub ustąpienie objawów.

Należy monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów płucnych wskazujących na zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny zapalenia płuc, a u chorych z rozpoznaniem zapalenia płuc związanego z leczeniem, stosowanie produktu leczniczego Zykadia[®] należy przerwać na stałe.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych, u chorych leczonych certynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc, mogące powodować zwiększone ryzyko tachyarytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) lub nagłego zgonu.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia[®] u chorych z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i możliwe ryzyko związane ze stosowaniem certynibu u chorych ze współistniejącą bradykardią (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę [bpm]), chorych z wydłużeniem QTc w wywiadzie lub skłonnością do wydłużenia QTc, chorych przyjmujących leki antyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz u chorych z istotną współistniejącą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitów. Zaleca się okresowe

³² AspAT, ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransferaza asparaginianowa;

³³ ILD, ang. *interstitial lung disease* – śródmiąższowa choroba płuc

monitorowanie stanu chorego badaniem EKG (elektrokardiografia) oraz okresową kontrolę stężenia elektrolitów (np. potasu) u tych chorych. W przypadku wystąpienia wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzeń czynności nerek, należy skorygować stężenie elektrolitów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U chorych, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms lub zmiany o >60 ms względem wartości początkowych i tachykardii typu *torsade de pointes* lub polimorficznej tachykardii komorowej bądź przedmiotowych lub podmiotowych objawów poważnej niemiaryowości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zykadia® na stałe.

U chorych, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms w co najmniej dwóch oddzielnych badaniach EKG należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia® do czasu powrotu do wartości początkowych lub do uzyskania QTc ≤480 ms, a następnie wznowić leczenie dawką zmniejszoną o jeden stopień.

Bradykardia

U 21 z 925 (2,3%) chorych leczonych certynibem w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe przypadki bradykardii (częstość akcji serca poniżej 60 bpm).

O ile to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia® jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, klonidyną i digoksyną). Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi. W przypadku objawów bradykardii niestanowiącej zagrożenia życia, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia® do chwili uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca wyniesie 60 bpm lub więcej, należy dokonać oceny jednocześnie stosowanych produktów leczniczych i w razie konieczności dostosować dawkę produktu leczniczego Zykadia®. W przypadku bradykardii stanowiącej zagrożenie życia, produkt leczniczy Zykadia® należy na trwałe odstawić, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych mógł powodować bradykardię; jeśli, jednak, występowanie bradykardii ma związek z jednocześnie przyjmowanym produktem leczniczym, o którym wiadomo, że wywołuje bradykardię lub niedociśnienie, podawanie produktu leczniczego Zykadia® należy wstrzymać do uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca będzie wynosiła 60 bpm lub więcej. Jeśli istnieje możliwość przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki jednocześnie stosowanego leku,

leczenie produktem leczniczym Zykadia® należy wznowić w dawce zmniejszonej o dwa stopnie po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub gdy częstość akcji serca wróci do wartości co najmniej 60 bpm, monitorując często stan chorego.

Toksyczne działania na układ pokarmowy

W badaniach klinicznych z certynibem bardzo często zgłaszano występowanie biegunki, nudności i wymiotów; zdarzenia stopnia 3.-4. obejmujące biegunkę, nudności lub wymioty były zgłaszane u 12,5% chorych.

Należy monitorować stan chorych i wdrożyć standardowe postępowanie, w tym podawanie leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub uzupełnianie płynów, w zależności od wskazań klinicznych. W razie konieczności należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia® lub zmniejszyć jego dawkę. Jeśli podczas leczenia wystąpią wymioty, chory nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną zaplanowaną dawkę produktu leczniczego.

Hiperglikemia

Przypadki hiperglikemii (wszystkich stopni) były zgłaszane u mniej niż 10% chorych leczonych certynibem w badaniach klinicznych; hiperglikemię stopnia 3.-4. zgłaszano u 5,4% chorych. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii było większe u chorych z cukrzycą i (lub) u chorych stosujących jednocześnie steroidy.

Należy kontrolować glikemię na czczo przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia®, a następnie okresowo, według wskazań klinicznych. Należy rozpocząć lub zoptymalizować leczenie lekami hipoglikemizującymi według wskazań.

Wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy

U chorych leczonych certynibem w badaniach klinicznych wystąpił wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy.

Należy monitorować chorych w celu wykrycia wzrostu aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia®, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych. U chorych leczonych certynibem zgłaszano przypadki zapalenia trzustki.

3.15.3. HPI 2017

Kolejny dokument to wydany w 2014 roku (ze zmianami z 2017 roku) *Highlights of prescribing information*, dotyczący produktu leczniczego Zykadia®, odnaleziony na stronie internetowej Agencji ds. żywności i leków (FDA, ang. *Food and Drugs Agency*).

Zwrócono w nim uwagę na możliwość wystąpienia:

- ⊕ ciężkich lub trwałych objawów toksycznego działania na układ pokarmowy – produkt leczniczy Zykadia® może powodować ciężkie objawy toksycznego działania na układ pokarmowy. U 36% chorych konieczna była modyfikacja dawki w związku z wystąpieniem biegunki, nudności, wymiotów i bólu brzucha. Podawanie leku należy wstrzymać, jeśli objawy utrzymują się, mimo zastosowania leków przeciwwymiotnych lub przeciwbiegunkowych;
- ⊕ hepatotoksyczności – produkt leczniczy Zykadia® może powodować objawy hepatotoksyczności. Każdego miesiąca należy monitorować poziom enzymów wątrobowych, a w przypadku braku poprawy, należy wstrzymać podawanie, zredukować dawkę leku lub całkowicie go odstawić;
- ⊕ śródmiaższowej choroby płuc / stanu zapalnego płuc – w badaniach klinicznych wystąpiła u 2,4% chorych przyjmujących produkt leczniczy Zykadia®. W przypadku, wystąpienia tych zdarzeń i oceny ich jako związanych ze stosowanym leczeniem, lek ten należy całkowicie odstawić;
- ⊕ wydłużenia odstępu QT – produkt leczniczy Zykadia® może powodować wydłużenie odstępu QTc. Należy monitorować wyniki EKG i stężenie elektrolitów u chorych na zastoinową niewydolność serca, z bradyarytmią, z nieprawidłowymi wartościami stężeń elektrolitów lub przyjmujących inne leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, a w przypadku braku poprawy, należy wstrzymać podawanie, zredukować dawkę leku lub całkowicie go odstawić;
- ⊕ hiperglikemii – produkt leczniczy Zykadia® może powodować hiperglikemię. Należy monitorować glikemię na czczo przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie jego stosowania, jeśli istnieją ku temu wskazania. Należy również, zgodnie ze wskazaniami, włączyć do terapii leki hipoglikemizujące lub zmodyfikować ich dawkę, a w przypadku braku poprawy, należy wstrzymać podawanie, zredukować dawkę leku lub całkowicie go odstawić;

- ⊗ bradykardii – produkt leczniczy Zykadia® może powodować bradykardię. Należy regularnie monitorować tętno i ciśnienie krwi, a w przypadku braku poprawy, należy wstrzymać podawanie, zredukować dawkę leku lub całkowicie go odstawić;
- ⊗ zapalenia trzustki – produkt leczniczy Zykadia® może powodować nieprawidłowości w aktywności lipazy i / lub amylazy bądź zapalenia trzustki. Należy monitorować aktywność lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie jego stosowania, jeśli istnieją ku temu wskazania;
- ⊗ embriotoksyczności i fetotoksyczności – produkt leczniczy Zykadia® może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować o możliwym ryzyku dla płodu kobiety, które mogą zajść w ciążę i zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Podano również wyniki bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych. Opisano interakcje lekowe, w jakie wchodzi certynib oraz zastosowanie w szczególnych populacjach chorych (kobiety w ciąży i karmiące piersią, chorzy w wieku rozrodczym, dzieci, chorzy w podeszłym wieku oraz chorzy z niewydolnością wątroby).

W dokumencie opisano szczegółowo redukcję dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych – nie zaleca się więcej niż trzykrotnego obniżania dawki CER, każdorazowo o 150 mg. U chorych nietolerujących dawki 300 mg zaleca się całkowite odstawienie leku.

Modyfikację dawkowania zaleca się w przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- ⊗ działania toksyczne na układ pokarmowy – podwyższenie aktywności lipazy lub amylazy o ponad dwukrotność GGN (górną granicy normy) oraz wystąpienie wymiotów, nudności i biegunki o ciężkim nasileniu lub uniemożliwiających normalne funkcjonowanie, pomimo stosowania leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych;
- ⊗ hiperglikemia – przewlekła hiperglikemia (>250 mg/dl), pomimo zastosowania leków hipoglikemizujących;
- ⊗ stany zapalne płuc – związana z przyjmowanym lekiem śródmiąższowa choroba płuc i stany zapalne płuc o dowolnym stopniu nasilenia;
- ⊗ arytmie – wydłużenie odstępu QTc większe niż 500 ms stwierdzone w dwóch badaniach EKG wykonanych w odpowiednim odstępie czasowym, wydłużenie odstępu QTc z *torsade de pointes*, wielopostaciową komorową tachykardią lub

objawami poważnej arytmii, objawowa bradykardia niezagrażająca życiu, klinicznie istotna bradykardia wymagająca interwencji medycznej lub zagrażająca życiu bradykardia występująca u chorych, o których wiadomo, że przyjmują leki powodujące bradykardię lub działają hipotensyjnie, zagrażająca życiu bradykardia występująca u chorych, o których wiadomo, że nie przyjmują leków powodujących bradykardię i nie działają hipotensyjnie;

- ⊗ hepatotoksyczność – stężenie AIAT lub AspAT przewyższające więcej niż pięciokrotnie GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej mniejsze bądź równe dwukrotnej GGN; stężenie AIAT lub AspAT przewyższające więcej niż trzykrotnie GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej przewyższające dwukrotnie GGN przy braku cholestazy lub hemolizy.

Autorzy dokumentu zalecają unikanie stosowania silnych inhibitorów CYP3A, a jeśli ich użycie jest konieczne – obniżenie dawki CER.

Podali oni również wyniki badań klinicznych, których nie zaprezentowano ze względu na kryteria włączenia do niniejszej analizy (do badania *ASCEND-1* włączano chorych wcześniej leczonych). Wyniki badania *ASCEND-4* przedstawiono natomiast w rozdziale 3.13.

3.15.4. RMP 2015

Odnaleziono dokument wydany w 2015 roku podsumowujący plan zarządzania ryzykiem dotyczący certynibu (Zykadia[®]). Zamieszczono w nim szczegółowy opis działań mających zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie produktu leczniczego. Zaznaczono, że RMP (ang. *Risk Management Plan*) jest nieodłączną częścią sprawozdania z oceny publicznej EPAR i druków informacyjnych Zykadia[®].

W poniższych tabelach podsumowano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania certynibu.

Tabela 51.
Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Zykadia®
– istotne zdefiniowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)	Produkt leczniczy Zykadia® bardzo często (u więcej niż 1 na 10 chorych) powoduje nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych badań czynności wątroby. Zazwyczaj nie wywołuje to widocznych objawów, jednak wzrost parametrów wątrobowych może być ostrzeżeniem o jej możliwym uszkodzeniu. U mniej niż 1 na 100 chorych lek ten może powodować uszkodzenie wątroby, w niektórych przypadkach o ciężkim nasileniu.	Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia® należy wykonać próby wątrobowe. Powtarzać je należy co dwa tygodnie przez pierwszy miesiąc stosowania leku, a następnie co miesiąc. Druki informacyjne o leku zawierają wskazówki dla lekarzy, kiedy terapię należy przerwać, wznowić leczenie niższą dawką bądź całkowicie z niego zrezygnować.
Zmiany elektrycznej czynności serca (wydłużenie odstępu QT)	W badaniach klinicznych często zgłaszano zaburzenia czynności elektrycznej serca związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zykadia®. Problem ten może dotyczyć więcej niż 6 na 100 chorych.	Produkt leczniczy Zykadia® nie powinien być stosowany u chorych, u których stwierdzono genetycznie uwarunkowane wydłużenie odstępu QT. Okresowej ocenie poddawać należy tętno i rytm serca za pomocą badania EKG oraz monitorować stężenie wybranych elektrolitów, w szczególności u chorych ze zbyt niskim i nieprawidłowym tętnem, niewydolnością serca i chorych przyjmujących dodatkowo leki, o których wiadomo, że mogą powodować zmiany czynności elektrycznej serca. Druki informacyjne o leku zawierają wskazówki dla lekarzy, kiedy terapię należy przerwać, wznowić leczenie niższą dawką bądź całkowicie z niego zrezygnować.
Śródmiąższowa choroba płuc / stan zapalny płuc	Stany zapalne obejmujące płuca to częsta komplikacja u chorych leczonych lekiem Zykadia®. Problem ten może dotyczyć więcej niż 3 na 100 chorych. W większości przypadków zaobserwowano poprawę lub całkowite wyleczenie po podaniu odpowiednich leków, jednak w dwóch badaniach klinicznych odnotowano dwa przypadki zgonów z powodu stanu zapalnego płuc.	Należy monitorować chorych pod kątem objawów wskazujących na stan zapalny płuc. Należy odstawić produkt leczniczy Zykadia® u chorych, u których doszło do rozwinięcia się zapalenia płuc w związku z przyjmowanym lekiem.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Wysokie stężenie glukozy we krwi (hiperglikemia)	Wysokie stężenie glukozy we krwi zgłaszano często u chorych leczonych produktem leczniczym Zykadia®. Problem ten może dotyczyć około 8 na 100 chorych przyjmujących ten lek. Wyższe ryzyko podwyższonego poziomu glukozy we krwi dotyczy chorych, u których w przeszłości występowała cukrzyca oraz stosujących w przeszłości kortykosteroidy, o których wiadomo, że podnoszą poziom glukozy we krwi.	Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia® należy oznaczyć poziom cukru we krwi, a następnie regularnie go monitorować. Jeśli lekarz uzna to za stosowne, może on zaordynować leki hipoglikemizujące. Druki informacyjne o leku zawierają wskazówki dla lekarzy, kiedy terapię należy przerwać, wznowić leczenie niższą dawką bądź całkowicie z niego zrezygnować.
Nudności, wymioty i biegunka (toksyczne działania na układ pokarmowy)	Objawy toksycznego działania na układ pokarmowy, takie jak nudności, wymioty i biegunka, są bardzo częste wśród chorych stosujących produkt leczniczy Zykadia®, a problem ten dotyka do 8 na 10 chorych leczonych tym lekiem. Najczęściej są to objawy o łagodnym nasileniu, jednak u więcej niż 1 na 10 chorych odnotowano objawy toksyczne działania na układ pokarmowy o cięższym nasileniu.	Jeżeli lekarz uzna to za stosowne, może zaordynować leki przeciwwymiotne, łagodzące nudności i przeciwbiegunkowe. Druki informacyjne o leku zawierają wskazówki dla lekarzy, kiedy terapię należy przerwać, wznowić leczenie niższą dawką bądź całkowicie z niego zrezygnować.
Niska częstość akcji serca (bradykardia)	Bradykardię raportowano u ponad 1 na 100 chorych stosujących produkt leczniczy Zykadia®. Żaden przypadek nie został uznany za ciężki.	U chorych stosujących produkt leczniczy Zykadia® należy regularnie monitorować tętno i ciśnienie tętnicze krwi. Druki informacyjne o leku zawierają wskazówki dla lekarzy, kiedy terapię należy przerwać, wznowić leczenie niższą dawką bądź całkowicie z niego zrezygnować.

Tabela 52.

Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Zykadia® - istotne potencjalne zagrożenia i brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
Istotne potencjalne zagrożenia	
Uszkodzenie nerwów (neuropatia)	U chorych stosujących produkt leczniczy Zykadia® zgłaszano uszkodzenie nerwów mogące powodować mrowienie, drętwienie i osłabienie, jednak nie jest do końca jasne, czy jest to działanie niepożądane tego leku. Większość przypadków to neuropatia o łagodnym nasileniu, a żaden chory nie przerwał w związku z jej wystąpieniem leczenia.
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zykadia® i innych leków mogących ulec metabolizmowi w organizmie (jednoczesne stosowanie certynibu i silnych inhibitorów CYP3A lub silnych induktorów CYP3A)	Istnieją leki, których stosowanie równocześnie z certynibem może powodować zwiększenie lub obniżenie jego stężenia we krwi. Jeżeli nie ma możliwości zaprzestania ich stosowania, lekarz powinien ustalić indywidualną dawkę produktu leczniczego Zykadia® u takiego chorego. Chorzy powinni poinformować lekarza lub farmaceutę o każdym leku przyjmowanym niedawno bądź obecnie lub o planowanym rozpoczęciu terapii innym lekiem, włącznie z lekami dostępnymi bez recepty.

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
Istotne potencjalne zagrożenia	
Brakujące informacje	
Stosowanie u chorych ze schorzeniami wątroby (niewydolność wątroby)	Produkt leczniczy Zykadia® nie został zbadany u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. Mimo to, w związku z tym, że certynib jest głównie eliminowany przez wątrobę, u chorych tych może dojść do podwyższenia jego stężenia we krwi, które może utrzymywać się przez dłuższy czas. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zykadia® u chorych z umiarkowanymi i ciężkimi schorzeniami wątroby.
Stosowanie u chorych z ciężkimi chorobami serca (ciężka niewydolność serca)	Chorzy z chorobami serca, takimi jak niewydolność lub atak serca, nie uczestniczyli w badaniach klinicznych nad certynibem, w związku z czym nie ma danych wskazujących na taką samą skuteczność leku w tej grupie jak u innych chorych.
Stosowanie u chorych w podeszłym wieku	W badaniach klinicznych uczestniczyło niewielu chorych w wieku 65 lat i starszych, zatem dane na temat skuteczności leku w tej grupie chorych są ograniczone.
Stosowanie u dzieci	W badaniach klinicznych uczestniczyli jedynie dorośli chorzy, zatem brak dostępnych danych na temat stosowania certynibu w tej grupie chorych.
Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących oraz u kobiet w wieku rozrodczym	Dostępnych jest niewiele informacji na temat stosowania leku u kobiet w ciąży. Należy unikać leczenia ciężarnych certynibem, jeśli korzyści dla matki nie przeważają potencjalnego ryzyka. Kobiety, które mogą zająć w ciążę powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i 3 miesiące po jego zakończeniu. Nie wiadomo również, czy certynib przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć ryzyka związanego z przyjmowanym pokarmem przez niemowlę. Należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy też odstawić produkt leczniczy Zykadia®.
Długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa	W badaniach klinicznych chorzy stosowali certynib średnio przez 9 miesięcy. Nie ma informacji na temat dłuższego stosowania tego leku.
Wpływ produktu leczniczego Zykadia® na inne substancje lecznicze (jednoczesne przyjmowane certynibu i substratów dla CYP3A, CYP2C9, CYP2A6 lub CYP2E1 oraz certynibu i leków mogących powodować wydłużenie odstępu QT)	Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Zykadia® może powodować zmiany (podwyższać lub obniżać) stężenia innych, równocześnie przyjmowanych leków bądź też potęgować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ang. <i>shared side effect</i>) ze strony serca. Należy unikać jednoczesnego leczenia certynibem i takimi lekami lub zmodyfikować ich dawkę. Chorzy powinni poinformować lekarza lub farmaceutę o każdym leku przyjmowanym niedawno bądź obecnie lub o planowanym rozpoczęciu terapii innym lekiem, włącznie z lekami dostępnymi bez recepty.
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zykadia® z innymi lekami, które mogą wpływać na jego wchłanianie (jednoczesne stosowanie certynibu i inhibitorów pompy protonowej)	Aktualnie nie istnieją dane potwierdzające, że pewne leki stosowane w leczeniu zgagi i wrzodów żołądka, obniżające wytwarzanie kwasu żołądkowego, mogą również przyczynić się do osłabienia wchłaniania certynibu, a przez to obniżyć jego stężenie we krwi. Chorzy powinni poinformować lekarza lub farmaceutę o każdym leku przyjmowanym niedawno bądź obecnie lub o planowanym rozpoczęciu terapii innym lekiem, włącznie z lekami dostępnymi bez recepty.

W dalszej części dokumentu przedstawiono listę zaplanowanych badań klinicznych, które są częścią planu rozwojowego leku Zykadia® po wprowadzeniu go do obrotu: 3 badania I fazy oraz badania ASCEND-2 i ASCEND-5.

Badania (ASCEND-2 i ASCEND-5), z którymi wiązało się warunkowe dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Zykadia[®] są obecnie odpowiednio: zakończone i w fazie zakończonej rekrutacji chorych.

W przyszłości nie są planowane żadne zmiany planu zarządzania ryzykiem.

3.15.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona AR 2017

Kolejnym dokumentem odnalezionym na stronie Europejskiej Agencji Leków, włączonym do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa certynibu, jest Raport Oceniający (AR, ang. *Assessment Report*) opublikowany 18 maja 2017 r. przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*).

Przedstawiono w nim szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania ASCEND-4, które w niniejszym raporcie zaprezentowane są w rozdziale 3.13, jak również wyniki z 7 badań klinicznych łącznie (w tym ASCEND-4). Podano również dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa (zgony i ciężkie zdarzenia niepożądane) pochodzące z ogólnoswiatowej bazy ARGUS prowadzonej przez firmę Novartis, w której zebrano dane z 21 nadal trwających i dwóch zakończonych badań klinicznych prowadzonych na grupie 1927 chorych (uwzględniające także zdrowych ochotników).

Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa zgłaszanych do bazy danych bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa certynibu pozostał bez zmian.

Dodatkowe informacje opisano również na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *periodic safety update report*) z dnia 28 kwietnia 2016 r., obejmującego około 3 700 chorych leczonych produktem leczniczym Zykadia[®] po jego dopuszczeniu do obrotu. W dokumencie wskazano, iż nie ma konieczności wprowadzenia do niego żadnych zmian.

Dane post-marketingowe nie wskazują na pojawienie się nowych aspektów dotyczących bezpieczeństwa, ani istotnych zmian w częstości ich występowania i stopniu nasilenia. Dane te są zgodne z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa certynibu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*)

W Raporcie Oceniającym podsumowano również plan zarządzania ryzykiem dotyczący certynibu (Zykadia[®]) opracowany zgodnie ze wskazówkami zawartymi w PSUR

Zamieszczono w nim szczegółowy opis działań mających zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie produktu leczniczego.

W ramach RMP wyszczególniono istotne zdefiniowane ryzyko:

- ⊗ hepatotoksyczność;
- ⊗ wydłużenie odstępu QT;
- ⊗ śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc;
- ⊗ hiperglikemia;
- ⊗ toksyczne działania na układ pokarmowy (nudności, wymioty, biegunka);
- ⊗ bradykardia;
- ⊗ zapalenie trzustki.

Za istotne potencjalne ryzyko uznano:

- ⊗ neuropatie;
- ⊗ jednoczesne przyjmowanie certynibu i silnych inhibitorów CYP3A lub substancji leczniczych indukujących ten enzym.

Brakuje natomiast informacji dotyczących:

- ⊗ chorych z niewydolnością wątroby;
- ⊗ chorych z ostrą niewydolnością nerek;
- ⊗ chorych z ostrą niewydolnością serca;
- ⊗ chorych w wieku podeszłym;
- ⊗ dzieci;
- ⊗ kobiet w ciąży, karmiących i w wieku rozrodczym;
- ⊗ długookresowej analizy bezpieczeństwa;
- ⊗ jednoczesnej terapii certynibem i lekami będącymi substratami dla enzymów CYP3A, CYP2C9, CYP2A6 lub CYP2E1 oraz certynibem i lekami mogącymi wydłużać odstęp QT;
- ⊗ jednoczesnej terapii certynibem i lekami obniżającymi wydzielanie kwasu żołądkowego np.: inhibitorami pompy protonowej.

Rozszerzono również informacje dotyczące minimalizacji ryzyka stosowania certynibu, które były już publikowane w 2015 r (Rozdział 3.15.4).

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Podsumowanie działań mających na celu minimalizację ryzyka u chorych stosujących lek Zykadia®

Zagadnienie	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka
Hepatotoksyczność	<p>Informacje na temat dostosowania dawki produktu leczniczego zawarte są w rozdziale ChPL dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku.</p> <p>Opis częstości i stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych oraz wytyczne dotyczące monitorowania wyników prób wątrobowych (włącznie z AlAT, AspAT i bilirubiną całkowitą) przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie opisane są w ChPL w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.</p> <p>Z kolei w rozdziale opisującym działania niepożądane leku wyszczególniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nieprawidłowa funkcja wątroby (włącznie z nieprawidłowym funkcjonowaniem wątroby i hiperbilirubinemią); ⊗ hepatotoksyczność (włącznie z polekowym uszkodzeniem wątroby (DILI, ang. <i>drug-induced liver injury</i>), cholestazą związaną z zapaleniem wątroby, wewnątrzkomórkowym uszkodzeniem hepatocytów i hepatotoksycznością); ⊗ nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (włącznie ze zwiększoną aktywnością AlAT, AspAT, GGTP (gammaglutamylotraspeptydazy), transaminaz, enzymów wątrobowych, podwyższeniem stężenia bilirubiny we krwi i nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych). <p>W rozdziale tym zaprezentowano także opis zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak

Zagadnienie	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka
Wydłużenie odstępu QT	<p>Informacje na temat dostosowania dawki produktu leczniczego zawarte są w rozdziale ChPL dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku.</p> <p>W rozdziale opisującym specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania podano, iż zaleca się unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia® u chorych z rozkojarzeniem przedsionkowo-komorowym. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko stosowania certynibu u chorych z bradykardią, wydłużeniem odstępu QT w przeszłości, z istniejącymi predyspozycjami do wydłużenia odstępu QTc, przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT oraz u chorych, u których w przeszłości stwierdzono istotne choroby serca i / lub zaburzenia elektrolitowe. U chorych tych, zaleca się regularne wykonywanie badania EKG i poziomu elektrolitów oraz dostosowanie dawki i wyrównanie stężenia elektrolitów, jeśli zaistnieją ku temu wskazania.</p> <p>Rozdział dotyczący interakcji z innymi produktami leczniczymi i innych rodzajów interakcji dostarcza informacji, iż należy zachować ostrożność stosując lek ten u chorych, u których stwierdzono lub możliwe jest wystąpienie wydłużenia odstępu QT, włącznie z chorymi przyjmującymi leki antyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT. Zaleca się monitorowanie długości odstępu QTc w przypadku jednoczesnego przyjmowania takich produktów leczniczych.</p> <p>Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie zaliczono do działań niepożądanych produktu leczniczego Zykadia®. W rozdziale tym zaprezentowano także opis zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Śródmiąższowa choroba płuc / stan zapalny płuc	<p>Informacje na temat dostosowania dawki produktu leczniczego zawarte są w rozdziale ChPL dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku.</p> <p>Rekomendacje dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego oraz wytyczne okresowego monitorowania objawów ze strony płuc wskazujących na stan zapalny płuc zawarto w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.</p> <p>Stan zapalny płuc (włącznie z śródmiąższową chorobą płuc) zaliczono do działań niepożądanych produktu leczniczego Zykadia®. W rozdziale tym zaprezentowano także opis zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak

Zagadnienie	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka
Hiperglikemia	<p>Informacje na temat dostosowania dawki produktu leczniczego zawarte są w rozdziale ChPL dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku.</p> <p>Opis częstości i stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych, wytyczne dotyczące monitorowania stężenia glukozy na czczo przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie, stosowania leków hipoglikemizujących oraz informacje o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperglikemii u chorych z cukrzycą i / lub jednocześnie stosujących leki o budowie steroidowej, opisane są w ChPL w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.</p> <p>Hiperglikemię zaliczono do działań niepożądanych produktu leczniczego Zykadia®. W rozdziale tym zaprezentowano także opis zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Toksyczne działania na układ pokarmowy (nudności, wymioty i biegunka)	<p>Informacje na temat dostosowania dawki produktu leczniczego zawarte są w rozdziale ChPL dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku.</p> <p>Opis częstości i stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych, rekomendacje dotyczące dostosowywania dawki oraz leczenia wspomagającego opisane są w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.</p> <p>Nudności, wymioty i biegunkę zaliczono do bardzo częstych działań niepożądanych produktu leczniczego Zykadia®. W rozdziale tym zaprezentowano także opis zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Bradykardia	<p>Informacje na temat dostosowania dawki produktu leczniczego zawarte są w rozdziale ChPL dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku.</p> <p>Rekomendacje dotyczące dostosowywania dawki, wytyczne dotyczące regularnego monitorowania pulsu i ciśnienia tętniczego krwi oraz instrukcje stosowania produktu leczniczego Zykadia® w skojarzeniu z innymi lekami, o których wiadomo, że powodują bradykardię opisane są w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.</p> <p>Bradykardię (włącznie z bradykardią i zatokową bradykardią) zaliczono do działań niepożądanych produktu leczniczego Zykadia®. W rozdziale opisującym działania niepożądane zaprezentowano także opis zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak

Zagadnienie	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka
Zapalenie trzustki	<p>Informacje na temat dostosowania dawki produktu leczniczego zawarte są w rozdziale ChPL dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku.</p> <p>Wytyczne dotyczące regularnego monitorowania aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia certynibem opisano w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania.</p> <p>Zapalenie trzustki, zwiększona aktywność lipazy i amylazy zaliczono do działań niepożądanych produktu leczniczego Zykadia® wyszczególnionych w ChPL.</p>	Brak
Neuropatia	<p>Aktualnie dostępne dane nie potwierdzają potrzeby podjęcia działań minimalizujących ryzyko neuropatii.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Jednoczesne stosowanie certynibu i silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A	<p>W ChPL zawarto rekomendację, aby unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A podczas leczenia certynibem. Zaleca się dostosowanie jego dawki, jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Ulotka dla pacjenta zawiera szczegółowe instrukcje dla chorych stosujących leki, które mogą wchodzić w interakcje z certynibem. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków.</p>	Brak
Chorzy z niewydolnością wątroby	<p>W ChPL w rozdziale dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku podano informację, iż nie ma konieczności dostosowywania dawki leku w przypadku chorych z niewydolnością wątroby o łagodnym nasileniu, a także że nie zaleca się stosowania certynibu u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby.</p> <p>W ChPL podano również informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych leku.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Chorzy z ciężką niewydolnością nerek	<p>Należy zachować szczególną ostrożność w trakcie leczenia certynibem chorych z ciężką niewydolnością nerek.</p> <p>W ChPL podano również informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych leku.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Chorzy z ciężką niewydolnością serca	<p>Aktualnie dostępne dane nie potwierdzają potrzeby podjęcia działań minimalizujących ryzyko u chorych z ciężką niewydolnością serca.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak

Zagadnienie	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka
Chorzy w podeszłym wieku	<p>W rozdziale dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku w ChPL opisano szczegółowo, że nie ma wystarczających danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki certynibu u chorych w podeszłym wieku.</p> <p>Z kolei w rozdziale opisującym działania niepożądane leku podano, iż profil bezpieczeństwa leku u chorych w wieku 65 lat i więcej podobny jest do profilu bezpieczeństwa u chorych poniżej 65 r.ż. Brakuje jednak wystarczających danych dotyczących stosowania leku u chorych w wieku powyżej 85 r.ż.</p> <p>Analizy farmakokinetyczna wykazała, że wiek nie ma istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na certynib.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Dzieci	<p>W rozdziale dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku w ChPL opisano szczegółowo, że nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania leku w tej grupie chorych.</p> <p>W rozdziale opisującym farmakodynamikę leku podano informację, iż EMA zrzekła się obowiązku przedstawienia wyników badań dotyczących stosowania leku Zykadia® we wszystkich podgrupach dzieci chorych na drobnokomórkowego raka płuca i niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Kobiety w ciąży, karmiące piersią i mogące zajść w ciążę	<p>Odpowiednie informacje i zalecenia mające ułatwić leczenie lekarzowi i chorej przedstawiono w rozdziale opisującym ciążę i karmienie piersią.</p> <p>Przedkliniczne badania toksycznego wpływu na reprodukcję (tj. badania rozwoju zarodka i płodu) oraz dotyczące potencjalnego wpływu certynibu na płodność przedstawiono szczegółowo w rozdziale opisującym przedkliniczne dane o bezpieczeństwie.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak
Długoterminowe bezpieczeństwo	<p>Aktualnie dostępne dane nie potwierdzają potrzeby podjęcia działań minimalizujących ryzyko.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>	Brak

Zagadnienie	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu minimalizację ryzyka
Jednoczesne stosowanie certynibu i substratów CYP3A, CYP2C9, CYP2A6 lub CYP2E1; Jednoczesne stosowanie certynibu i leków mogących wydłużać odstępn QT	Wytyczne dotyczące okresowego monitorowania wyników EKG i poziomu elektrolitów u chorych przyjmujących jednocześnie leki mogące powodować wydłużenie odstępn QT opisano w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania. W rozdziale <i>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i> zawarto ostrzeżenia przed jednoczesnym stosowaniem innych substancji leczniczych. Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Ulotka dla pacjenta zawiera szczegółowe instrukcje dla chorych stosujących leki, które mogą wchodzić w interakcje z certynibem. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z tych leków.	Brak
Jednoczesne stosowanie certynibu i leków zmniejszających stężenie kwasu w żołądku, takich jak inhibitory pompy protonowej	W rozdziale <i>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i> podano, że leki zubożniające kwas żołądkowy mogą zmieniać rozpuszczalność certynibu i zmniejszać jego biodostępność. Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.	Brak

W dalszej części dokumentu przedstawiono listę zaplanowanych badań klinicznych I fazy, które są częścią planu rozwojowego dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zykadia® (ang. *Pharmacovigilance plan*). Mają one na celu dostarczenie danych dotyczących:

- ⊕ stosowania CER u chorych z upośledzoną czynnością wątroby (badanie LDK378A2110);
- ⊕ jednoczesnego stosowania CER i substratów CYP2C9 i CYP3A – warfaryna i midazolam (badanie LDK378A2103);
- ⊕ jednoczesnego stosowania CER i leków obniżających wydzielanie kwasu żołądkowego np.: inhibitorów pompy protonowej –esomeprazol (badanie LDK378A2113).

Nie zaproponowano żadnych zmian w planie rozwojowym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zykadia®.

W końcowej części dokumentu ocenie poddano stosunek korzyści do ryzyka, który uznano za pozytywny.

3.15.6. CHMP 2017

Kolejny dokument wydany przez CHMP w dniu 15 września 2017 r. to *Minutes of the meeting on 17-20 July 2017* odnaleziony na stronie EMA.

Zaproponowano w nim uzupełnienia *ChPL Zykadia®* w rozdziałach opisujących dawkowanie leku u chorych z niewydolnością wątroby, a co za tym idzie – aktualizację informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w drukach informacyjnych o leku. Komitet uzasadnia swoją decyzję wynikami badania *CLDK378A2110* przeprowadzonego na chorych z różnymi stopniami nasilenia niewydolności wątroby.

3.15.7. EPAR 2017

Kolejnym dokumentem odnalezionym na stronie EMA jest polskojęzyczne *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa* wydane w 2017 roku. Opisano w nim m. in. ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Zykadia®, środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu Zykadia® czy informacje, na których podstawie zatwierdza się produkt Zykadia®.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Zykadia® (mogące wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10) to biegunka, nudności (mdłości), wymioty, zmęczenie, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby, ból nadbrzusza (żołądka), zmniejszenie apetytu, utrata wagi, zaparcia, wysypka, zwiększenie stężenia we krwi produktu odpadowego przemiany materii o nazwie kreatynina (oznaka potencjalnych zaburzeń czynności nerek), zaburzenia w obrębie przełyku (pomiędzy jamą ustną a żołądkiem)

i niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek). Najczęstsze ciężkie reakcje (mogące wystąpić u więcej niż 1 osoby na 20) to nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby, zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty i hiperglikemia (wysokie stężenie cukru we krwi). Zaznaczono, iż pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Zykadia® znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Wykazano, że lek Zykadia® jest skuteczny w leczeniu chorych, u których doszło do postępu choroby w trakcie leczenia kryzotyribem lub krótko po nim, mających obecnie bardzo ograniczone możliwości leczenia, a także chorych wcześniej nieleczonych. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu

Zykadia[®] były zasadniczo możliwe do kontrolowania. W związku z tym Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania produktu Zykadia[®] przewyższają ryzyko, i zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie go do obrotu w UE.

Zwrócono również uwagę, że lek Zykadia[®] został pierwotnie zatwierdzony warunkowo, ponieważ spodziewano się dodatkowych informacji na temat leku. Ponieważ firma przekazała dodatkowe konieczne informacje, pozwolenie zmieniono z warunkowego na pełne.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Zykadia[®] w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i chorych.

W dokumencie podano również informację, iż z dnia 6 maja 2015 r.³⁴ Komisja Europejska przyznała warunkowe pozwolenie na dopuszczenie produktu Zykadia[®] do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej.

3.15.8. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Zykadia[®], które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do września 2017 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej raportowane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24	zapalenie płuc, zakażenie, zapalenie wyrostka robaczkowego

³⁴ W ChPL Zykadia[®] podano, że data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu to 6 maja 2015 r., natomiast data ostatniego przedłużenia pozwolenia to 22 marca 2017 r.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej raportowane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	171	progresja nowotworu złośliwego, niedrobnokomórkowy rak płuca, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13	limfadenopatia, niedokrwistość, powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	5	reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość, nadwrażliwość na lek
Zaburzenia endokrynologiczne	2	nadczynność tarczycy, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	56	zmniejszenie łaknienia, odwodnienie, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	11	zaburzenia odżywiania, bezsenność, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	34	bóle głowy, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, drgawki
Zaburzenia oka	5	nieostre widzenie, wada wzroku, ślepota
Zaburzenia ucha i błędnika	4	ból ucha, niedosłuch, szumy uszne
Zaburzenia serca	39	zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	5	zakrzepica, widoczne żyły powierzchowne, uderzenie gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	54	duszność, zapalenie płuc, wysięki opłucnowe
Zaburzenia żołądka i jelit	149	biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	45	hepatotoksyczność, nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19	łysienie, wysypka, światłoczułość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	17	ból pleców, skurcze mięśni, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	19	zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	zespół bólowy miednicy mniejszej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	143	zgon, znużenie, postęp choroby
Badania diagnostyczne	85	wzrost aktywności enzymów wątrobowych

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej raportowane
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	18	stosowanie leku niezgodne z instrukcją, stosowanie w niezatwierdzonym wskazaniu, przypadki związane z użyciem leku
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	5	aspekt fizyczny produktu, kwestia rozmiaru produktu

Łącznie odnotowano 924 przypadki zdarzeń niepożądanych u 456 chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (171 przypadków), zaburzenia żołądka i jelit (149 przypadków) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (143 przypadków).

Najczęściej raportowano progresję nowotworu złośliwego (134 przypadków), niedrobnokomórkowego raka płuca (66 przypadków), biegunkę (66 przypadków), nudności (60 przypadków), wymioty (39 przypadków) oraz zgon (37 przypadków).

4. Podsumowanie i wnioski końcowe

Nowozdiagnozowani chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją w genie ALK nie mają obecnie w Polsce zapewnionej odpowiedniej terapii. Chorych takich kwalifikuje się do programów lekowych leczenia NDRP lub stosują oni leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca w ramach katalogu chemioterapii. Wśród leków dostępnych w ramach programów lekowych w pierwszej linii leczenia brak jest finansowania terapii dedykowanej chorym z mutacją w genie ALK. Lekiem dostępnym w Polsce, który jest ukierunkowany molekularnie na zmutowany gen ALK jest kryzotynib. Zwrot kosztów terapii dotyczy jednak tylko chorych wcześniej leczonych, realnie nie jest więc dostępny dla chorych z nowo postawioną diagnozą. W ramach terapii celowanej w leczeniu I linii chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP zalecany jest także alektynib. Obecnie jednak lek ten nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych w Polsce. Certynib dostępny był dotychczas jako skuteczna opcja terapeutyczna w leczeniu chorych na NDRP z mutacją w genie ALK, u których bez powodzenia stosowano terapię kryzotynibem lub wykazywali brak tolerancji na kryzotynib. W maju 2017 r. FDA przyznała pozwolenie na rozszerzenie populacji docelowej dla certynibu o chorych wcześniej nieleczonych. Pozwolenie to bazowało na wynikach randomizowanego, wieloośrodkowego, otwartego badania ASCEND-4. Kryzotynib także uzyskał zgodę na dopuszczenie do obrotu w leczeniu nowozdiagnozowanych chorych na ALK+ NDRP, jednak pomimo wnioskowania o finansowanie ze środków publicznych w

Polsce we wspomnianej populacji, lek ten nadal finansowany jest tylko w leczeniu chorych po niepowodzeniu chemioterapii.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certynibu porównano względem aktualnej praktyki w Polsce, czyli względem **chemioterapii** oraz (dodatkowo) względem terapii zalecanej w leczeniu nowozdiagnozowanych chorych na ALK+ NDRP – **kryzotynibu**.

Porównanie względem chemioterapii oparto na wynikach badania *ASCEND-4*, w którym certynib bezpośrednio skonfrontowano względem PEM+CIS/KAR. Z kolei porównanie względem kryzotynibu wykonano pośrednio z wykorzystaniem wyników badania *PROFILE 1014*.

Ocena skuteczności

Udowodniono, że **certynib istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu** w odniesieniu do chemioterapii. Redukcja ryzyka wyniosła 44% do 45% w ocenie niezależnej komisji i 50% do 51% w ocenie badaczy. Wyniki te zostały potwierdzone analizami wrażliwości uwzględniającymi m.in. dopasowanie populacji czy wpływ czynników stratyfikacyjnych, gdzie redukcja ryzyka wynosiła od 44% do 50%. Wysoką skuteczność certynibu obserwowano także w ocenianych podgrupach, szczególnie u chorych bez przerzutów do mózgu. Dodatkowa analiza uwzględniająca korektę grupy kontrolnej wskazuje, że redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu może być nawet większa (66-69%)³⁵. Wyniki badania pokazały także, że **stosowanie certynibu wiąże się z większym prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu** w porównaniu do chemioterapii w każdym z analizowanych punktów czasowych. Ponadto, **częstość występowania progresji choroby lub zgonu wśród chorych stosujących certynib jest niższa** niż u chorych przyjmujących chemioterapię, pomimo znacznie dłuższego okresu obserwacji.

Stosowanie certynibu może dać szansę na redukcję ryzyka wystąpienia zgonu o 19% do 27% w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię, przy czym **prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego jest o ponad 12% wyższe** podczas stosowania terapii celowanej. Wyniki uzyskane po zastosowaniu korekty grupy kontrolnej

³⁵ dane przedstawiono w Załączniku jako uzupełnienie analiz

pozostają spójne z wynikami badania *ASCEND-4* (redukcja ryzyka o 21% do 26%). W badaniu *ASCEND-4* ogółem raportowano niewiele zgonów, należy jednak zaznaczyć, że **u chorych stosujących certynib odsetek zgonów był niższy** niż u chorych przyjmujących chemioterapię.

Odpowiedź na leczenie u chorych leczonych certynibem była głęboka, następowała szybko i utrzymywała się przez długi czas. U chorych stosujących certynib częściej stwierdzano korzyść kliniczną (ryzyko względne większe nawet o 36%), a wskaźnik kontroli choroby był wyższy (o ponad 10%). Wykazano **istotnie klinicznie większy odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie** w porównaniu z chemioterapią (ponad dwukrotnie wyższy odsetek), co więcej odpowiedź całkowita była uzyskana jedynie w grupie przyjmującej certynib. U chorych stosujących certynib mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie była niemal dwukrotnie niższa niż w grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR (różnica około 7 miesięcy). Następnie, odpowiedź na leczenie utrzymywała się także ponad dwukrotnie dłużej niż u chorych leczonych chemioterapią (różnica ponad 12 miesięcy). Szczególną korzyść z leczenia certynibem obserwowano u chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu. W każdym z ocenianych punktów czasowych prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie było znacznie wyższe u chorych leczonych certynibem.

W badaniu *ASCEND-4* oceniono także jakość życia chorych na podstawie kwestionariuszy wypełnianych samodzielnie przez uczestników badania. Wiarygodność uzyskanych wyników jest wysoka ze względu na znaczny odsetek chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (*compliance* $\geq 80\%$). Wykazano, że **certynib istotnie statystycznie wydłuża czas do pogorszenia objawów choroby wpływających na jakość życia**. Ryzyko wystąpienia pogorszenia tych objawów (ból w klatce piersiowej, kaszel, spływanie oddechu) było zredukowane o 39% do 52%. **Prawdopodobieństwo niewystąpienia pogorszenia tych objawów było znacząco wyższe wśród chorych stosujących certynib** w porównaniu z chemioterapią i zwiększało się z biegiem czasu. Ponadto udowodniono, że **stosowanie certynibu istotnie statystycznie poprawia jakość życia** ocenianą za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 (w niemal wszystkich domenach dotyczących funkcjonowania i objawów, w tym objawów charakterystycznych dla NDRP – kwestionariusz EORTC QLQ-LC13).

Porównanie skuteczności CER względem KRYZ w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu wskazuje, że **stosowanie certynibu wydłuża czas do**

progresji choroby lub zgonu (mediana 16,6 mies.) skuteczniej niż kryzotynib (10,9 mies.). Porównanie pośrednie z zastosowaniem metody Buchera pozostawia jednak wątpliwości co do wiarygodności uzyskanych HR. Wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem techniki MAIC wskazują natomiast, iż **zastosowanie certynibu w porównaniu do kryzotynibu wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym PFS** (uwzględniając wyniki zarówno przed jak i po dostosowaniu). Ocena prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu pozwala przypuszczać, że **skuteczność certynibu może być większa niż kryzotynibu** w tym zakresie.

Stosowanie certynibu może wiązać się z większą redukcją ryzyka wystąpienia zgonu w porównaniu do kryzotynibu (11%). Jednak ze względu na wątpliwości co do wyników uzyskanych z zastosowaniem metody Buchera, analizę przeprowadzono także techniką MAIC. Nie wykazano jednak statystycznie istotnej różnicy między ocenianymi grupami (przy ocenie wyników zarówno przed jak i po dostosowaniu). Mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w obydwu grupach przyjmujących terapię celowaną, co może świadczyć o znacznej skuteczności obydwu terapii, ale powoduje także, że dane nie są dostatecznie dojrzałe by w wiarygodny sposób ocenić skuteczność tych technologii. Podczas stosowania certynibu jak i kryzotynibu nie stwierdzono zgonów o podejrzanym związku z badanym lekiem. Odnotowano natomiast porównywalną częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby.

Stosowanie certynibu zamiast kryzotynibu może wiązać się z częstszym uzyskiwaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie i znacznie rzadszym występowaniem progresji choroby u chorych z przerzutami do mózgu (ocena w obrębie czaszki). Porównywalna częstość zdarzeń w grupach otrzymujących terapie celowane była obserwowana w przypadku CR, PD i odpowiedzi nieznanej. Zbliżone wyniki dla CER i KRYZ otrzymano także podczas oceny ORR, PR i SDi, jednak wyniki dla grup przyjmujących chemioterapię nie były spójne. Przewagę KRYZ obserwowano tylko w przypadku OIRR (ocena u chorych z przerzutami do mózgu), co może być związane ze znacznym odsetkiem chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie.

Można przypuszczać, że czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie będzie zbliżony podczas stosowania certynibu i kryzotynibu. Z kolei **czas trwania odpowiedzi na leczenie może być dłuższy w wyniku stosowania certynibu zamiast kryzotynibu** (ponad dwukrotnie większa mediana).

Stwierdzono, że **zastosowanie certynibu zamiast kryzotyribu może wiązać się z 23% redukcją ryzyka wystąpienia pogorszenia objawów bólu w klatce piersiowej, kaszlu i spłycenia oddechu**, mających kluczowe znaczenie w ocenie jakości życia chorego.

Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa certynibu może być porównywalny lub korzystniejszy w odniesieniu do chemioterapii, przy uwzględnieniu faktu, że czas raportowania zdarzeń w grupie przyjmującej certynib był dwukrotnie dłuższy niż u chorych stosujących chemioterapię.

Zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (odpowiednio 100% vs 97,1%). U chorych leczonych certynibem najczęściej raportowano: biegunkę (84,7%), nudności (68,8%), wymioty (66,1%), zwiększoną aktywność AIAT (60,3%) i AspAT (52,9%). Z kolei u chorych stosujących chemioterapię najczęściej odnotowywane były: nudności (55,4%), wymioty (36,0%), niedokrwistość (35,4%), zmniejszenie łaknienia (31,4%) oraz zmęczenie (29,7%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano także z porównywalną częstością w obydwu grupach (o dowolnym stopniu nasilenia – odpowiednio 37,0% vs 35,4% oraz o 3. lub 4. stopniu nasilenia – odpowiednio 31,2% vs 30,0%). U chorych leczonych certynibem najczęściej zgłaszano: zapalenie płuc (4,2%), w tym o 3. lub 4. stopniu nasilenia (3,2%), wysięk opłucnowy (3,7%), wymioty (3,7%) oraz nudności (3,2%). Z kolei u chorych przyjmujących chemioterapię najczęstszymi były: duszność o 3. lub 4. stopniu nasilenia (4,6%), wymioty (3,4%) i zatorowość płucna o 3. lub 4. stopniu nasilenia (3,4%).

Spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, u chorych leczonych certynibem najczęściej raportowano: biegunkę (84,7%), nudności (84,7%), wymioty (66,1%) i zwiększoną aktywność AIAT (60,3%), z czego zdarzenia, które wystąpiły odpowiednio u 80,4%, 64,0%, 57,1% i 59,3% chorych podejrzewano o związek z badanym lekiem. Z kolei w grupie leczonej z wykorzystaniem chemioterapii najczęstszymi były: nudności (55,4%) i wymioty (36,0%), przy czym podejrzewano, że odpowiednio 50,9% i 29,1% z nich może mieć związek z badanym lekiem.

Ogółem zdarzenia niepożądane o podejrzewanym związku z badanym lekiem zgłaszano częściej w grupie CER niż PEM + CIS/KAR. Dotyczy to zdarzeń niepożądanych o dowolnym nasileniu (odpowiednio 97,4% vs 89,1%) oraz 3. lub 4. stopnia nasilenia (odpowiednio 65,1%

vs 40,0%). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano z podobną częstością w grupie chorych stosujących CER i w grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR zarówno w przypadku zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio 15,9% vs 15,4%), jak i 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 12,2% vs 12,6%).

Profil bezpieczeństwa certynibu może być porównywalny lub korzystniejszy w odniesieniu także do kryzotynibu, należy jednak uwzględnić fakt, że czas raportowania zdarzeń w grupie przyjmującej certynib był dłuższy niż u chorych stosujących kryzotynib.

W grupie stosującej certynib rzadziej niż u chorych leczonych kryzotynibem stwierdzano: zakażenia górnych dróg oddechowych (9,5% vs 32,2%), neutropenię (4,8% vs 21,1%), w tym 3. lub 4. stopnia nasilenia (0,5% vs 11,1%), zaburzenia smaku (9,0% vs 26,3%) i zaparcia (19,0% vs 43,3%).

Z kolei u chorych leczonych kryzotynibem rzadziej niż u chorych leczonych certynibem odnotowywano: biegunkę (61,4% vs 84,7%), nudności (55,6% vs 68,8%) i wymioty (45,6% vs 66,1%).

W pozostałych przypadkach częstość występowania zdarzeń była porównywalna między ocenianymi terapiami.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania certynibu objęte jest dodatkowym monitorowaniem. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Zykadia®* dotyczą hepatotoksyczności, śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, wydłużenia odstępu QT, bradykardii, toksycznego działania na układ pokarmowy, hiperglikemii oraz wzrostu aktywności lipazy i (lub) amylazy. Ponadto, FDA wskazuje na możliwość wystąpienia zapalenia trzustki, embriotoksyczności i fetotoksyczności. Modyfikacja dawkowania zalecana jest w przypadku wystąpienia: toksycznego działania na układ pokarmowy, hiperglikemii, stanu zapalnego płuc, arytmii oraz hepatotoksyczności.

Firma Novartis wdrożyła plan zarządzania ryzykiem obejmujący wyżej wymienione zdarzenia niepożądane, aby zapewnić jak największe bezpieczeństwo podczas stosowania opiniowanej technologii medycznej.

Według EMA nie odnotowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa zgłaszanych do bazy danych bezpieczeństwa, a więc profil bezpieczeństwa certynibu pozostaje bez zmian. Dane post-marketingowe nie wskazują na pojawienie się nowych aspektów dotyczących bezpieczeństwa, ani istotnych zmian w częstości ich występowania i stopniu nasilenia. Dane te są zgodne z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa certynibu. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa nie potwierdzają potrzeby podjęcia działań minimalizujących ryzyko związane ze stosowaniem leku Zykadia[®].

Analizę uzupełniono także o dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania certynibu w grupie chorych, którzy zmienili leczenie chemioterapią na certynib w badaniu *ASCEND-4*. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym o stopniu nasilenia 3. lub 4) w przedłużeniu badania była podobna do częstości przedstawionej w części podstawowej badania.

W bazie ADRReports zgłoszone są przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Zykadia[®]. Najczęściej raportowano progresję nowotworu (co jest nieuniknione w przypadku NDRP), biegunkę, nudności oraz wymioty.

Dane uzupełniające profil bezpieczeństwa certynibu pozostają spójne z wynikami badania *ASCEND-4*.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu Zykadia[®] były zasadniczo możliwe do kontrolowania, a korzyści płynące ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko. W związku z powyższym EMA uznała **stosunek korzyści do ryzyka stosowania certynibu za pozytywny**.

Wnioski

Analiza skuteczności certynibu względem chemioterapii wykazała znamienne przewagę opiniowanej technologii dla kluczowych efektów zdrowotnych. Z kolei na podstawie wyników porównania pośredniego względem kryzotyningu można przypuszczać, że korzyści ze stosowania certynibu są wyższe niż w przypadku kryzotyningu.

Profil bezpieczeństwa certynibu może być korzystniejszy w odniesieniu zarówno do chemioterapii jak i kryzotyningu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie certynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii I linii chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.

5. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na odniesienie uzyskanych wyników z badaniami eksperymentalnymi do praktyki klinicznej;
- ⊕ analizowane badania zostały przeprowadzone w trybie otwartym, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego; należy jednak zauważyć, że ocena części punktów końcowych została wykonana przez niezależną komisję, która została zaślepiona; wyniki, które nie zostały poddane ocenie niezależnej mogą być obciążone błędem systematycznym;
- ⊕ w badaniach włączonych do analizy leczenie prowadzono do wystąpienia progresji lub zgonu i znaczna część punktów końcowych została zaprezentowana w okresach obserwacji różniących się pomiędzy grupami;
- ⊕ obserwowano znaczną i nierównomierną utratę chorych w analizowanych badaniach;
- ⊕ w obydwu badaniach alokacja chorych do grup przyjmujących CIS lub KAR została przeprowadzona według uznania badacza w danym ośrodku;
- ⊕ w badaniu *ASCEND-4* skuteczność i bezpieczeństwo certynibu zostały porównane względem PEM+CIS/KAR, wyniki dla PEM+CIS i PEM+KAR podano łącznie, więc ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER względem chemioterapii opiera się na założeniu, że wyniki przedstawione dla PEM+CIS i PEM+KAR oddzielnie były by zbliżone. Należy jednak mieć na uwadze, iż obie stosowane w badaniu terapie (PEM+CIS i PEM+KAR) stanowiły wskazany w raporcie komparator dla CER w rozpatrywanym wskazaniu;
- ⊕ w badaniu *ASCEND-4* dwóch chorych przyjmujących CHEM naruszyło protokół badania;
- ⊕ szacuje się, że w Polsce około 50% chorych diagnozowanych jest w IV stadium zaawansowania choroby [15], a w badaniach *ASCEND-4* i *PROFILE 1014* udział

brali chorzy w większości w IV stadium (ponad 95%), co należy uwzględnić podczas ekstrapolacji wyników na warunki polskiej praktyki klinicznej, gdzie można się spodziewać, że skuteczność tych terapii będzie większa;

- ⊕ niemal połowa chorych uczestnicząca w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie była rasy azjatyckiej, co może stanowić utrudnienie podczas odnoszenia wyników do polskiej praktyki klinicznej, należy jednak zaznaczyć, że udowodniono, że rasa nie ma wpływu na ekspozycję na lek;
- ⊕ w grupach przyjmujących CHEM zastosowano odmienny schemat podawania cykli leczenia (4 cykle terapii indukcyjnej i terapia podtrzymująca w badaniu *ASCEND-4* oraz 6 cykli leczenia w badaniu *PROFILE 1014*), co może budzić wątpliwości odnośnie homogeniczności wspólnej referencji; porównanie pośrednie metodą Buchera wykonano przyjmując założenie, że wspólna referencja dla badań włączonych do analizy jest wystarczająco homogeniczna, jednak wyniki porównań wskazują, iż może istnieć czynnik zakłócający wyniki; z tego powodu wykonano porównanie pośrednie także techniką MAIC;
- ⊕ technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego;
- ⊕ w grupach przyjmujących CHEM dozwolona była zmiana leczenia na terapię celowaną (odpowiednio CER lub KRYZ), jednak w badaniach dla wielu punktów końcowych nie przedstawiono wyników przed przejściem do grupy badanej, mogą więc być one obarczone efektem przeniesienia;
- ⊕ dane dla OS w obydwu badaniach nie są dojrzałe, wnioskowanie na ich podstawie może być więc obarczone pewnym ryzykiem;
- ⊕ autorzy badania *ASCEND-4* podają, że dane dla PFS są dojrzałe, jednocześnie podano, że według niezależnej komisji oceniającej w momencie odcięcia danych wystąpiły 202 zdarzenia, podczas gdy projekt badania zakładał, że do osiągnięcia 90% mocy testu statystycznego wymaganych jest 205 zdarzeń;

- ⊗ w badaniu *ASCEND-4* zaplanowano przeprowadzenie analizy farmakokinetycznej CER, a dla OS przewidziano analizę w podgrupach jednak nie przedstawiono takich wyników, można się spodziewać, że dane te będą dostępne w przyszłości podczas publikacji bardziej dojrzałych wyników;
- ⊗ niektóre wyróżnione podgrupy chorych były zbyt małe, by można było interpretować wyniki bez ryzyka niepewności;
- ⊗ w obydwu badaniach włączonych do analizy zaprezentowano niepełne dane dotyczące jakości życia – wyniki w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13 nie przedstawiają wszystkich przewidzianych domen; ponadto, w badaniu *ASCEND-4* przedstawiono jedynie różnicę średnich zmian między grupami, a w badaniu *PROFILE 1014* średnią zmianę dla każdej z grup (bez miar rozrzutu);
- ⊗ istnieje niewielkie ryzyko przedstawienia niepełnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania opiniowanej technologii medycznej względem wskazanych komparatorów ze względu np. na ograniczenia wyszukiwania do języka polskiego lub angielskiego.

6. Dyskusja

Do analizy włączono dwa badania RCT, na podstawie jednego z nich (*ASCEND-4*) możliwe było porównanie CER względem chemioterapii, natomiast drugie (*PROFILE 1014*) posłużyło do pośredniej konfrontacji CER z kryzotynibem. Wyniki porównań i zestawień przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności certynibu względem chemioterapii. W porównaniu do kryzotynibu należy spodziewać się porównywalnej lub większej skuteczności. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż ich profil bezpieczeństwa jest porównywalny.

Wnioski w niniejszej analizie zostały oparte na badaniach wysokiej jakości (ocena wg zaleceń GRADE). Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS) według autorów publikacji są wystarczające, by wiarygodnie ocenić istotność statystyczną różnicy między grupami, ponieważ nie wpływa na nie różnica w czasie leczenia w grupach badanych i kontrolnych, są także wolne od efektu przeniesienia spowodowanego możliwością przejścia chorych z

grup kontrolnych do badanych. W obydwu badaniach randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją z zastosowaniem kluczowych dla opisywanej populacji cech, analizowane grupy były więc podobne i reprezentatywne. Badania były przeprowadzone w trybie otwartym, jednak było to w pełni uzasadnione ze względu na charakterystyczne działanie toksyczne ocenianych terapii, a także ze względów etycznych, ponieważ zaślepienie wiązałoby się z koniecznością maskowania leków podawanych dożylnie. Jednak aby uniknąć błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji podczas oceny wyników, w obydwu badaniach zaangażowano niezależną komisję, wobec której zastosowano zaślepienie.

Ocena homogeniczności pokazała spójność obydwu badań (średnią do wysokiej), dzięki czemu uprawnione było wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia wyników dla wspólnych punktów końcowych. Populacje chorych były w pełni spójne pomiędzy badaniami, jednak zwraca uwagę fakt, że w obydwu badaniach brał udział wysoki odsetek chorych rasy azjatyckiej, co może wzbudzać wątpliwości, czy uzyskane wyniki mogą znaleźć odzwierciedlenie w polskiej praktyce klinicznej. Należy jednak podkreślić, że na podstawie oceny farmakokinetyki CER wykazano, że wiek, płeć, rasa (azjatycka i kaukaska) i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lek [7]. W obydwu badaniach w większości brali udział chorzy w IV stadium zaawansowania. Biorąc pod uwagę fakt, że w Polsce jedynie około połowa chorych diagnozowana jest w tak późnym stadium, można spodziewać się, że w praktyce klinicznej skuteczność terapii celowanej może być nawet większa (zgodnie z konserwatywnym podejściem).

Ze względu na różnice w schemacie podawania chemioterapii porównanie pośrednie przeprowadzono dwiema metodami co zwiększyło pewność odnośnie otrzymanych wyników. Należy jednak pamiętać, że jakość danych pochodzących z porównania między badaniami jest niższa niż jakość danych z jednego badania.

Zarówno w badaniu *ASCEND-4* jak i *PROFILE 1014* okres obserwacji był różny w grupie badanej i kontrolnej. Jest to powszechne w badaniach przeprowadzanych wśród chorych na nowotwory, gdzie oceniana jest terapia nowsza (zazwyczaj skuteczniejsza) niż dotychczas stosowana. Większa skuteczność nowej terapii wiąże się z tym, że interwencja ta podawana jest dłużej niż kontrolna. Ponadto, ze względów etycznych dozwolone jest przejście chorych do grupy, w której odnoszone są większe korzyści z leczenia. Jednak z powodu znaczącej różnicy w okresie obserwacji dla części punktów końcowych nie było możliwości wykonania wiarygodnych obliczeń dla różnic między grupami.

Zgodnie z zaleceniami GRADE w analizie uwzględniono przede wszystkim punkty końcowe o kluczowym znaczeniu dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych terapii. Waga punktów końcowych istotnych dla chorego została oceniona jako krytyczna (PFS, OS, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa) lub wysoka (odpowiedź na leczenie). Warto zauważyć, że autorzy badania *ASCEND-4* za istotny klinicznie uznali jedynie PFS ze względu na różnice w okresach obserwacji między grupami w pozostałych punktach końcowych oraz ze względu na możliwość przejścia do grupy CER. Autorzy niniejszej analizy uznali jednak, że powyższe wpływa w większej mierze na jakość uzyskanych danych niż na wagę punktu końcowego.

Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wykazała, że prawdopodobnie w badaniach włączonych do analizy ryzyko to jest średnie. Ryzyko wystąpienia błędu związanego z losowym przydziałem do grup (ang. *random sequence generation*) jest niskie ponieważ badania przeprowadzono z randomizacją. Badania te są otwarte, jednak do oceny punktów końcowych zaangażowano niezależną komisję, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oceniono więc jako średnie. Ryzyko błędu związanego z oceną punktów końcowych zostało ocenione jako wysokie dla punktów końcowych ocenianych wyłącznie przez badaczy i jako niskie dla punktów końcowych ocenianych przez niezależną komisję. Z kolei w przypadku punktów końcowych, w których chorzy samodzielnie oceniali skuteczność leku (kwestionariusze PRO), ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie jest znane. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wykluczeniem (ang. *attrition bias*) oceniono na średnie, ze względu na znaczącą utratę, możliwy związek powodów utraty chorych z badaniami z punktami końcowymi (progresja choroby). Dla oceny tego ryzyka ważne jest również to, że większość punktów końcowych przedstawiono dla populacji ITT. Istotnym błędem systematycznym jaki mógł wystąpić w obydwu badaniach jest także fakt, że chorzy leczeni byli w głównej mierze do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, a więc okresy obserwacji różniły się między grupami. Ponadto, po wystąpieniu progresji choroby chorzy mogli rozpocząć leczenie odpowiednio CER lub KRYZ. Ryzyko tego błędu nie dotyczy jednak oceny PFS.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym podejściem do opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz,

opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach, czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W trakcie wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne (trwające), w tym 2 nadal rekrutujące chorych oraz 1 w fazie po zakończonej rekrutacji chorych. Jedno z badań dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa certynibu stosowanego u chorych na ALK dodatniego NDRP z przerzutami do mózgu i/lub opon mózgowo-rdzeniowych (w tym u wcześniej nieleczonych chorych)

– badanie *ASCEND-7*. Zakończenie tego badania planowane jest na listopad 2018 r. Odnaleziono także badanie IV fazy dla CER, w którym biorą udział chorzy uczestniczący już wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem CER i w opinii lekarza mogą odnieść korzyści z kontynuacji leczenia. Zakończenie badania planowane jest na grudzień 2020 r. Nieopublikowane jest także jednoramienne badanie II fazy, którego zakończenie planowane jest na grudzień b.r. Wyniki tych badań mogły by posłużyć do poszerzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa CER (badania bez grupy kontrolnej), jednak jest mało prawdopodobne, że będą miały wpływ na wnioskowanie w niniejszej analizie. Ryzyko wystąpienia błędu publikacji związane z opóźnieniem publikowania dotyczące tych badań można ocenić jako niskie.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Przeprowadzono porównanie względem obydwu wskazanych technologii alternatywnych, a dla zwiększenia pewności odnośnie wyników porównania pośredniego przeprowadzono je dwiema metodami. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest **wysoka**.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako **średnia**, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie badania eksperymentalne (nie odnaleziono badań obserwacyjnych). Odniesienie uzyskanych wyników do polskiej praktyce klinicznej może być więc ograniczone. Analizę uzupełniono jednak o porównanie pośrednie CER względem chemioterapii podawanej maksymalnie do 6 cykli. W raporcie przedstawiono także szeroką, dodatkową oceną bezpieczeństwa opiniowanej interwencji.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych pozostają spójne z wynikami niniejszej analizy. W przeglądzie *Costa 2018* wskazano, iż wszystkie 4 rozpatrywane w przeglądzie inhibitory ALK wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa. Większość odnotowanych zdarzeń

niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. U chorych stosujących CER odnotowano wysoką częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki, przy czym częstość występowania zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia była niewielka. Wyniki badania *ASCEND-8* wskazują jednak, iż stosowanie CER w niższych dawkach (450 mg) na czczo może być związane ze zmniejszeniem częstości występowania u chorych nudności, wymiotów i biegunki.

Autorzy przeglądu *Liu 2018* wskazują, iż zastosowanie inhibitorów ALK istotnie statystycznie zwiększa ryzyko rozwoju hepatotoksyczności. Częstość występowania wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej u chorych stosujących CER była większa niż w przypadku alektynibu i kryzotynibu. U chorych stosujących inhibitory ALK należy właściwie monitorować stężenie transaminaz. Należy też przeprowadzić więcej badań klinicznych mających na celu ocenę potencjalnych czynników ryzyka rozwoju hepatotoksyczności u chorych stosujących inhibitory ALK.

Wyniki przeglądu *Pellegrino 2018* wskazują, iż u chorych stosujących kryzotynib częściej może rozwijać się toksyczność w obrębie płuc (biorąc pod uwagę bezwzględne częstości występowania zdarzeń niepożądanych). Niemniej jednak, kryzotynib w analizowanych badaniach był stosowany najczęściej. Biorąc pod uwagę mniejszą ekspozycję na CER w analizowanych badaniach klinicznych, należy przyjąć, iż CER ma nieznacznie mniejszy toksyczny wpływ na płuca niż kryzotynib, alektynib i brigatinib. Stopień nasilenia odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie wydaje się różnić między rozpatrywanymi inhibitorami.

Autorzy przeglądu *McGahan 2017* wskazują, że stosowanie certynibu we wnioskowanej populacji chorych wiąże się z wydłużeniem PFS i DOR w porównaniu do chemioterapii opartej na związkach platyny. Leczenie certynibem podnosi ogólną jakość życia i wydłuża czas do pogorszenia specyficznych dla raka objawów w porównaniu do chemioterapii. Zauważone zostało jednak, że standardem leczenia chorych na ALK-dodatniego NDRP jest kryzotynib, a w badaniu *ASCEND-4* opiniowaną technologię porównano tylko względem chemioterapii. Między innymi z tego względu przeprowadzono w niniejszym raporcie porównanie pośrednie, pomimo tego, że porównanie wyłącznie z chemioterapią (na podstawie badania *ASCEND-4*) spełnia minimalne wymagania oczekiwane względem raportów HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych). Z kolei w innym przeglądzie systematycznym (*Zhu 2017*) z wykorzystaniem metaanaliz udowodniono, że inhibitory ALK są bezpieczne w leczeniu chorych na ALK-dodatniego

NDRP. Autorzy przeglądu systematycznego wykonanego nieco wcześniej niż wyżej wymienione (*Mello 2016*) podnoszą z kolei, że brakuje danych dotyczących istotności statystycznej w zakresie OS, który uznaje się powszechnie za standardowy punkt końcowy wskazujący na korzyść kliniczną danej terapii. Stwierdzenie to nie może być jednak uniwersalne, ponieważ czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu jest także ważnym punktem końcowym dla oceny skuteczności leczenia. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT PFS został oceniony jako istotny klinicznie punkt końcowy, ponieważ odnosi się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*). W onkologii czas przeżycia całkowitego jest punktem końcowym o wysokiej istotności, jednak wiarygodna ocena OS wymaga zaangażowania dużych grup chorych oraz jest bardzo czasochłonna. PFS w sposób pośredni uwzględnia kliniczne korzyści wynikające z poprawy jakości życia chorego poprzez opóźnienie wystąpienia objawów związanych z progresją choroby i pozwala na określenie skuteczności leczenia. PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym czasem trwania badania, możliwością kwalifikowania mniejszej liczby chorych oraz umożliwieniem zmiany terapii na skuteczniejszą w trakcie trwania badania – co jest niezwykle ważne ze względów etycznych. Co więcej, w 2007 roku FDA uznała, że PFS może być podstawą rejestracji leku, jeżeli korzyść w tym zakresie została wykazana w randomizowanym badaniu klinicznym, poddanym niezależnej ocenie [30]. W związku z powyższym w analizowanej populacji chorych PFS powinien być uznany za punkt końcowy wystarczający do wiarygodnej oceny skuteczności terapii.

Odkrycie mutacji w genie ALK u chorych na NDRP spowodowało szybki rozwój w medycynie w kierunku terapii celowanych na ten obszar – inhibitorów ALK. Pomimo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie, u zdecydowanej większości chorych poddawanych leczeniu inhibitorem ALK pierwszej generacji (KRYZ) ostatecznie i tak występowała progresja choroby. Certynib jest inhibitorem ALK drugiej generacji o aktywności 20-krotnie większej niż kryzotynib. Dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych (m.in. *ASCEND-1, -2, -3, -4*

i -5) wskazują na wysoką skuteczność tego leku, można się więc spodziewać, że CER jest terapią skuteczniejsza niż KRYZ. Brakuje jednak badań bezpośrednio porównujących obydwie terapie, a porównanie pośrednie może nie odzwierciedlać rzeczywistej przewagi CER nad KRYZ [6].

Jednym z większych problemów podczas leczenia chorych na ALK-dodatniego NDRP są częste i trudne w leczeniu przerzuty do mózgu (charakterystyczne w przebiegu tego nowotworu). Obserwowana jest w tym obszarze znaczna różnica pomiędzy skutecznością CER i KRYZ. W retrospektywnym badaniu *Ou 2014* [21] przerzuty do mózgu obserwowano aż u 41% chorych leczonych KRYZ. Ten wysoki odsetek przerzutów jest związany z niską przenikalnością bariery krew-mózg przez KRYZ. Z kolei w przypadku CER w badaniach przedklinicznych wykazano znaczną przenikalność tej bariery, co znajdowało odzwierciedlenie w wysokiej aktywności w OUN w badaniach klinicznych. W badaniu włączonym do niniejszej analizy (*ASCEND-4*) kontrolę choroby na podstawie oceny w obrębie czaszki obserwowano aż u 73% chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania. Z kolei w badaniu *ASCEND-1*, kontrola choroby na podstawie oceny w obrębie czaszki została osiągnięta u 79% chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami ALK i u 65% chorych, którzy przeszli już wcześniej leczenie tymi inhibitorami. W innych badaniach (*ASCEND-2* [5] i *Felip 2016* [9]), otrzymano wyniki spójne z powyższymi [2].

Wysoką skuteczność certynibu potwierdzają także doniesienia dotyczące kontynuacji leczenia pomimo objawów progresji choroby. W badaniu *Tan 2016* [28] wykazano, że chorzy mogą odnosić korzyści kliniczne z leczenia CER pomimo wystąpienia progresji w trakcie leczenia za jego pomocą. Przedstawiono wyniki dla 91 chorych, u których odnotowano progresję choroby podczas przyjmowania CER w ramach badań klinicznych *ASCEND-1* i *ASCEND-2*. U tych chorych kontynuowano leczenie, a OS oceniany od momentu progresji był statystycznie istotnie dłuższy (12 mies.) niż u chorych, którzy nie kontynuowali leczenia (4,2 mies.) – redukcja ryzyka wystąpienia zgonu była większa niż 50% [2].

Certynib (Zykadia®) może być więc najskuteczniejszą dotychczas znaną terapią dla wcześniej nieleczonych chorych na ALK-dodatniego NDRP.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 54.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla certynibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase II, Multi-center, Open-label, Five-arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib Treatment for Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges (Ascend-7)	EudraCT Number: 2014-000578-20 Clinical Trials: NCT02336451	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa certynibu stosowanego doustnie u chorych na ALK dodatniego NDRP z przerzutami do mózgu i/lub opon mózgowo-rdzeniowych (w tym u wcześniej nieleczonych chorych).	Kwiecień 2015 r.	Listopad 2018 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An Open-label, Multi-center, Phase IV Roll-over Study in Patients With ALK Positive Malignancies Who Have Completed a Novartis-sponsored Ceritinib (LDK378) Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment With Ceritinib	EudraCT Number: 2015-001922-40 ClinicalTrials: NCT02584933	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy IV	Zapewnienie ciągłości terapii certynibem chorym leczonym dotychczas CER w ramach badania sponsorowanego przez Novartis, którzy mogą odnieść korzyści z kontynuacji leczenia.	Grudzień 2015 r.	Grudzień 2020 r.
A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer	Clinical Trials: NCT01685138	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa certynibu stosowanego doustnie u wcześniej nieleczonych chorych na ALK dodatniego NDRP.	Grudzień 2012 r.	Grudzień 2017 r.

7.1. Ocena skuteczności CER vs CHEM – korekta grupy kontrolnej

Zgodnie z treścią aktualnego na dzień złożenia wniosku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na dzień 1 listopada 2017 r.*, [19] w warunkach polskiej praktyki klinicznej w opiniowanej populacji chorych pemetreksed stosowany był w ramach programu lekowego leczenia NDRP (Załącznik B.6. *Obwieszczenia MZ*). Zgodnie z zapisami programu finansowaniem objęte było maksymalnie 6 cykli, bez leczenia podtrzymującego. W związku z tym, aby odniesienie wyników badania *ASCEND-4* do praktyki klinicznej w Polsce było bardziej miarodajne, w raporcie zastosowano korektę kluczowych wyników wspomnianego badania. Korekta polegała na porównaniu wyników dla grupy otrzymującej CER względem CHEM przedstawionych w badaniu *PROFILE 1014*, gdzie stosowano do 6 cykli chemioterapii (bez leczenia podtrzymującego). Wyniki zaprezentowano przed i po zastosowaniu dopasowania o czynniki, które mogłyby zakłócać wyniki.

Od 1 stycznia 2018 roku, pemetreksed został przeniesiony do katalogu chemioterapii. Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego *Obwieszczenia MZ*, w ramach katalogu chemioterapii nie określono dopuszczalnej liczby stosowanych cykli pemetreksedu. Jak wskazano w Analizie problemu decyzyjnego [8] według aktualnych wytycznych Polskiej Unii Onkologii leczenie pemetreksedem powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli chemioterapii).

W związku z powyższym zdecydowano o pozostawieniu w raporcie wyników korekty danych pod kątem 6 cykli chemioterapii (w ramach analizy dodatkowej).

7.1.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie przewagę CER względem CHEM (zarówno przed jak i po dostosowaniu wyników).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli i na rysunku.

Tabela 55.

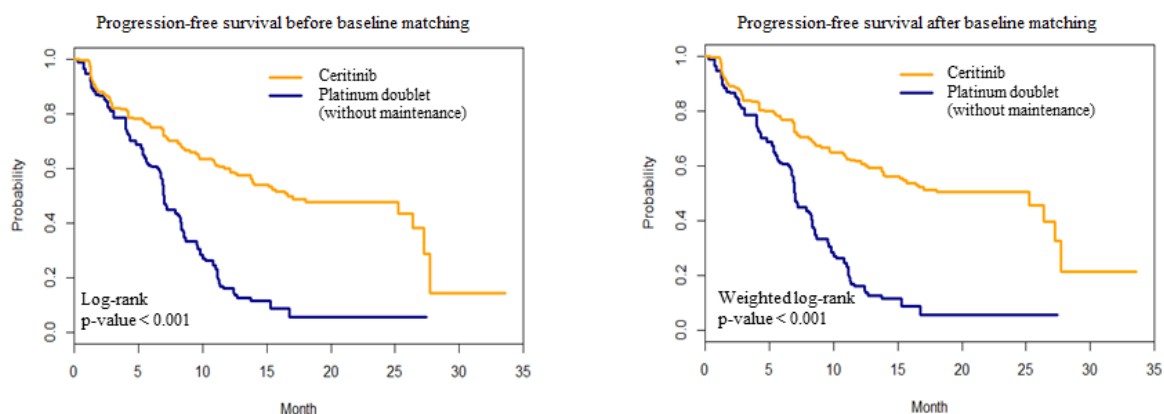
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie techniką MAIC

Analiza	Badanie <i>ASCEND-4</i>		Badanie <i>PROFILE 1014</i>		Wynik porównania pośredniego	
	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przed dostosowaniem wyników	Populacja FAS		Populacja ITT		Okres obserwacji: około 32 mies.	
	16,6 (12,6; 27,2)	189	7,0 (6,7; 8,2)	171	0,34 (0,25; 0,45)	TAK p<0,001
Po dostosowaniu wyników	25,2 (13,9; n/o)	171*	7,0 (6,7; 8,2)	171	0,31 (0,23; 0,42)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna						

*efektywna próba po dostosowaniu wyników

Rysunek 6.

Porównanie CER względem CHEM bez podtrzymania dla PFS przed oraz po dostosowaniu wyników



before baseline matching – przed dostosowaniem wyników; *after baseline matching* – po dostosowaniu wyników; *probability* – prawdopodobieństwo; *ceritinib* – CER; *platinum doublet (without maintenance)* – CHEM bez podtrzymania; *month* – miesiąc

7.1.1.2. Czas przeżycia całkowitego

Odnotowano brak statystycznie istotnych różnic między grupami w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia zgonu.

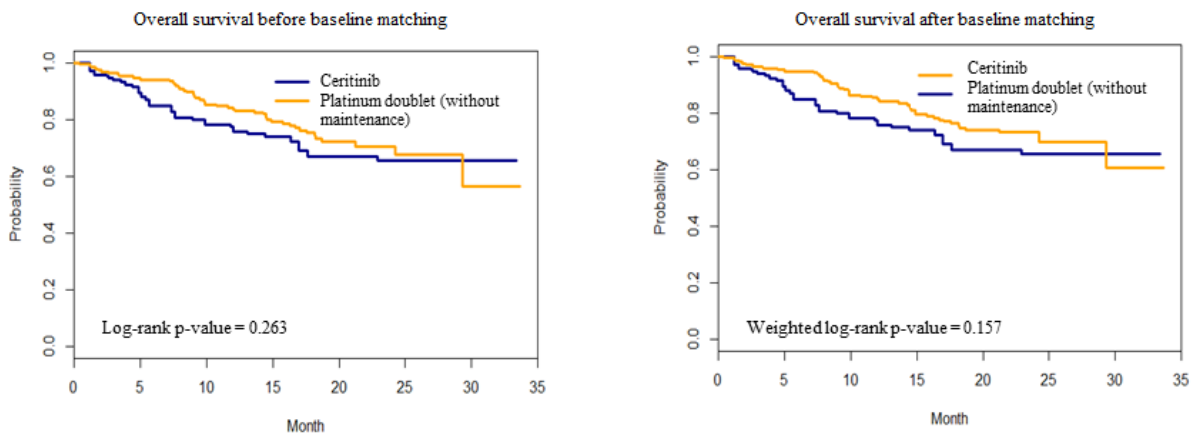
Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli i na rysunku.

Tabela 56.
Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie techniką MAIC

Analiza	Badanie ASCEND-4		Badanie PROFILE 1014		Wynik porównania pośredniego	
	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przed dostosowaniem wyników	Populacja FAS		Populacja ITT		Okres obserwacji: około 32 mies.	
	n/o	189	n/o	171	0,79 (0,53; 1,19)	NIE p=0,259
Po dostosowaniu wyników	n/o	171*	n/o	171	0,74 (0,48; 1,12)	NIE p=0,155
GRADE: jakość danych – średnia; waga punktu końcowego – krytyczna						

*efektywna próba po dostosowaniu wyników

Rysunek 7.
Porównanie CER względem CHEM bez podtrzymania dla OS przed oraz po dostosowaniu wyników



before baseline matching – przed dostosowaniem wyników; *after baseline matching* – po dostosowaniu wyników; *probability* – prawdopodobieństwo; *ceritinib* – CER; *platinum doublet (without maintenance)* – CHEM bez podtrzymania; *month* – miesiąc

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 57.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #7 dodatkowo tn
#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 "large-cell" OR "spindle-cell"	616 101	20 984	418 073
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	1 256 644	80 065	1 231 092
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	3 858 444	163 826	3 614 765
#4	#1 AND #2 AND #3	125 234	9 832	130 390
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	58 230	6 092	64 565
#6	#4 OR #5	126 197	10 209	138 384
#7	Zykadia OR ceritinib OR "ldk-378" OR "ldk 378" OR ldk378 OR "nvp ldk 378" OR "nvp ldk378" OR "nvp-ldk378" OR "nvp ldk378 nx" OR "nvp-ldk378-nx" OR "nvp ldk 378 nx"	349	45	825
#8	#6 AND #7	292	43 [^]	613

[^]43 publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (I etap) - 0

Data wyszukiwania: 30.08.2018 r.

Tabela 58.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #7 i #10 dodatkowo tn, dla #13 dodatkowo pt
#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 "large-cell" OR "spindle-cell"	587932	18579	399605
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	1206743	73810	1229019
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	3681621	150257	3571191
#4	#1 AND #2 AND #3	117418	8706	120781

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #7 i #10 dodatkowo tn, dla #13 dodatkowo pt
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	53518	4817	58066
#6	#4 OR #5	118327	9048	127627
#7	Crizotinib OR "pf 02341066" OR "pf 1066" OR "pf 2341066" OR "PF 02341066" OR pf02341066 OR pf1066 OR "pf-1066" OR pf2341066 OR "PF-02341066" OR "PF-2341066" OR xalkori	1559	148	3699
#8	"ALK inhibitor" OR "ALK inhibitors" OR "anaplastic lymphoma kinase inhibitor" OR "anaplastic lymphoma kinase inhibitors" OR "ALK-inhibitor" OR "ALK-inhibitors"	856	59	1671
#9	#7 OR #8	1938	163	4356
#10	Pemetrexed OR pemetreksed* OR "LY 231514" OR LY231514 OR "LY-231514" OR alimta OR armisarte OR ciambra OR elimta OR pemta	2757	840	6039
#11	#9 AND #10	87	34	246
#12	#6 AND #11	79	31^	219
#13	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*	1343913	n/d	1498479
#14	#12 AND #13	19	n/d	68

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 3

Data wyszukiwania: 18.10.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 59.

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/	ceritinib OR Zykadia	7
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ceritinib	437

Baza	Strategia	Wynik
	Zykadia	284
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	ceritinib	1
	Zykadia	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ceritinib OR Zykadia	47
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	ceritinib OR Zykadia	37
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	ceritinib OR Zykadia	9
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	cerytynib OR Zykadia	1

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 24.10.2017 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 60.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Costa 2018</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska	W lipcu 2017 roku przeszukano bazę MEDLINE przez PubMed (1946-lipiec 2017), EMBASE (1947- lipiec 2017) oraz Cochrane Library.	Celem niniejszego przeglądu była aktualizacja danych dotyczących profilu bezpieczeństwa inhibitorów ALK u chorych na NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem wybranych zdarzeń niepożądanych, nowych rejestracji i nowych pełnotekstowych publikacji odpowiednich badań klinicznych.	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 15 badań, w tym 5 badań dla CER (<i>ASCEND-1</i> , <i>ASCEND-2</i> , <i>ASCEND-5</i> , <i>Lim 2017</i> i <i>ASCEND-4</i>), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie <i>ASCEND-4</i> .	Wszystkie 4 rozpatrywane w przeglądzie inhibitory ALK wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Zgony związane z zastosowanym leczeniem odnotowano łącznie u mniej niż 0,5% chorych, a łączny wskaźnik przerwania leczenia dla 4 ocenianych leków wynosił 8,2%. U chorych stosujących CER odnotowano wysoką częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki, przy czym częstość występowania zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia była niewielka. Wyniki badania <i>ASCEND-8</i> wskazują, iż stosowanie CER w niższych dawkach (450 mg) na czczo może być związane ze zmniejszeniem częstości występowania nudności, wymiotów i biegunki.
<i>Liu 2018</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA	Przeszukano bazę Pubmed i Embase (od stycznia 2000 r. do stycznia 2017 roku) i bazę the Cochrane Library. Przeszukano	Celem niniejszego przeglądu była ocena częstości występowania i ryzyka rozwoju zaburzeń	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 10 badań	Zastosowanie inhibitorów ALK istotnie statystycznie zwiększa ryzyko rozwoju hepatotoksyczności. Wyniki analizy w podgrupach wskazują, iż częstość

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	AMSTAR 2: bardzo niska	także abstrakty konferencyjne zaprezentowane na konferencji Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa ds. Onkologii Klinicznej (lata 2004 – 2017) oraz stronę internetową www.ClinicalTrials.gov .	wątroby u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.	klinicznych, w tym badania dla CER (ASCEND-1 i ASCEND-4), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie ASCEND-4.	występowania wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej u chorych stosujących CER była większa niż w przypadku alektynibu i kryzotynibu. U chorych stosujących inhibitory ALK należy właściwie monitorować stężenie transaminaz. Należy też przeprowadzić więcej badań klinicznych mających na celu ocenę potencjalnych czynników ryzyka rozwoju hepatotoksyczności u chorych stosujących inhibitory ALK.
<i>Pellegrino 2018</i>	Kryteria Cook: 4/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB AMSTAR 2: bardzo niska	Przeszukano bazę MEDLINE (do 15.06.2017 r.) oraz abstrakty z konferencji ESMO, ASCO i WCLC (ang. <i>World Conference of Lung Cancer</i> – światowa konferencja dot. raka płuc) oraz strony internetowe czasopism, na których publikowane są badania.	Celem niniejszego przeglądu była ocena częstości występowania i ryzyka rozwoju zdarzeń niepożądanych dotyczących płuc u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 53 badania kliniczne, w tym 8 badań dla CER (ASCEND-1, Adam 2015, ASCEND-8, ASCEND-5, ASCEND-3 i ASCEND-4), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie ASCEND-4.	Wyniki przeglądu wskazują, iż u chorych stosujących kryzotynib częściej może rozwijać się toksyczność w obrębie płuc (biorąc pod uwagę bezwzględne częstości występowania zdarzeń niepożądanych). Niemniej jednak, kryzotynib w analizowanych badaniach był stosowany najczęściej. Biorąc pod uwagę mniejszą ekspozycję na CER w analizowanych badaniach klinicznych, należy przyjąć, iż CER ma nieznacznie mniejszy toksyczny wpływ na płuca niż kryzotynib, alektynib i brigatinib. Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia dla występujących zdarzeń niepożądanych wydaje się zbliżona dla każdego z rozpatrywanych inhibitorów.
<i>McGahan 2017</i>	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja	W dniu 12 maja 2017 roku przeszukano pięć medycznych baz danych:	Celem niniejszego przeglądu była: charakterystyka ocenianej	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono	Certynib przyczynia się do wydłużenia PFS i DOR u wcześniej nieleczonych chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Cochrane Library; ⊗ CRD Database; ⊗ Embase; ⊗ Ovid Medline; ⊗ PubMed; ⊗ Ponadto przeszukano strony internetowe, a do przeglądu włączono również dane uzyskane od producentów leku. 	technologii, opis problemu zdrowotnego oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa certynibu w I linii leczenia chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca.	trzy badania (ASCEND-4, ASCEND-1 i ASCEND-3), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie ASCEND-4.	<p>płuca względem chemioterapii związkami platyny, bez względu na obecność lub brak przerzutów do mózgu na początku badania. Leczenie certynibem podnosi również ogólną jakość życia (QoL) i wydłuża czas do pogorszenia specyficznych dla raka objawów w porównaniu do chemioterapii.</p> <p>Warto jednak zauważyć, że badanie ASCEND-4 posiada pewne ograniczenia związane z faktem, że standardem leczenia chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca jest kryzotynib, natomiast komparatorem w badaniu tym jest chemioterapia. Ponadto, nie jest jasne, czy wydłużenie PFS ma w rzeczywistości wpływ na istotną zmianę OS. Jednak nawet mimo braku badań bezpośrednio porównujących certynib i kryzotynib czy braku korzyści w odniesieniu do OS, onkolodzy mogą zastosować certynib w pierwszej linii terapii u chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego, zaawansowanego raka płuca, skoro ma większą aktywność w porównaniu do innych leków, nawet jeśli jest gorzej tolerowany.</p>
Zhu 2017	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala	Autorzy przeglądu przeszukali następujące bazy w przedziale czasowym od pojawienia się danej substancji leczniczej do maja 2016 roku:	Celem niniejszego przeglądu było wykonanie metaanalizy danych dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów	Do niniejszego przeglądu włączono 17 badań opublikowanych między rokiem 2011	Na podstawie wyników przeglądu, jego autorzy wnioskują, iż inhibitory ALK są bezpieczne w leczeniu chorych na ALK-dodatniego raka niedrobnokomórkowego płuca. Ogólny profil bezpieczeństwa

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	AMSTAR 2: bardzo niska	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Medline; ⊗ Embase; ⊗ Web of Science; ⊗ Cochrane. <p>Przeszukano również referencje włączonych publikacji, materiały konferencyjne (<i>Meeting abstracts from the American Society of Clinical Oncology, the European Society for Medical Oncology</i>) oraz dane ze strony www.clinicaltrials.gov. Jeśli uznano to za konieczne, kontaktowano się z autorami poszczególnych publikacji.</p>	ALK (kryzotynib, certynib i alektynib) stosowanych w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz porównanie ich profilu bezpieczeństwa.	a 2016, w tym 10 badań na populacji chorych stosujących kryzotynib, 5 badań na populacji chorych stosujących certynib i 2 badania dotyczące alektynibu. Jedynie badanie <i>PROFILE 1014</i> (NCT01154140) spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy. Niemniej jednak, badanie <i>ASCEND-4</i> (NCT01828099) zostało opisane w przeglądzie, ale nie włączono go najprawdopodobniej ze względu na to, że nie zostało ono jeszcze zakończone.	certynibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca pozostaje zgodny z profilem bezpieczeństwa certynibu stosowanego w dalszych liniach leczenia chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii.
<i>Mello 2016</i>	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ PubMed (od 2010 roku do czerwca 2016 roku); ⊗ http://www.freepatentsonline.com/ (od 2010 roku do 16 kwietnia 2016 roku); 	Przegląd i podsumowanie najnowszych terapii dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami	Do przeglądu włączono łącznie 20 badań i 5 patentów, spośród których jedynie badania	Obecnie, chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca mają dostęp do najnowszych opcji terapeutycznych, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib,

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	<p>badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>⊗ www.clinicaltrials.gov</p>	<p>genów <i>EGFR</i> i <i>ELM4-ALK</i> oraz odszukanie najważniejszych badań i obiecujących patentów.</p>	<p><i>ASCEND-4</i> (NCT01828099) i <i>PROFILE 1014</i> (NCT01154140) spełniają kryteria włączenia do niniejszej analizy.</p>	<p>ozymertynib) czy inhibitory ALK (kryzotynib, certynib, alektynib). Najważniejsze jest indywidualne podejście do terapii każdego chorego, na co pozwoli zrozumienie molekularnego podłoża choroby.</p> <p>Rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów spośród wszystkich chorób nowotworowych na całym świecie. Obecnie, w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca nastąpił szczególny postęp, jednak nadal choroba ta charakteryzuje się złym rokowaniem. Mimo faktu, że większość danych przytoczonych w niniejszym przeglądzie dotyczy wydłużenia PFS i wskaźnika odpowiedzi na leczenie, brakuje danych dotyczących istotności statystycznej w OS, który uznaje się powszechnie za standardowy punkt końcowy wskazujący na korzyść kliniczną danej terapii.</p>
<p><i>Cooper 2014</i></p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB</p>	<p>⊗ PubMed; ⊗ Ovid EMBASE. Obie bazy przeszukano od roku 1974 do 5 tygodnia lipca 2014 roku. Przeszukano również Google Scholar oraz referencje włączonych publikacji pod kątem dodatkowej literatury.</p>	<p>W niniejszym przeglądzie przedstawiono dane dotyczące zastosowania certynibu w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono (nie uwzględniając badań dotyczących jedynie farmakokinetyki i farmakodynamiki) trzy badania eksperymentalne – <i>ASCEND-1</i> wraz z</p>	<p>Certynib jest pierwszym zarejestrowanym inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji wskazanym w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca nietolerujących lub nieodpowiadających na leczenie kryzotynibem. Certynib jest 20 razy silniejszy niż kryzotynib i wydaje się być skuteczną terapią w leczeniu chorych, u których leczenie kryzotynibem nie powiodło się jak i chorych nie stosujących wcześniej kryzotynibu. Może być dobrą alternatywą w</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska			<p>przedłużeniem (badanie zakończone) oraz NCT01828112 i NCT01828099 (nadal trwające badania).</p> <p>Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie o numerze identyfikacyjnym NCT01828099 (ASCEND-4).</p>	<p>przypadku chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, jednak niezbędne są dalsze badania dostarczające danych na temat długotrwałego stosowania certynibu. Autorzy nie sformułowali wniosków na temat badań wciąż trwających (w tym ASCEND-4).</p>

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE						
		Costa 2018	Liu 2018	Pellegrino 2018	Zhu 2017	McGahan 2017	Mello 2016	Cooper 2014
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	Nie dotyczy	TAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	Nie dotyczy	TAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena*		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE						
		<i>Costa 2018</i>	<i>Liu 2018</i>	<i>Pellegrino 2018</i>	<i>Zhu 2017</i>	<i>McGahan 2017</i>	<i>Mello 2016</i>	<i>Cooper 2014</i>
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK/NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK/NIE	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie ASCEND-4

ASCEND-4 (Soria 2017 [45])
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, III fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: nie. Chorzy przydzieleni do dwóch grup w stosunku 1:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi. Chorzy zostali automatycznie losowo przypisani do numerów z listy randomizacyjnej, następnie numery z listy zostały przyporządkowane do numeru interwencji zastosowanej w badaniu. Kolejno, numery z listy randomizacyjnej zostały umieszczone na opakowaniach leku. Kod randomizacji został więc ukryty prawidłowo.</p> <p>Zastosowano stratyfikację względem stanu sprawności chorego w skali WHO (0 vs 1-2), stosowania uprzednio neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii (tak/nie) oraz wystąpienia przerzutów do mózgu ocenionych przez badacza podczas wizyty kwalifikacyjnej (obecne/nieobecne).</p> <p>Zaślepienie: nie. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni, natomiast niezależna komisja oceniająca była zaślepiena względem randomizacji chorych do grup, a większość personelu medycznego Sponsora pozostała zaślepiena do zamknięcia baz danych w celu wstępnej analizy.</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa chorych przyjmujących CER – wszyscy chorzy przydzieleni do grupy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Z badania utracono <u>94 (49,7%) z 189</u> chorych: 51 (27,0%) chorych z powodu progresji choroby; 15 (7,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; 9 (4,8%) chorych z powodu zgonu; 7 (3,7%) chorych z powodu decyzji podjętej przez chorego lub opiekuna; 12 (6,3%) z innych powodów. • Grupa chorych przydzielonych do chemioterapii (PEM + CIS/KAR) – 12 (6,4%) z 187 chorych przydzielonych do grupy nie otrzymało leczenia chemioterapią: 7 (3,7%) chorych z powodu decyzji podjętej przez chorego lub opiekuna; 2 (1,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; 2 (1,1%) chorych z powodu decyzji podjętej przez lekarza; 1 (0,5%) chory z powodu zgonu. <p>Fazę podtrzymującą rozpoczęło 127 (67,9%) chorych, natomiast leczenie (w trakcie fazy indukcyjnej oraz podtrzymującej) przerwało 145 (77,5%) chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę chemioterapii: 94 (50,3%) chorych z powodu progresji choroby, 16 (8,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 16 (8,6%) chorych z powodu decyzji podjętej przez chorego lub opiekuna, 10 (5,3%) chorych z powodu zgonu oraz 9 (4,8%) chorych z innego powodu.</p> <p>Łącznie z ramienia chemioterapii utracono <u>157 (84,0%) z 187</u> chorych.</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analiza dotycząca skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT (wszystkich zrandomizowanych chorych). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Corporation;</p> <p>Liczba ośrodków: 134 ośrodki w 28 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: około 32,1 mies. (w tym faza indukcji 12 tyg.)</p> <p>Mediana czasu leczenia CER: 66,4 tyg. (IQR: 30,0; 83,7), PEM+CIS/KAR: 26,9 tyg. (IQR: 13,0; 62,3).</p> <p>Profil bezpieczeństwa monitorowano do 30 dni po zakończeniu leczenia.</p>

ASCEND-4 (Soria 2017 [45])

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Analiza OS była realizowana po wystąpieniu 253 zgonów i pod warunkiem wykazania istotnej statystycznie różnicy między grupami dla pierwszorzędnego punktu końcowego.

Analiza w podgrupach dla PFS była wykonywana po wykazaniu istotności statystycznej różnicy między grupami w tym punkcie końcowym.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy ≥ 18 . roku życia;
- ⊗ potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy niepłaskonabłonkowy AKL-dodatni rak płuca;
- ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio terapią przeciwnowotworową, tj. leki cytotoksyczne, przeciwciała monoklonalne, kryzotynib lub inne inhibitory ALK lub inne terapie celowane zarówno eksperymentalne jak i nieeksperymentalne (za wyjątkiem systemowej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy choroba nawróciła > 12 miesięcy od zakończenia terapii);
- ⊗ chory posiada przynajmniej jedną mierzalną zmianę zdefiniowaną za pomocą kryteriów RECIST³⁶ wersję 1.1, włączając w to miejsce, które było uprzednio naświetlone, pod warunkiem, że istnieje wyraźna oznaka progresji od momentu naświetlenia;
- ⊗ stan sprawności chorego 0-2 w skali WHO;
- ⊗ bezobjawowe lub neurologiczne stabilne przerzuty do mózgu (od ≥ 2 tygodni);
- ⊗ rearanżacja w genie ALK została zidentyfikowana przy pomocy immunohistochemicznego testu VENTANA anty ALK (D5F3) przeprowadzonego w ośrodkach laboratoryjnych wyznaczonych przez Novartis;
- ⊗ uprzednia radioterapia mózgu została ukończona na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii certynibem;
- ⊗ odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych;
- ⊗ przewidywany czas życia chorego ≥ 12 tygodni.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ chorzy z nadwrażliwością na jakąkolwiek substancję obecną w badanym leku;
- ⊗ w wywiadzie poważna reakcja nadwrażliwości na leki zawierające platynę, pemetreksed lub na jakąkolwiek znaną substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku;
- ⊗ chorzy przyjmujący wcześniej terapię przeciwnowotworową (z wyjątkiem chemioterapii okołoperacyjnej);
- ⊗ w wywiadzie śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc, włączając w to klinicznie istotne popromienne zapalenie płuc;
- ⊗ niestabilne neurologicznie lub wymagające zwiększenia dawki steroidów objawowe przerzuty do mózgu występujące w ciągu 2 tygodni przed fazą przesiewową;
- ⊗ w wywiadzie nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
- ⊗ współistniejący nowotwór lub inna choroba nowotworowa niż NDRP w wywiadzie, która została zdiagnozowana lub wymagała leczenia w ciągu ostatnich 3 lat (za wyjątkiem całkowicie usuniętego nowotworu podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego nowotworu skóry oraz całkowicie wycięty dowolny rak *in situ*);
- ⊗ klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca lub wystąpienie zdarzenia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, tj:
 - ⊗ niestabilnej dusznicy bolesnej w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową;
 - ⊗ zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową;

³⁶ (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych

ASCEND-4 (Soria 2017 [45])

- ⊗ udokumentowana zastoinowa niewydolność serca (NYHA³⁷ III-IV) w wywiadzie;
- ⊗ niekontrolowane nadciśnienie definiowane jako ciśnienie skurczowe SBP (ang. *systolic blood pressure*) ≥ 160 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe DBP (ang. *diastolic blood pressure*) ≥ 100 mm Hg przy użyciu lub bez leków hipotensyjnych. Rozpoczęcie lub dopasowanie leków jest dozwolone przed fazą przesiewową;
- ⊗ komorowe zaburzenia rytmu serca;
- ⊗ nadkomorowe i węzłowe zaburzenia rytmu serca niekontrolowane lekami;
- ⊗ inne zaburzenia rytmu serca niekontrolowane lekami;
- ⊗ skorygowany odstęp QT (QTcF) >470 ms;
- ⊗ zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego lub choroba układu pokarmowego, która mogłaby istotnie wpłynąć na wchłanianie certynibu;
- ⊗ radioterapia ≤ 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej radioterapii (dozwolona była paliatywna radioterapia kości);
- ⊗ radioterapia na obszar klatki piersiowej – płaty płuca ≤ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej radioterapii;
- ⊗ chorzy, którzy przeszli poważną operację w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (2 tygodni w przypadku usunięcia przerzutów do mózgu) lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej operacji; przy czym operacja toratoskopowa VATS (ang. *video-assited thoracic surgery*) i wziernikowanie śródpiersia nie były uważane za poważne operacje i chorzy mogli mieć je przeprowadzone w ciągu ≥ 1 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia w badaniu;
- ⊗ chorzy przyjmujący leki, które nie mogą zostać odstawione na co najmniej 1 tydzień przed przyjęciem pierwszej dawki leku w badaniach i spełniające poniższe kryteria:
 - ⊗ silne inhibitory lub induktory CYP3A4/5;
 - ⊗ leki z niskim indeksem terapeutycznym, które są metabolizowane w pierwszej kolejności przez CYP3A4/5, CYP2C8 i lub CYP2C9;
 - ⊗ leki mogące wydłużać odstęp QT³⁸ lub indukować powstanie *Torsades de Pointes*³⁹;
- ⊗ chorzy przyjmujący warfarynę lub inne koagulanty będące pochodną kumaryny;
- ⊗ chorzy otrzymujące zmienne lub zwiększające się dawki kortykosteroidów – dawki powinny być stałe lub zmniejszać się na co najmniej 5 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leków w badaniu;
- ⊗ chorzy przyjmujący przeciwdrgawkowe leki indukujące enzymy, w przypadku gdy leki te nie mogą zostać odstawione na co najmniej 1 tydzień przed otrzymanej pierwszej dawki leków w badaniu. Chorzy przyjmujący przeciwdrgawkowe leki nie indukujące enzymów mogą uczestniczyć w badaniu;
- ⊗ kobiety w ciąży lub karmiące piersią, przy czym ciążę definiuje się jako stan kobiety od momentu poczęcia;
- ⊗ chorzy w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną metodę antykoncepcji;
- ⊗ inne poważne, ostre lub przewlekłe stany chorobowe lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (chemioterapia PEM + CIS/KAR)
Liczba chorych	189	187 [CIS – 87, KAR – 88]

³⁷ ang. *New York Health Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

³⁸ **odstęp QT w EKG** jest to graficzny zapis depolaryzacji i repolaryzacji komórek serca

³⁹ tzw. balet serca, polimorficzna (wielokształtna) tachykardia komorowa o zmiennej amplitudzie

ASCEND-4 (Soria 2017 [45])				
Mężczyźni, n (%)		87 (46,0)	73 (39,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		55 (22-81)	54 (22-80)	
Rasa, n (%)	Azjatycka	76 (40,2)	82 (43,9)	
	Kaukaska	104 (55,0)	98 (52,4)	
	Inna	9 (4,8)	7 (3,7)	
Stan sprawności wg skali WHO (ECOG), n (%)	0	69 (36,5)	70 (37,4)	
	1	107 (56,6)	105 (56,1)	
	2	13 (6,9)	11 (5,9)	
	Nieznany	0 (0,0)	1 (0,5)	
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie	15 (7,9)	15 (8,0)	
	Pałący w przeszłości	66 (34,9)	50 (26,7)	
	Nigdy	108 (57,1)	122 (65,2)	
Histopatologiczne i cytopatologiczne cechy nowotworu, n (%)	Gruczolakorak	180 (95,2)	183 (97,9)	
Zasięg nowotworu / stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo zaawansowany / IIIB	9 (4,8)	5 (2,7)	
	Przerzutowy / IV	180 (95,2)	182 (97,3)	
Miejsce występowania przerzutów, n (%)	Kości	77 (40,7)	80 (42,8)	
	Mózg	59 (31,2)	62 (33,2)	
	Wątroba	34 (18,0)	39 (20,9)	
Poprzednia terapia przeciwnowotworowa, n (%)	Operacja	44 (23,3)	43 (23,0)	
	Radioterapia	37 (19,6)	40 (21,4)	
	Radioterapia mózgu	24 (12,7)	26 (13,9)	
	Czas od radioterapii mózgu do randomizacji* ≤3 mies.	22 (91,7) / N=24	23 (88,5) / N=26	
	Chemioterapia okołoperacyjna	Adjuwantowa	10 (5,3)	7 (3,7)
		Neoadjuwantowa	0 (0,0)	2 (0,5)
≥1 chemioterapia okołoperacyjna	10 (5,3)	9 (4,8)		
INTERWENCJA				
Interwencja badana: CER podawany na czczo p.o. w dawce 750 mg/dobę w 21-dniowych cyklach.				
Interwencja kontrolna: chemioterapia podawana i.v. Badanie zostało podzielone na dwie fazy:				
<u>Faza indukcyjna:</u> PEM w dawce 500 mg/m ² + CIS w dawce 75 mg/m ² lub KAR – AUC ⁴⁰ 5-6. Chemioterapia podawana i.v. w 4 cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu.				
<u>Faza podtrzymująca:</u> PEM w dawce 500 mg/m ² podawany w cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu. Chorzy byli kwalifikowani do leczenia podtrzymującego jeśli nie wystąpiła u nich progresja choroby. Leczenie podtrzymujące było realizowane do wystąpienia progresji choroby (zgodnie z oceną niezależnej komisji na				

⁴⁰ ang. (*area under the curve*) - pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu

ASCEND-4 (Soria 2017 [45])

podstawie kryteriów RECIST 1.1) lub pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności.

Kontynuowanie leczenia pomimo progresji było dopuszczalne, jeśli chory odnosił kliniczne korzyści z leczenia.

Chorzy przydzieleni do grupy otrzymującej chemioterapię mogli przejść do grupy otrzymujących CER jeśli zaślepią niezależna komisja stwierdziła progresję choroby definiowaną wg kryteriów RECIST 1.1. Leczenie CER w takim przypadku rozpoczęło 80 chorych.

U chorych przyjmujących CER możliwe było obniżenie dawki najwyżej 3-krotnie (o 150 mg za każdym razem – maksymalnie do 300 mg/dobę), natomiast u chorych otrzymujących chemioterapię dopuszczalne było obniżenie dawki zgodnie z ulotką dołączoną do opakowania lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Leczenie w obu grupach trwa aż do momentu:

- ⊗ doświadczenia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 w opinii zaślepionej niezależnej komisji;
- ⊗ wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, która uniemożliwia dalsze leczenie;
- ⊗ ciąży;
- ⊗ rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej;
- ⊗ przerwania leczenia wg uznania chorego lub badacza;
- ⊗ utraty z okresu obserwacji;
- ⊗ zgonu;
- ⊗ zakończenia badania przez Sponsora.

Premedykacja:

Chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 400-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując przez cały czas trwania terapii i 21 dni po jej zakończeniu.

Chorzy powinni przyjmować także witaminę B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując suplementację co 3 cykle.

Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania PEM oraz dzień po.

Podczas stosowania związków platyny zalecane jest standardowe postępowanie: nawadnianie i leki przeciwwymiotne, zgodnie z lokalną praktyką.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe

uwzględnione w analizie:

- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS, prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń);
- ⊗ przeżycie całkowite (OS, prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń);
- ⊗ wskaźnik korzyści klinicznych – analiza *post hoc*;
- ⊗ wskaźnik kontroli choroby;
- ⊗ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), w tym CR i PR;
- ⊗ stabilizacja choroby;
- ⊗ progresja choroby;
- ⊗ najlepsza zmiana względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian;
- ⊗ czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR);
- ⊗ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy PRO: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, LCSS i EQ-5D-5L – eksploracyjny punkt końcowy;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

niewzględnione w analizie (punkty końcowe nie spełniające kryteriów włączenia):

- ⊗ farmakokinetyka CER (nie przedstawione w publikacji).

*odnosi się do chorych, u których zastosowano radioterapię mózgu

7.6.2. Badanie PROFILE 1014

PROFILE 1014 (publikacja Solomon 2014) [47]

METODYKA

Badanie randomizowane III fazy, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe

Opis metody randomizacji: Nie. Chorzy zostali zrandomizowani do grup losowo w stosunku 1:1. Stratyfikację przeprowadzono na podstawie wyniku w skali ECOG⁴¹ (0 lub 1 vs 2), rasy (azjatycka lub inna niż azjatycka) oraz obecności przerzutów do mózgu (tak/nie);

Zaślepienie: nie, chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni, natomiast niezależna komisja oceniająca była zaślepiena względem randomizacji chorych do grup;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania:

- ⊛ **Grupa chorych przyjmujących KRYZ** – Spośród 172 chorych w tej grupie utracono łącznie 93 (54,1%) chorych. Jeden (0,6%) chory nie otrzymał leczenia ze względu na niepotwierdzony w głównych badaniach laboratoryjnych dodatni status mutacji w genie ALK. Leczenie przerwało 92 (53,5%) chorych, wśród nich: 52 (30,2%) chorych z powodu progresji lub nawrotu choroby, 12 (7,0%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, 12 (7,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (3,5%) chorych z powodu zgonu, 9 (5,2%) z powodu wycofania zgody oraz 1 (0,6%) chory z innych powodów.
- ⊛ **Grupa chorych przydzielonych do chemioterapii (PEM + CIS/KAR)** – Spośród 171 chorych w tej grupie utracono łącznie 63 (36,8%) chorych. Dwóch (1,2%) chorych nie kwalifikowało się do otrzymania chemioterapii: 1 ze względu na niski klirens kreatyniny oraz 1 ze względu na wartość QTc >470 ms w czasie hospitalizacji z powodu bólu odczuwanego przed podaniem pierwszej dawki. 61 (35,7%) chorych przerwało chemioterapię: 25 (14,6%) chorych z powodu progresji lub nawrotu choroby, 6 (3,5%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, 16 (9,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (2,3%) chorych z powodu zgonu, 3 (1,8%) z powodu wycofania zgody oraz 7 (4,1%) chorych z innych przyczyn/naruszenia protokołu.
Po zamianie leczenia na KRYZ z powodu progresji choroby, 47 (43,1%) ze 109 chorych przerwało leczenie: 24 (22,0%) chorych ze względu na progresję lub nawrót choroby, 6 (5,5%) ze względu na ogólne pogorszenie stanu zdrowia, 9 (8,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (4,6%) z powodu zgonu oraz 3 (2,8%) chorych z powodu wycofania zgody.

Skala Jadad: 2/5 (badanie otwarte, brak szczegółowego opisu sposobu randomizacji);

Wyniki dla populacji ITT: tak, analiza dotycząca skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT, która obejmowała wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, profil bezpieczeństwa analizowano dla wszystkich chorych, którzy otrzymali zaplanowane leczenie;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Pfizer;

Liczba ośrodków: 122 ośrodki w 27 krajach;

Okres obserwacji: Około 32 miesiące;

Profil bezpieczeństwa analizowano w czasie leczenia + 28 dni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$

Oszacowano, że przy wystąpieniu 229 przypadków progresji lub zgonu, test statystyczny zastosowany w badaniu miałby 85% mocy, aby wykryć 50% poprawę w PFS z użyciem kryzotynibu w porównaniu z chemioterapią (czyli

⁴¹ ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

PROFILE 1014 (publikacja Solomon 2014) [47]

od 6 do 9 miesięcy),

W badaniu zastosowano hierarchiczną analizę punktów końcowych, analizowano je w następującej kolejności: PFS, ogólna odpowiedź na leczenie i OS.

Analiza w podgrupach została zaplanowana, z wyjątkiem rodzaju przyjmowanej chemioterapii (cisplatyna lub karboplatyna).

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek ≥18 r.ż.;
- ⊗ potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy niedrobnokomórkowy niepłaskonabłonkowy AKL-dodatni rak płuca;
- ⊗ brak poprzedniej terapii systemowej przeciw zaawansowanej chorobie nowotworowej;
- ⊗ wynik 0, 1 lub 2 w skali ECOG;
- ⊗ mierzalna zmiana według kryteriów RECIST⁴² wersja 1.1;
- ⊗ odpowiednia czynność wątroby, funkcja nerek oraz szpiku kostnego zdefiniowana w protokole badania;
- ⊗ chorzy z przerzutami do mózgu mogli zostać włączeni do badania, jeśli przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania zmiany były neurologicznie stabilne oraz u których nie było wymogu stosowania w tym czasie glikokortykosteroidów;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ brak określonych kryteriów wykluczenia.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (KRYZ)	Grupa kontrolna	
		PEM + CIS	PEM + KAR
Liczba chorych	171	91	78
Mężczyźni, n (%)	67 (39,2)	30 (33,0)	33 (42,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	52 (22-76)	53 (19-75)	56 (19-78)
Rasa, n (%)	Azjatycka	77 (45,0)	45 (57,7)
	Kaukaska	90 (52,6)	32 (41,0)
	Inna	4 (2,3)	1 (1,3)
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	106 (62,0)	47 (60,3)
	Pałący w przeszłości	56 (32,7)	27 (34,6)
	Obecnie	9 (5,3)	4 (5,1)
Histopatologiczne cechy nowotworu, n (%)	Gruczolakorak	161 (94,2)	71 (91,0)
	Niegruczolakorak	10 (5,8)	7 (9,0)
Stan sprawności wg skali WHO (ECOG),	0 lub 1	160 (93,6)	73 (93,6)

⁴² ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

PROFILE 1014 (publikacja Solomon 2014) [47]				
n (%)*	2	10 (5,8)	2 (2,2)	5 (6,4)
Zasięg nowotworu / stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo zaawansowany / IIIB	4 (2,3)	2 (2,2)	1 (1,3)
	Przerzutowy / IV	167 (97,7)	89 (97,8)	77 (98,7)
Czas od pierwszej diagnozy, mediana (zakres) [miesiące]		1,2 (0,0-114,0)	1,2 (0,0-93,6)	1,2 (0,0-52,8)
Obecność przerzutów do mózgu, n (%)		45 (26,3)	25 (27,5)	20 (25,6)
Ogólna jakość życia według kwestionariusza QLQ-C30, średnia (SD)**		61,2 (24,9)	59,4 (24,8)	
Funkcjonowanie według kwestionariusza QLQ-C30, średnia (SD)**	Fizyczne	76,2 (24,6)	74,5 (23,9)	
	Społeczne	71,1 (29,8)	70,9 (28,6)	
	W rolach społecznych	67,9 (34,2)	69,4 (31,4)	
	Poznawcze	86,8 (17,4)	84,0 (22,0)	
	Emocjonalne	76,0 (20,8)	72,9 (25,4)	
Objawy według kwestionariusza QLQ-C30, średnia (SD)**	Zmęczenie	36,3 (26,8)	39,4 (26,2)	
	Nudności i wymioty	11,9 (20,9)	11,6 (20,6)	
	Ból	25,9 (28,0)	30,0 (28,1)	
	Duszność	31,4 (30,9)	30,9 (29,4)	
	Bezsensacja	29,0 (30,2)	31,5 (30,7)	
	Zmniejszenie łaknienia	24,3 (33,1)	26,3 (33,9)	
	Zaparcie	16,4 (27,6)	16,1 (25,1)	
	Biegunka	8,6 (18,6)	7,4 (16,6)	
Objawy według kwestionariusza QLQ-LC13, średnia (SD)**	Duszność	25,1 (22,8)	27,5 (25,8)	
	Kaszel	38,9 (28,0)	39,1 (29,7)	
	Krwiotłucie	4,2 (12,2)	4,4 (14,0)	
	Suchość w ustach	4,8 (13,8)	3,8 (12,9)	
	Zaburzenia połykania	5,4 (14,4)	9,2 (20,9)	
	Neuropatia obwodowa	6,2 (15,8)	12,2 (24,1)	
	Łysienie	11,6 (28,3)	13,2 (29,7)	
	Ból w klatce piersiowej	19,0 (24,9)	19,9 (23,2)	
	Ból ramienia lub barku	18,1 (24,7)	22,1 (28,3)	
	Ból w innych częściach ciała	23,0 (29,6)	27,2 (31,2)	
Ogólny stan zdrowia chorego według kwestionariusza EQ-5D, średnia (SD)**		70,8 (19,7)	66,6 (21,9)	
INTERWENCJA				
Interwencja badana: Chorzy otrzymywali doustnie dawkę 250 mg kryzotylibu 2 razy na dobę;				

PROFILE 1014 (publikacja Solomon 2014) [47]

Interwencja kontrolna: Chemioterapia podawana dożylnie (pemetreksed, 500 mg/m² powierzchni ciała + cisplatyna 75 mg/m² powierzchni ciała lub karboplatyna średni docelowy obszar pod krzywą 5-6 mg/ml/min) w maksymalnie sześciu 21-dniowych cyklach.

Wybór pomiędzy cisplatyną a karboplatyną zależał od badacza.

W grupie otrzymującej chemioterapię 120 (70,2%) ze 171 chorych otrzymywało później KRYZ, natomiast w grupie KRYZ 21 (12,2%) ze 172 chorych otrzymywało później chemioterapię opartą na platynie;

Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1, wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych, zgonu lub wycofania zgody na udział chorego w badaniu. Kontynuację leczenia za pomocą kryzotyningu pomimo postępowania choroby realizowano u chorych, którzy byli losowo przydzieleni do grupy stosującej KRYZ, jeśli w opinii badacza chory osiągał korzyści kliniczne z leczenia. Chorzy z grupy kontrolnej, u których postęp choroby był potwierdzony przez ocenę radiologiczną dokonaną przez niezależną komisję, mogli otrzymać KRYZ, jeśli spełnione zostały kryteria bezpieczeństwa w badaniach przesiewowych.

Premedykacja:

Chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 350-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką KRYZ, kontynuując przez cały czas trwania terapii i 3 tygodnie po jej zakończeniu.

Chorzy powinni przyjmować także witaminę B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką KRYZ, kontynuując suplementację co 9 tygodni.

Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania KRYZ oraz dzień po.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe

uwzględnione w analizie:

- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS oraz prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia);
- ⊗ przeżycie całkowite (OS oraz częstość występowania zdarzeń);
- ⊗ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), w tym CR i PR;
- ⊗ stabilizacja choroby;
- ⊗ progresja choroby;
- ⊗ czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR);
- ⊗ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PRO: EORTC QLQ-LC13;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

niewzględnione w analizie (punkty końcowe o niewystarczającym stopniu homogeniczności by wykonać porównanie pośrednie lub zestawienie wyników):

- ⊗ przeżycie całkowite (prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia);
- ⊗ wskaźnik kontroli choroby;
- ⊗ prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza PRO: EORTC QLQ-C30;
- ⊗ farmakokinetyka KRYZ, profil molekularny KRYZ, punkty końcowe dotyczące markerów nowotworowych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa oparty na HCRU (ang. *Health Care Resource Utilization*).

* wynik w skali ECOG oceniany w fazie przesiewowej; w grupie KRYZ nie podano wyniku dla jednego chorego

**wyniki dla populacji ITT, czyli w grupie badanej dane przedstawiono dla N=172, a w grupie kontrolnej dla N=171, pozostałe dane przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji ITT (chorzy, którzy otrzymali zaplanowane leczenie)

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 62.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Addeo 2018</i> [49]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Aggarwal 2017</i> [50]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Au 2017</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Baik 2015</i> [52]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Bennati 2016</i> [53]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Berghmans 2012</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Burns 2015</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Caccese 2016</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Califano 2017</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Castellanos 2016</i> [58]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Chaaya 2018</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Croegaert 2015</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>De Pas 2017</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Dhillon 2014</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Gainor 2016</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Iams 2015</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Landi 2016</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Li 2015</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Losanno 2017</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Minuti 2013</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Peters 2017</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Qin 2017</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Rossi 2017</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Rothenstein 2018</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Rothschild 2016a</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Rothschild 2016b</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Shackelford 2017</i> [75]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Shum 2017</i> [76]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Siegmund Schultze 2015</i> [77]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Singhi 2018</i> [78]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Stinchcombe 2014</i> [79]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Straughan 2016</i> [80]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Sullivan 2017</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Thai 2018</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Toyokawa 2015</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Wu 2016</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryterium systematyczności Cook
<i>Ziogas 2018</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

Tabela 63.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Cha 2016</i> [86]	Niewłaściwa populacja	Grupa chorych otrzymująca certynib stanowiła mniej niż 50% populacji w badaniu. Tylko 1 chory przyjmował CER w I linii. Wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych.
<i>Chiari 2015</i> [87]	Niewłaściwa populacja	Dwóch (2,9%) z 69 chorych nie otrzymywało wcześniej chemioterapii. Tylko te dwie osoby były leczone certynibem.
<i>Cho 2017</i> [88]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane ASCEND-8, w którym chorzy otrzymywali CER z dietą niskotłuszczową vs CER 750 mg na czczo. Chorzy otrzymujący certynib w I linii stanowili

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		28,3% grupy leczonej CER w dawce 750 mg i 25,0% grupy leczonej CER w dawce 450 mg (wyniki przedstawiono tylko z podziałem na grupy przyjmujące CER na czczo i z dietą niskotłuszczową). Łącznie w populacji ogólnej chorzy otrzymujący certynib w I linii stanowili 28,5% populacji ogólnej (przy czym 47 z 137 chorych stosowało CER dawce innej niż określona w raporcie – 600 mg). Badanie randomizowane I fazy – punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki CER podawanego w 3 różnych sposobach dawkowania. W raporcie nie uwzględniano danych z pojedynczych grup z badań randomizowanych.
<i>Davies 2018 [89]</i>	Niewłaściwa populacja	W publikacji wykonano porównawczą ocenę CER względem alektynibu na podstawie danych z badań klinicznych przeprowadzonych u chorych u których zastosowano uprzednio kryzotynib.
<i>Johung 2016 [90]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy otrzymujący certynib stanowili 23% grupy badanej (21 z 90). 84 (93,3%) z 90 chorych było uprzednio leczonych kryzotynibem.
<i>Kim 2016 [91, 92]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne (ASCEND-1). 33,7% chorych (N=83) nie było wcześniej leczonych inhibitorami ALK, 6,5% (N=16) chorych nie otrzymywało wcześniej żadnej terapii. Wyniki z uwzględnieniem tej podgrupy przedstawiono wyłącznie w odniesieniu do skuteczności terapii.
<i>Liu 2016 [93]</i>	Niewłaściwa populacja	Populację stanowili chorzy leczeni wcześniej kryzotynibem.
<i>Shaw 2014 [94]</i>	Niewłaściwa populacja	Populację badaną w większości stanowili chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (122 (93,8%) ze 130 chorych. 83 (68,0%) ze 122 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca otrzymywało wcześniej kryzotynib. Nie wszyscy chorzy przyjmowali odpowiednią dawkę CER. Wyniki dla wszystkich chorych przedstawiono łącznie.

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 64.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	

Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 65.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w	TAK	Tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	odniesieniu do włączonych badań?		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 66.
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 chorych z badania?		
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 67.
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:
<ul style="list-style-type: none"> – 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 68.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 69.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest 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;

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

7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 70.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych typu czas do zdarzenia

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Ocena /Punkt końcowy	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
GRADE: jakość danych –; waga punktu końcowego –								

Tabela 71.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Podgrupa /Ocena	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –									

Tabela 72.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
			Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego								

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 73.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	Tak, Rozdział 3.4, 3.5 i 3.8
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały od 3.10 do 3.14
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.3 i 3.5.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 3.3.1, 3.4.1 i 3.5.1
6.	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, Rozdziały 3.3, 3.4 i 3.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	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 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.6
8.	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, Rozdziały od 3.10 do 3.14
9.	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. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.15

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap I.....	25
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	30
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III.....	37
Tabela 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	49
Tabela 5. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.....	53
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>ASCEND-4</i> oraz <i>PROFILE 1014</i>	57
Tabela 7. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>ASCEND-4</i> i <i>PROFILE</i> <i>1014</i>	79
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>ASCEND-4</i> i <i>PROFILE 1014</i> wg Cochrane Collaboration.....	99
Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	105
Tabela 10. Czas ekspozycji na lek w badaniu <i>ASCEND-4</i> (na podstawie <i>AR 2017</i>).....	109
Tabela 11. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)	112
Tabela 12. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w ocenie niezależnej komisji (populacja FAS).....	119
Tabela 13. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu.....	121
Tabela 14. Czas przeżycia całkowitego (OS)	124
Tabela 15. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (populacja FAS)	125
Tabela 16. Częstość występowania zgonów	126

Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (populacja FAS).....	130
Tabela 18. Częstość występowania najlepszej zmiany względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian w ocenie niezależnej komisji (populacja FAS)	136
Tabela 19. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (populacja FAS).....	136
Tabela 20. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (populacja FAS)	138
Tabela 21. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie (populacja FAS)	139
Tabela 22. Czas do pogorszenia objawów – ocena na podstawie skali LCSS, QLQ-LC13 (populacja FAS).....	141
Tabela 23. Prawdopodobieństwo niewystąpienia całkowitego pogorszenia objawów – ocena na podstawie skali LCSS, QLQ-LC13 (populacja FAS)	141
Tabela 24. Zmiana wyników dot. jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L, QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 (populacja FAS)	143
Tabela 25. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie metodą Buchera	147
Tabela 26. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w ocenie niezależnej komisji – zestawienie.....	151
Tabela 27. Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie metodą Buchera	153
Tabela 28. Częstość występowania zgonów – zestawienie.....	154
Tabela 29. Odpowiedź na leczenie – zestawienie danych dychotomicznych.....	156
Tabela 30. Odpowiedź na leczenie – zestawienie danych ciągłych	163

Tabela 31. Czas do pogorszenia objawów – ocena na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C13 (komponenta złożona: ból w klatce piersiowej, kaszel, spłylenie oddechu) – porównanie pośrednie metodą Buchera...	166
Tabela 32. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie techniką MAIC	168
Tabela 33. Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie techniką MAIC	169
Tabela 34. Czas ekspozycji na lek w badaniu ASCEND-4 (na podstawie AR 2017).....	170
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem	172
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem.....	172
Tabela 37. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania szczególnego zainteresowania	175
Tabela 38. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego szczególnego zainteresowania	177
Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń serca szczególnego zainteresowania..	177
Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia szczególnego zainteresowania	178
Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit szczególnego zainteresowania	179
Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych szczególnego zainteresowania	181
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych szczególnego zainteresowania	182

Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania	183
Tabela 45. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	184
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	188
Tabela 47. Profil bezpieczeństwa – zestawienie.....	198
Tabela 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	203
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	203
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	205
Tabela 51. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Zykadia[®] – istotne zdefiniowane ryzyko	213
Tabela 52. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Zykadia[®] - istotne potencjalne zagrożenia i brakujące informacje...214	214
Tabela 53. Podsumowanie działań mających na celu minimalizację ryzyka u chorych stosujących lek Zykadia[®]	218
Tabela 54. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla certynibu w populacji docelowej	243
Tabela 55. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie techniką MAIC	246
Tabela 56. Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie techniką MAIC	247
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	248
Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	248

Tabela 59. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	249
Tabela 60. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	251
Tabela 61. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR	257
Tabela 62. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	269
Tabela 63. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..	270
Tabela 64. Kryteria Cook.....	271
Tabela 65. Skala AMSTAR.....	272
Tabela 66. Ocena jakości danych wg skali Jadad	273
Tabela 67. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	274
Tabela 68. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	274
Tabela 69. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	276
Tabela 70. Wzór tabeli do ekstrakcji danych typu czas do zdarzenia.....	277
Tabela 71. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	277
Tabela 72. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	277
Tabela 73. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	278

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	27
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....	35
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III.....	39
Rysunek 4. Porównanie CER względem KRYZ dla PFS przed oraz po dostosowaniu wyników.....	168
Rysunek 5. Porównanie CER względem KRYZ dla OS przed oraz po dostosowaniu wyników.....	169
Rysunek 6. Porównanie CER względem CHEM bez podtrzymania dla PFS przed oraz po dostosowaniu wyników	246
Rysunek 7. Porównanie CER względem CHEM bez podtrzymania dla OS przed oraz po dostosowaniu wyników.....	247

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Califano R., Greystoke A., Lal R., Thompson J., *Popat Sanjay. Management of ceritinib therapy and adverse events in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer*, Lung Cancer 2017 Volume 111, Pages 51–58
3. *Charakterystyka produktu leczniczego Zykadia®*;
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf (data dostępu: 28.08.2018 r.)
4. 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
5. Crino L., Ahn M.J., De Marinis F. i in., *Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2*, J Clin Oncol. 2016; [Epub ahead of print]
6. De Pas T., Pala L., Catania C., Conforti F., *Molecular and clinical features of second-generation anaplastic lymphoma kinase inhibitors ceritinib*, Future Oncol. 2017 Sep 11. doi: 10.2217/fon-2017-0262
7. Dhillon S., Clark M., *Ceritinib: first global approval*, Drugs 2014 Jul; 74 (11): 1285-91
8. ██████████ *Zykadia® (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2017 r.
9. Felip E., Orlov S., Park K. i in., *Phase II study of ceritinib in ALKi-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM)*, Annals of Oncology. 2016; 27(suppl 6): 12080
10. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490

-
11. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 05.12.2017 r.)
 12. 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
 13. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694, 2005
 14. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis*, *UROLOGY* 64: 976–981, 2004
 15. Krzakowski M., *Niedrobnokomórkowy rak płuca – postępy w leczeniu*, *Nowa Medycyna* 5-6/2001; <http://www.czytelniamedyczna.pl/3249,niedrobnokomorkowy-rak-pluca-postepy-w-leczeniu.html> (data dostępu 05.12.2017 r.)
 16. Kubaczewska M., *Ocena jakości życia u chorych na raka płuca leczonych paliatywnie metodą brachyterapii HDR*, Rozprawa doktorska 2008; <http://www.wbc.poznan.pl/dlibra/plain-content?id=113125> (data dostępu 05.12.2017 r.)
 17. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30; <http://www.handbuch-lungenkrebs.de/downloads/qlqc30polnisch.pdf> (data dostępu 05.12.2017 r.)
 18. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, *PLoS Med* 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu 05.12.2017 r.)
 19. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na dzień 1 listopada 2017 r.*
 20. Ocana A., Tannock I., *When are „positive” clinical trials in oncology truly positive?*, *J Natl Cancer Ins* 2011, 103: 16-20
-

21. Ou S.H., Riely G.J., Tang Y. i in., *Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC*, *Annals of Oncology*. 2014 (24): 415-22
22. Oxnard G., Wilcox K., Gonen M. i in., *Response Rate as a Regulatory End Point in Single-Arm Studies of Advanced Solid Tumors*, *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1;2(6):772-9
23. Pazdur R., *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*, *The Oncologist* 2008, 13 (suppl 2): 19-21
24. Płużański A., *Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1*, *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014, 63 (4): 331-335
25. 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
26. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1013-1020
27. Signorovitch J. E., Wu E. Q., Yu A. P. i in., *Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials A Method for Matching-Adjusted Indirect Comparisons Applied to Psoriasis Treatment with Adalimumab or Etanercept*, *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (10): 935-945
28. Tan D., Liu G., Kim D.W. i in., *178P: Continuation of ceritinib beyond disease progression is associated with prolonged post-progression survival (PPS) in ALK+ NSCLC*, *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 11 (4): S134-S5
29. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
30. Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., *Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii – analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce*, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2014, tom 10, nr 3, 138–145

Badania włączone do analizy:

I etap

31. Cooper M.R., Chim H., Chan H., Durand C., *Ceritinib: A New Tyrosine Kinase Inhibitor for Non-Small-Cell Lung Cancer*, *Annals of Pharmacotherapy* 2015, 49 (1): 107-112
32. Costa R.B., Costa R., Talamantes S. i in., *Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer*, *Oncotarget*. 2018 Apr 24; 9 (31): 22137-22146
33. Liu B., Yuan M., Sun Y., *Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis*, *Oncotarget*. 2017 Dec 16;9 (10): 9480-9488
34. McGahan L., *Horizon Scanning in Oncology, Ceritinib (Zykadia[®]) as first-line therapy for patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer*, *Horizon Scanning in Oncology* No. 69 ISSN-online: 2076-5940
35. Mello R.A., Liu D.J., Aguiar P.N. i in., *EGFR and EML4-ALK updated therapies in non-small cell lung cancer*, *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* 2016, 11 (4): 393-400
36. Pellegrino B., Facchinetti F., Bordi P. i in., *Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature.*, *Clin Lung Cancer*. 2018 Mar;19 (2): e151-e161
37. Zhu Q., Hao H., De-Sheng W., i in., *Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC*, *BMC Cancer* 2017, 17 (1)

II etap

38. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia[®];
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf (data dostępu 05.12.2017 r.)
39. EMA, Assessment report Zykadia, Procedure No. EMEA/H/C/003819/II/0012, 18 May 2017;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003819/WC500233995.pdf (data dostępu 05.12.2017 r.)
40. EMA, Committee for medicinal products for human use (CHMP), Minutes of the meeting on 17-20 July 2017, 15 September 2017;

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/09/WC500235743.pdf (data dostępu 05.12.2017 r.)

41. EMA, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa;
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003819/WC500187507.pdf (data dostępu 05.12.2017 r.)
42. EMA, *Summary of the risk management plan (RMP) for Zykadia (ceritinib)*;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003819/WC500183128.pdf (data dostępu 05.12.2017 r.)
43. FDA, *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, ZYKADIA® (ceritinib) capsules, for oral use*;
<https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/zykadia.pdf> (data dostępu 05.12.2017 r.)
44. Lista dodatkowo monitorowanych produktów leczniczych;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf (data dostępu 05.12.2017 r.)
45. Soria J.-C., Tan D.S.W., Chiari R., Wu Y.-L. i in., *First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study*, *The Lancet* 2017, 389 (10072): 917-929
46. Soria J.-C., Tan D.S.W., Chiari R., Wu Y.-L. i in., *First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study*, *The Lancet* 2017, 389 (10072): 917-929, Erratum: Department of Error (*The Lancet* (2017) 389 (10072) (917-929) (S014067361730123X) (10.1016/S0140-6736(17)30123-X)). *The Lancet* 2017, 389 (10072): 908

III etap

47. Solomon B.J., Cappuzzo F., Felip E. i in., *Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from PROFILE 1014*, *Journal of Clinical Oncology* 2016, 34 (24): 2858-2865
48. Solomon B.J., Mok T., Kim D.-W. i in., *First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer*, *New England Journal of Medicine* 2014, 371 (23): 2167-2177

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap

49. Addeo A., Tabbò F., Robinson T. i in., *Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: A rapidly evolving scenario*, Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Feb; 122: 150-156
50. Aggarwal C., Borghaei H., *Treatment paradigms for advanced non-small cell lung cancer at academic medical centers: Involvement in clinical trial endpoint design*, Oncologist 2017, 22 (6): 700-708
51. Au T.H., Cavalieri C.C., Stenehjem D.D., *Ceritinib: A primer for pharmacists*, J Oncol Pharm Pract. 2017 Dec; 23 (8): 602-614
52. Baik C.S., Chamberlain M.C., Chow L.Q., *Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer*, Journal of Thoracic Oncology 2015, 10 (9): 1268-1278
53. Bennati Ch., Paglialunga L., Ricciuti B. i in., *Targeting EGFR and ALK in NSCLC: Current evidence and future perspective*, Lung Cancer Management 2016, 5 (2): 79-90
54. Berghmans T., Remmelink M., Awada A., *Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for second-line therapy of non-small cell lung cancer*, Lung Cancer: 2012, Targets and Therapy. 3 (pp 91-99)
55. Burns M.W., Kim E.S., *Profile of ceritinib in the treatment of ALK+ metastatic non-small-cell lung cancer*, Lung Cancer: Targets and Therapy 2015, 6: 35-42
56. Caccese M., Ferrara R., Pilotto S. i in., *Current and developing therapies for the treatment of non-small cell lung cancer with ALK abnormalities: update and perspectives for clinical practice*, Expert Opin Pharmacother. 2016, 17 (17): 2253-2266
57. Califano R., Greystoke A., Lal R. i in., *Management of ceritinib therapy and adverse events in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer*, Lung Cancer 2017, 111: 51-58
58. Castellanos E.H., Horn L., *Re-Evaluating Progression in an Era of Progress: A Review of First- and Second-Line Treatment Options in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer*, Oncologist 2016, 21 (6): 755-61

-
59. Chaaya G., Abdelghani R., Kheir F. i in., *NSCLC: state of the Art Diagnosis, Treatment, and Outcomes*, Current pulmonology reports 2018, 7 (2): 29-41
60. Croegaert K., Kolesar J.M., *Role of anaplastic lymphoma kinase inhibition in the treatment of non-small-cell lung cancer*, Am J Health Syst Pharm. 2015, 72 (17): 1456-62
61. De Pas T., Pala L., Catania C., Conforti F., *Molecular and clinical features of second-generation anaplastic lymphoma kinase inhibitors ceritinib*, Future Oncol. 2017
62. Dhillon S., Clark M., *Ceritinib: first global approval*, Drugs 2014, 74 (11): 1285-91
63. Gainor J.F., Shaw A.T., *Fast, Food and Ceritinib in ALK-Positive NSCLC*, Journal of Thoracic Oncology 2017, 12 (9): 1341-1343
64. Iams W.T., Lovly C.M., *Anaplastic Lymphoma Kinase as a Therapeutic Target in Non-Small Cell Lung Cancer*, Cancer J. 2015, 21 (5): 378-82
65. Landi L., Cappuzzo F., *Ceritinib for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer*, Expert Review of Clinical Pharmacology 2016, 9 (2): 203-214
66. Li S., Qi X., Huang Y., *Ceritinib (LDK378): A potent alternative to crizotinib for ALK-rearranged non-small-cell lung cancer*, Clinical Lung Cancer 2015, 16 (2): 86-91
67. Losanno T., Gridelli C., *Recent advances in targeted advanced lung cancer therapy in the elderly*, Expert Review of Anticancer Therapy 2017, 17 (9): 787-797
68. Minuti G., D'Incecco A., Cappuzzo F., *Targeted therapy for NSCLC with driver mutations*, Expert Opinion on Biological Therapy 2013, 13 (10): 1401-1412
69. Peters G.J., Muller I.B., Giovannetti E., *Should alectinib or ceritinib be given as first line therapy for ALK positive non-small cell lung cancer patients instead of crizotinib?*, Translational Cancer Research 2017, 6: 1010-1013
70. Qin A., Gadgeel S., *The Current Landscape of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) in Non-Small Cell Lung Cancer: Emerging Treatment Paradigms and Future Directions*, Targeted Oncology 2017, 1-10
-

-
71. Rossi A., Sacco P.C., Santabarbara G., i in., *Developments in pharmacotherapy for treating metastatic non-small cell lung cancer*, Expert opinion on pharmacotherapy 2017, 18 (2): 151-163
 72. Rothenstein J.M., Chooback N., *ALK inhibitors, resistance development, clinical trials.*, Curr Oncol. 2018 Jun; 25 (Suppl 1): S59-S67
 73. Rothschild S. I., *Clinical data and role of ceritinib a second-generation ALK tyrosine kinase inhibitor for the treatment of ALK positive non-small cell lung cancer*, Translational Cancer Research 2016, 5: 1173-1176
 74. Rothschild S.I., *New treatment options for ALK+ advanced non-small-cell lung cancer: Critical appraisal of ceritinib*, Therapeutics and Clinical Risk Management 2016, 12: 735-741
 75. Shackelford R.E., Ansari J.M., Wei E.X., *Anaplastic lymphoma kinase rearrangements in non-small-cell lung cancer: Novel applications in diagnostics and treatment*, Pharmacogenomics 2017, 18 (12): 1179-1192
 76. Shum E.; Gandhi L., *Finding a place for ceritinib in the landscape of ALK-positive non-small cell lung cancer.*, Translational Cancer Research 2017, 6 (Supplement 7) (pp S1215-S1218)
 77. Siegmund Schultze N., *Non-small cell lung cancer: Ceritinib is available for anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) tumors*, Deutsches Arzteblatt International 2015, 112 (42)
 78. Singhi E., Horn L., *Background and rationale of the eXalt3 trial investigating X-396 in the treatment of ALK+ non-small-cell lung cancer.*, Future Oncol. 2018 Aug; 14 (18):1781-1787
 79. Stinchcombe T.E., *Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer*, Prime Rep. 2014, 6:117
 80. Straughan D.M., Azoury S.C., Shukla V., *Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer*, Current Drug Targets 2016, 17 (6): 739-745
 81. Sullivan I., Planchard D., *Targeting ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: An update*, Future Oncology 2017, 13 (14): 1213-1217
-

-
82. Thai A., Solomon B., *Treatment of ALK-positive nonsmall cell lung cancer: recent advances*, Curr Opin Oncol. 2018
83. Toyokawa W., Seto T., Takenoyama M., Ichinose Y., *Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary?*, Cancer and Metastasis Reviews 2015, 34 (4): 797-805
84. Wu J., Savooji J., Liu D., *Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer*, J Hematol Oncol. 2016, 9:19
85. Ziogas D., Tsiara A., Tsironis G. i in., *Treating ALK-positive non-small cell lung cancer.*, Ann Transl Med. 2018 Apr; 6 (8):141

II etap

86. Cha Y.J., Kim H.R., Shim H.S., *Clinical outcomes in ALK-rearranged lung adenocarcinomas according to ALK fusion variants*, J Transl Med. 2016, 14 (1): 296
87. Chiari R., Metro G., Iacono D. i in., *Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis*, Lung Cancer 2015, 90 (2): 255-60
88. Cho B.C., Kim D.W., Bearz A. i in., *ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*, J Thorac Oncol. 2017, 12 (9): 1357-1367
89. Davies J., Martinec M., Delmar P. i in., *Comparative effectiveness from a single-arm trial and real-world data: alectinib versus ceritinib*, J Comp Eff Res. 2018 Jun 26
90. Johung K.L., Yeh N., Desai N.B. i in., *Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged non-small-cell Lung Cancer and Brain Metastasis*, J Clin Oncol. 2016, 34 (2): 123-9
91. Kim D.W., Mehra R., Tan D.S.W., *Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial*, The Lancet Oncology 2016, 17 (4): 452-463
-

-
92. Kim D.W., Mehra R., Tan D.S.W., *Correction to Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): Updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial*, *The Lancet Oncology* 2016, 17 (5): e181
93. Liu G., Zhang J., Zhou Z.Y. i in., *Association between time to progression and subsequent survival in ceritinib-treated patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer*, *Current Medical Research and Opinion* 2016, 32 (11): 1911-1918
94. Shaw A.T., Kim D-W., Mehra R. i in., *Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer*, *New England Journal of Medicine* 2014, 370 (26): 2537
-