



IGNORANTIA NOCET

Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem

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 interwencji badanej² (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-5 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 pozostałych wskazanych w raporcie komparatorów). Odstąpiono także od wyszukiwania badań umożliwiających porównanie certynibu względem alektynibu. Jak wskazano w Analizie problemu decyzyjnego, alketynib nie stanowi komparatora dla certynibu w rozpatrywanej populacji chorych, gdyż obecnie nie jest on w Polsce refundowany.

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

² Poszukiwano badań dla certynibu stosowanego zarówno w dawce 750 mg na dobę jak i w dawce 450 mg na dobę

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę 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	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	22
2. Metodyka.....	22
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	25
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	25
3.3.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.3.3. Badania włączone	28
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	30
3.4.1. Strategia wyszukiwania	30
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	31
3.4.3. Badania włączone	33
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne.....	37
3.5.1. Strategia wyszukiwania	37
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	38
3.5.3. Badania włączone	39
3.6. Ocena jakości badań.....	42

3.7. Włączone badania wtórne	42
3.8. Włączone badania pierwotne	44
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	44
3.8.2. Punkty końcowe	50
3.8.3. Ocena w skali GRADE	66
3.8.4. Ocena homogeniczności	66
3.8.5. Ekstrakcja danych	66
3.8.6. Ocena jakości informacji	67
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	70
3.10. Ocena skuteczności eksperymentalnej certynibu w porównaniu z docetakselem lub pemetreksedem (badanie randomizowane)	73
3.10.1. Jakość życia	74
3.10.2. OS	79
3.10.3. PFS	82
3.10.4. Odpowiedź na leczenie	89
3.10.5. Pierwsza terapia przeciwnowotworowa po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania	95
3.11. Ocena skuteczności eksperymentalnej certynibu (badania jednoramienne)	98
3.11.1. Jakość życia	98
3.11.2. Przeżycie całkowite	103
3.11.3. Przeżycie wolne od progresji choroby	104
3.11.4. Odpowiedź na leczenie	112

3.12. Ocena skuteczności praktycznej certynibu (badania jednoramienne)	130
3.12.1. OS.....	130
3.12.2. PFS.....	131
3.12.3. Odpowiedź na leczenie	133
3.13. Ocena bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z docetaksem i pemetreksedem (badanie randomizowane).....	138
3.13.1. Zgony	138
3.13.2. Ciężkie działania niepożądane	144
3.13.3. Działania niepożądane	146
3.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	148
3.13.5. Zdarzenia niepożądane	220
3.14. Ocena bezpieczeństwa certynibu (badania jednoramienne eksperymentalne)	329
3.14.1. Zgony	330
3.14.2. Działania niepożądane	331
3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem	332
3.14.4. Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem	334
3.14.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	335
3.14.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	348
3.14.7. Zdarzenia niepożądane.....	349
3.15. Ocena bezpieczeństwa certynibu (badania jednoramienne obserwacyjne)	377
3.15.1. Zgon.....	377
3.15.2. Działania niepożądane	377

3.15.3. Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem	380
3.15.4. Zdarzenia niepożądane	382
3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	383
3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	384
3.17.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	384
3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	389
3.17.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	392
4. Ograniczenia.....	394
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	397
6. Dyskusja	405
7. Załączniki	409
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	409
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	413
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	415
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	416
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	420
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	422
7.6.1. ASCEND-5.....	422
7.6.2. ASCEND-1.....	428
7.6.3. ASCEND-2.....	435
7.6.4. Cadranel 2018.....	438

7.6.5. <i>Bendaly 2017</i>	440
7.6.6. <i>Metro 2017</i>	443
7.6.7. <i>Chiari 2015</i>	445
7.6.8. <i>Gainor 2015</i>	447
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	449
7.8. Skale oceny jakości badań.....	452
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	458
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	459
8. Spis tabel	461
9. Spis rysunków	476
10. Bibliografia	477

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1R	badanie jednoramienne
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
ALAT	ang. <i>alanine transaminase</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
AspAT	ang. <i>aspartate transaminase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BPM	ang. <i>beats per minute</i> – uderzenia na minutę
CEAS	ang. <i>central efficacy analysis set</i> – populacja, w której ocenę skuteczności wykonano centralnie
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
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DC	ang. <i>disease control</i> – kontrola choroby
DOC	docetaksel
DoR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
DoR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
EAS	ang. <i>efficacy analysis set</i> – populacja, w której analizowano skuteczność
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 naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-5L	ang. <i>EuroQol- 5 Dimension- 5 Level</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej

Skrót	Rozwinięcie
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełna populacja chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GGT	ang. <i>gamma-glutamyl transferase</i> – gamma-glutamylotranspetydaza
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp kwartyłowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KRYZ	kryzotyrib
Kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
LCSS	ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale</i> – skala objawów raka płuca
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
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
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 całkowitego przeżycia
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
pc.	powierzchni ciała
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PEM	pemetreksed

Skrót	Rozwinięcie
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PP	ang. <i>per protocol</i> – 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
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
QLQ	ang. <i>quality of life questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
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
RM	rezonans magnetyczny
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SDe	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SLD	ang. <i>sum of longest diameters</i> – suma najdłuższych średnic
TAU	ang. <i>Temporary Authorisation for Use</i> – tymczasowe pozwolenie na stosowanie leku
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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, CER) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego (ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. 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 KOMPARATORÓW 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 jest **chemioterapia stosowana w skojarzeniu z lub bez BSC**, w tym:

- ⊕ **gemcytabina;**
 - ⊕ **winorelbina;**
 - ⊕ **pemetreksed;**
 - ⊕ **docetaksel.**
-

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

W wyniku przeglądu odnaleziono 5 przeglądów systematycznych: *Costa 2018*, *Liu 2018*, *Pellegrino 2018*, *Drizou 2017* oraz *Zhu 2017* spełniających kryterium populacji i interwencji zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). 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 II etapie włączono następujące badania eksperymentalne:

- ⊗ randomizowane badanie *ASCEND-5* (publikacja *Shaw 2017*, dokument *EMA 2017*) porównujące certynib i schematy chemioterapii (DOC – docetaksel i PEM – pemetreksed) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ jednoramienne badanie *ASCEND-1* (10 publikacji: *Kim 2016* wraz z erratą, *Shaw 2014*, *EMA³ 2015* oraz abstrakty konferencyjne: *Felip 2016*, *Kim 2014* wraz ze slajdami, *Shaw 2014a*, *Tan 2014* wraz z posterem oraz włączone z referencji poster *Felip 2014* i *Shaw 2014b*) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ jednoramienne badanie *ASCEND-2* (7 publikacji: *Hida 2017*, *Crino 2016*, *EMA 2015* oraz abstrakty konferencyjne: *Crino 2015*, *Felip 2016*, *Mok 2015* wraz z posterem oraz *Park 2015*) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa.

Ponadto włączono 5 retrospektywnych badań jednoramiennych dla analizowanej interwencji:

- ⊗ badanie *Cadranel 2018* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ badanie *Bendaly 2017* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ badanie *Metro 2017* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa.
- ⊗ badanie *Chiari 2015* – ocena skuteczności;
- ⊗ badanie *Gainor 2015* – ocena skuteczności;

³ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

Ponadto odnaleziono 4 dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 2 publikacje EMA, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Zykadia[®]* oraz plan zarządzania ryzykiem związanym z leczeniem certynibem;
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports⁴;
- ⊕ 1 publikację FDA⁵.

W ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono 1 badanie porównujące badaną interwencję względem refundowanego komparatora tj. docetakselu i pemetreksedu – 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.

Jedynie w charakterze analizy dodatkowej w raporcie przeprowadzono kolejny etap przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych dla populacji docelowej, umożliwiających porównanie ocenianej interwencji względem pozostałych wskazanych w raporcie komparatorów. W wyniku III etapu przeglądu systematycznego, ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji.

Ocena skuteczności eksperymentalnej CER w porównaniu z DOC i PEM (badanie randomizowane)

Stosowanie certynibu zamiast chemioterapii wiąże się z lepszą jakością życia.

Pogorszenie jakości życia w opisywanej populacji chorych jest nieuniknione, jednak zastosowanie CER pozwala na znacznie wydłużenie czasu przeżycia w dobrej jakości. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy LCSS⁶ i EORTC-QLQ-

⁴ ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków

⁵ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

⁶ ang. *Lung Cancer Symptom Scale* – skala objawów raka płuca

LC13⁷ w porównaniu z DOC lub PEM. Potwierdzeniem powyższych wniosków o lepszej jakości życia wiążącej się ze stosowaniem CER są wyniki oceny za pomocą innych kwestionariuszy, takich jak EORTC-QLQ-C30⁸ czy EQ-5D-5L⁹. W opinii analityków uzyskane różnice między ocenianymi lekami są klinicznie istotne.

W porównaniu do DOC lub PEM certynib istotnie statystycznie a także istotnie klinicznie wydłuża PFS. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS¹⁰ między grupą leczoną CER a grupą leczoną DOC lub PEM. Wynik ten należy jednak traktować ze znaczną ostrożnością, ponieważ chorzy w grupie kontrolnej, po progresji choroby, mieli możliwość rozpoczęcia leczenia CER, co mogło mieć znaczący wpływ na wydłużenie mediany OS.

Odpowiedź na leczenie po zastosowaniu certynibu była szybka i trwała, co więcej w grupie CER odpowiedź ta była uzyskiwana szybciej w porównaniu do grupy kontrolnej. Otrzymane wyniki należy uznać za klinicznie istotne.

Kontrolę choroby i całkowity odsetek odpowiedzi (w tym w zakresie przerzutów do mózgu) odnotowano u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych stosujących CER niż DOC lub PEM. Niska wartość NNT¹¹ (3 lub 4) wskazuje na dużą siłę interwencji.

Po przerwaniu terapii CER stosowanym w ramach badania, w grupie badanej terapię przeciwnowotworową otrzymało ogółem 34,8% chorych. W grupie kontrolnej, po przerwaniu terapii PEM lub DOC stosowanym w ramach badania klinicznego, terapię przeciwnowotworową otrzymało ogółem 73,3% chorych, w tym inhibitor CER otrzymało 69,8% chorych. Częstość zastosowania pierwszej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania ogółem była istotnie statystycznie większa w grupie kontrolnej niż badanej.

Ocena skuteczności eksperymentalnej certynibu (badania jednoramienne)

⁷ ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Lung Cancer 13*

⁸ ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life C30*

⁹ ang. *EuroQol- 5 Dimension- 5 Level* – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia

¹⁰ ang. *overall survival* – czas całkowitego przeżycia

¹¹ 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 jednoramiennych badaniach eksperymentalnych uzyskano zbliżone wartości w przypadku czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie.

Nie obserwowano pogorszenia jakości życia chorych. Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 utrzymywały się na zbliżonym poziomie w czasie leczenia, w związku z czym nie odnotowano znacznych zmian w porównaniu z wartością początkową. Chorzy nie zgłaszali pogorszenia objawów związanych z rakiem płuca w czasie leczenia, a nawet raportowano pewną poprawę w przypadku takich objawów jak kaszel, ból czy duszność w porównaniu z wartościami początkowymi.

U znacznego odsetka chorych nie odnotowano zgonu ani progresji choroby. Po 3 miesiącach raportowano 76% zdarzeń, po 6 miesiącach 54-62%, a po 12 miesiącach 26-38%. Odsetki te były zbliżone w ocenie niezależnej komisji – po 6 miesiącach odsetek wynosił 62%, a po 12 miesiącach od 30% do 38% zależnie od ocenianej populacji.

Odpowiedź na leczenie uzyskiwano u klinicznie istotnego odsetka chorych. Kontrolę choroby w zakresie przerzutów do mózgu obserwowano u 58-85% chorych, a całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu u 29-45% chorych. Odpowiedź całkowitą (w tym w zakresie przerzutów do mózgu) obserwowano u nielicznych jednak odpowiedź częściową odnotowano znacznie częściej, tj. u od 36% do 56%, a w przypadku częściowej odpowiedzi w zakresie przerzutów u 29-36% chorych. Stabilizację choroby uzyskało od 16% do 41%, a stabilizację choroby w zakresie przerzutów do mózgu 29-46%. Z kolei progresja wystąpiła u od 10% do 20% chorych, a progresja w zakresie przerzutów do mózgu u 0-25% chorych.

Odpowiedź na leczenie była szybka i długotrwała. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił w populacji ogółem od 6 do 8 miesięcy. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie 7-10 miesięcy. Prawdopodobieństwo uzyskania 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie było wysokie (klinicznie istotne) i wynosiło 56-59%, z kolei prawdopodobieństwo uzyskania 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie nadal było znaczne (należy je uznać za klinicznie istotne) i wynosiło 26-38%. W każdej z analizowanych podgrup można było obserwować korzyść kliniczną.

Ocena skuteczności praktycznej certynibu (badania jednoramienne)

W praktyce klinicznej możliwe jest uzyskanie dłuższego OS i PFS¹² niż wykazano w eksperymentalnych badaniach klinicznych. Mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych leczonych wcześniej inhibitorem ALK wynosiła od 15,5 do 22 miesięcy, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 7-13 miesięcy. Prawdopodobieństwo 6- i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło odpowiednio około 70% i 56%, a prawdopodobieństwo 6- i 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiło odpowiednio około 54% i 33%. Zgony odnotowano u 40% chorych w czasie 7,4 mies.

Odpowiedź na leczenie osiągnano u klinicznie istotnego odsetka chorych. Przy stosowaniu CER przez 3 miesiące, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 65,7 (odpowiednio 5,7% dla CR¹³ i 60% dla PR¹⁴). Stabilizacja choroby została osiągnięta u 28,6 % chorych a progresję odnotowano u 5,7% chorych. W badaniu *Cadranel 2018* w czasie leczenia trwającego ok. 4 miesięcy kontrolę choroby odnotowano u około 75% chorych, a odsetek odpowiedzi ogółem wynosił około 52%, z czego u około 5% chorych wystąpiła odpowiedź całkowita, a odpowiedź częściowa u 47% chorych. Stabilizację choroby odnotowano u około 23%, a progresję choroby u około 13% chorych. Z kolei podczas długotrwałej terapii (14 mies.) korzyść kliniczną (kontrolę choroby) w czasie leczenia CER uzyskało 91% chorych, a częściową odpowiedź na leczenie 86%. Stabilizację choroby oraz progresję choroby odnotowano odpowiednio u 9% i 5% chorych. W badaniu *Metro 2017*, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 7,4 miesiąca, kontrolę choroby odnotowano u 67,2% chorych, ogólną odpowiedź na leczenie u 40,6% chorych a chorobę stabilną u 26,6% chorych. W badaniu *Metro 2017*, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,5 miesiąca.

Ocena bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z DOC i PEM (badanie randomizowane)

Bezpieczeństwo stosowania certynibu można uznać za porównywalne względem chemioterapii. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic między badanymi grupami w ocenie częstości występowania zgonów z powodu progresji choroby, działań lub zdarzeń niepożądanych. Różnic nie odnotowano także podczas analizy ciężkich działań jak i zdarzeń niepożądanych ogółem. W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń

¹² ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby

¹³ ang. *complete response* – odpowiedź całkowita

¹⁴ ang. *partial response* – odpowiedź częściowa

niepożądanych, w większości przypadków nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą stosującą CER a grupą kontrolną (w tym także osobno dla porównania CER vs PEM i CER vs DOC). Oceniane terapie są porównywalnie bezpieczne także w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o łagodnym, umiarkowanym lub zagrażającym życiu stopniu nasilenia (w ujęciu ogólnym), a także w większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ciężkich i innych niż ciężkie).

Leczenie DOC lub PEM wiązało się jednak z częstszym występowaniem gorączki neutropenicznej o ciężkim stopniu nasilenia, zagrażającej życiu neutropenii i neutropenii ogółem o podejrzanym związku z leczeniem, niedokrwistości (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia), zapalenia jamy ustnej ogółem, łysienia ogółem (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), bólu mięśni ogółem oraz zagrażającego życiu zmniejszenia liczby neutrofilów.

Z kolei stosowanie CER może wiązać się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych o 3. stopniu nasilenia i o podejrzanym związku z leczeniem. Stwierdzono także, iż ryzyko wystąpienia ciężkich nudności i ciężkich wymiotów jest większe w grupie stosującej CER niż w grupie leczonej DOC lub PEM, odpowiednio o 5% i 4%. Należy jednak podkreślić, że wartość parametru NNH¹⁵ jest wysoka, a podczas oceny częstości występowania tych zdarzeń o ciężkim lub zagrażającym życiu stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. W grupie stosującej CER częściej raportowano także niektóre zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie, warto jednak zaznaczyć, że większość z nich była o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia i/lub parametr NNH był wysoki dla oceny różnic między grupami. Częściej w grupie CER niż w grupie DOC/PEM odnotowano m.in.: hipokalemię, zmniejszenie łaknienia, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, zapalenie nosogardzieli, biegunkę, ból brzucha i nadbrzusza, nudności, wymioty, łysienie, ból pleców, wydłużenie odcinka QT, zmniejszenie masy ciała, zwiększoną aktywność ALAT¹⁶, AspAT¹⁷, GGT¹⁸, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Ocena bezpieczeństwa certynibu (badania jednoramienne)

¹⁵ 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

¹⁶ ang. *alanine transaminase* – aminotransferaza alaninowa

¹⁷ ang. *aspartate transaminase* – aminotransferaza asparaginianowa

¹⁸ ang. *gamma-glutamyl transferase* – gamma-glutamylotranspetydaza

W ramach oceny bezpieczeństwa w jednoramiennym badaniu eksperymentalnym nie odnotowano zgonów spowodowanych leczeniem, nastąpił natomiast jeden zgon spowodowany zdarzeniem niepożądanym (śródmiażdżową chorobą płuc). Zgony ogółem obserwowano u 28-33% chorych, a zgony w czasie trwania leczenia u 12-16% chorych. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 51% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia była zwiększona aktywność ALAT (16%) oraz zwiększona aktywność GGT (9%). Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem występowały u 12-17% chorych. Najczęściej obserwowano zapalenie pęcherzyków płucnych (3%) oraz zapalenie płuc, nudności i wymioty (2%). Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem w dowolnym stopniu występowały u 96-97% chorych, natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia u 46-57% chorych. Do najczęstszych zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia zaliczono wydłużenie odstępu QT (8%), natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia zwiększoną aktywność ALAT (24%) oraz zwiększoną aktywność AspAT (12%).

W obserwacyjnym badaniu jednoramiennym *Bendaly 2017* zaburzenia żołądka i jelit odnotowano u 22% chorych stosujących CER. Częstość ta jest mniejsza niż odnotowana w badaniach eksperymentalnych włączonych do analizy.

W retrospektywnym, jednoramiennym badaniu *Metro 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych wśród chorych stosujących CER. Większość działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Wśród działań o 3. i 4. stopniu nasilenia najczęściej występował wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej.

W retrospektywnym, jednoramiennym badaniu *Cadranel 2018* u 4% chorych odnotowano zgon z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane ogółem obserwowano u około 57%, a działania niepożądane o ciężkim nasileniu u około 36%. Spośród zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu wystąpiły u około 51% chorych, a zdarzenia niepożądane ogółem u około 66%. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem, które wymagały redukcji dawki lub przerwy w leczeniu odnotowano u około 32%, a u około 6% chorych doprowadziły one do całkowitego przerwania terapii CER.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Do rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem certynibu zalicza się:

- ⊗ uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność);
- ⊗ zmiany w elektrycznej aktywności serca (wydłużenie odstępu QT);
- ⊗ zapalenia płuc (śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie pęcherzyków płucnych);
- ⊗ wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia);
- ⊗ nudności, wymioty i biegunka (toksyczność w obrębie układu pokarmowego);
- ⊗ spowolnienie akcji serca (bradykardia).;
- ⊗ zapalenie trzustki.

W publikacji *EMA 2017* podano informację, że w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, **korzyści związane ze stosowaniem certynibu przewyższają ryzyko, a stosunek korzyści do ryzyka należy ocenić jako korzystny.**

Wnioski

Analiza skuteczności certynibu w porównaniu z docetakselem i pemetreksedem wykazała znamienne przewagę certynibu dla kluczowych efektów zdrowotnych (z wyjątkiem czasu przeżycia całkowitego). Wyniki badań jednoramiennych (eksperymentalnych oraz obserwacyjnych) potwierdziły wyniki z badania randomizowanego, przy czym mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniach obserwacyjnych może być dłuższa niż w przypadku badań eksperymentalnych. Można zatem przypuszczać, że czas przeżycia całkowitego w czasie leczenia certynibem w praktyce klinicznej będzie korzystniejszy niż wykazany w badaniach eksperymentalnych. Analiza profilu bezpieczeństwa certynibu wykazała, że najczęściej występującymi zdarzeniami były duszność (w tym ciężka), zmniejszenie łaknienia, ból głowy, kaszel, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, zapalenie nosogardzieli, biegunka, ból brzucha i nadbrzusza, wymioty, nudności (w tym ciężkie), zaparcia, wysypka, ból pleców i stawów, astenia, gorączka, zmęczenie, wydłużenie odcinka QT, zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność ALAT, AspAT, GGT, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz zwiększone stężenie kreatyniny we krwi. Z kolei podczas stosowania chemioterapii najczęściej raportowano neutropenię, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunkę, nudności, zaparcia, łysienie, wysypkę, astenię, gorączkę i zmęczenie.

Można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa certynibu względem docetakselu i pemetreksedu jest porównywalny. Wymienione zaburzenia są znane, stosunkowo łatwo poddają się leczeniu oraz są wymienione w specjalnych ostrzeżeniach dotyczących leku. Stosunek korzyści do ryzyka certynibu uznaje się za korzystny – w analizowanej populacji chorych korzyści związane ze stosowaniem certynibu przewyższają ryzyko.

WNIOSKI

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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministerstwa Zdrowia (MZ) 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*) [25] celem analizy klinicznej dla leku Zykadia[®] (certynib, CER) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ALK¹⁹-dodatniego (ALK+) zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotyribem (KRYZ) 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;

¹⁹ ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego

- ⊗ 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 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 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 ds. 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* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [17], 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 certynibu 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 leków²⁰ (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 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.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

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

²⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzania wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

ograniczano zapytaniem dotyczącym typu publikacji, aby mogła posłużyć zarówno w I, jak i w II etapie przeglądu.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładek dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL²¹). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

W celu ograniczenia liczby trafień, a tym samym zwiększenia swoistości strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), ab (ang. *abstract* – streszczenie), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe), a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa). W bazach Medline oraz

The Cochrane Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno przeglądy systematyczne, jak i badania pierwotne.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH²²) 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 metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

²¹ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

²² system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

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 systematyczne²³ z metaanalizami lub bez metaanaliz) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca wcześniej leczeni kryzotyribem	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 ²⁴ Zykadia®) ²⁵ .	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz)	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

²³ przeglądy spełniające kryteria Cook [6]. 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

²⁴ ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

²⁵W aktualizacji ChPL Zykadia® opublikowanej 2018 roku [4], 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
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski, abstrakty konferencyjne.

3.3.3. Badania włączone

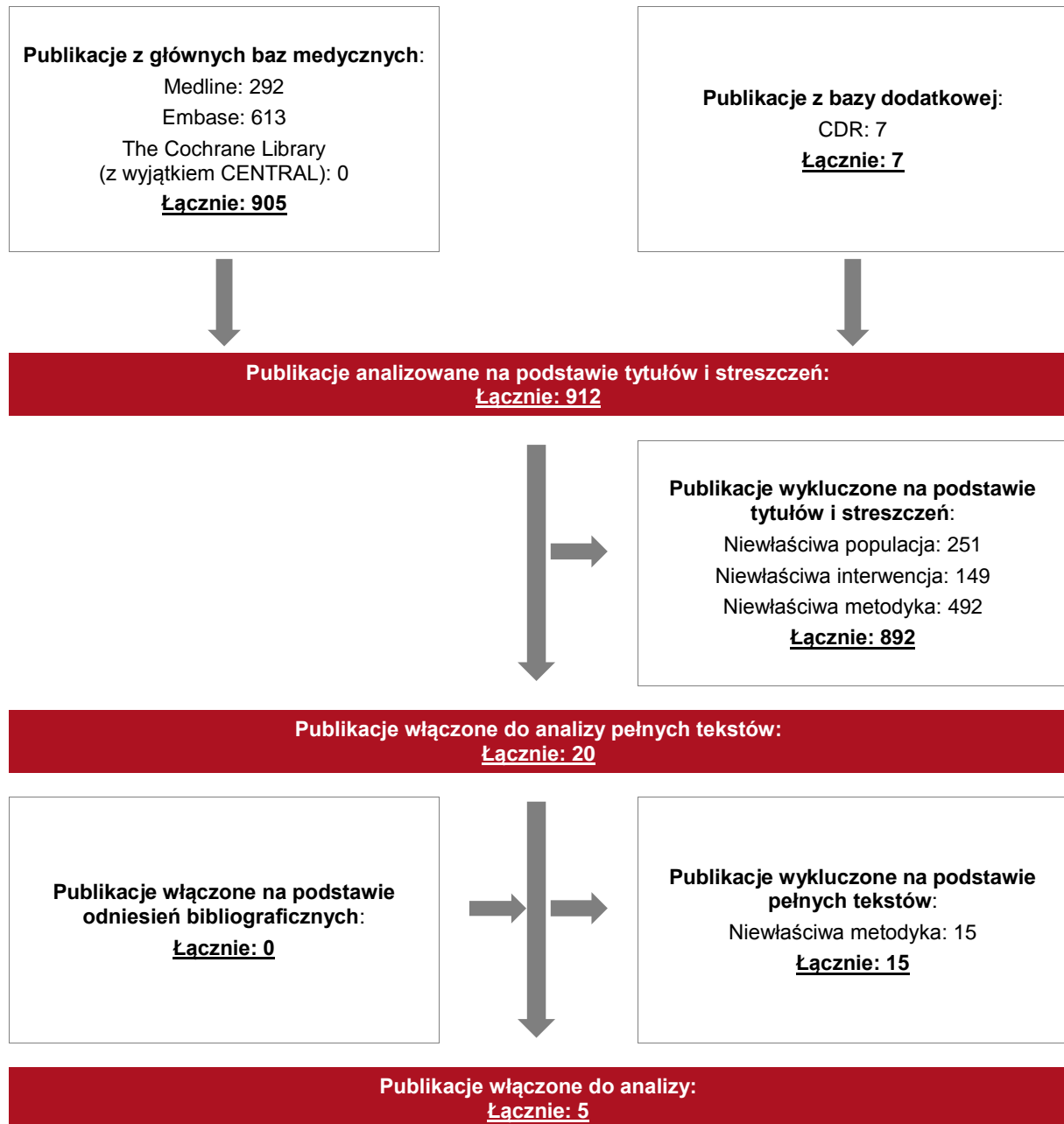
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 905 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

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

Odnaleziono 5 publikacji spełniających kryterium populacji, interwencji i metodyki podane w rozdziale 3.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączono przeglądy systematyczne *Costa 2018* [31], *Liu 2018* [32], *Pellegrino 2018* [33], *Drizou 2017* [30] oraz *Zhu 2017* [34]. Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu, gdyż odnalezione przeglądy mogą nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji (w przeglądach włączonych do analizy przeszukiwanie baz zakończono w 2017 roku). W związku z tym przeprowadzono kolejny etap przeszukiwania mający na celu odnalezienie badań pierwotnych.

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

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.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla certynibu w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do interwencji badanej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami, badań randomizowanych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wybranymi komparatorami lub badań jednoramiennych dla certynibu umożliwiających w dalszej kolejności wykonanie zestawienia badań jednoramiennych porównujących ocenianą interwencję i komparatory.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych 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, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca wcześniej leczeni kryzotynibem 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> ®) ²⁶ . Komentarz: włączano publikacje, w których wyniki przedstawiono dla co najmniej 50% chorych stosujących	Niezgodna z kryteriami włączenia.

²⁶W aktualizacji *ChPL Zykadia*® opublikowanej w 2018 roku [4], 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
	zalecaną dawkę.	
Komparatory	Docetaksel (DOC) Komentarz: dawkowanie dowolne (w ramach badania ankietowego eksperci nie sprecyzowali dawkowania)	Nie zgodny z założonymi
	Pemetreksed (PEM) Komentarz: dawkowanie dowolne (w ramach badania ankietowego eksperci nie sprecyzowali dawkowania)	
	Gemcytabina Komentarz: dawkowanie dowolne (w ramach badania ankietowego eksperci nie sprecyzowali dawkowania)	
	Winorelbina Komentarz: dawkowanie dowolne (w ramach badania ankietowego eksperci nie sprecyzowali dawkowania)	
	Dowolny w przypadku badań randomizowanych umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego z wybranymi komparatorami lub w których oceniano certynib w porównaniu z interwencją niestanowiącą komparatora Komentarz: Jeśli konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. w przypadku nieodnalezienia żadnego badania bezpośredniego 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"> ⊗ jakość życia; ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. Komentarz: dla punktów końcowych w skuteczności uwzględniano dane dla wszystkich podgrup, natomiast dla profilu bezpieczeństwa uwzględniano dane wyłącznie dla podgrup najbardziej zbliżonych do populacji, która będzie otrzymywała leczenie w warunkach polskich.	Nie zgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe; 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 skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁷)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne do badań, które zostały opublikowane w pełnym tekście, o ile przedstawiały nowe bądź bardziej aktualne dane, abstrakty konferencyjne do badań randomizowanych porównujących	

²⁷ w tym etapie nie włączano badań jednoramiennych dla komparatorów

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	certynib bezpośrednio z komparatorem	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ OS (ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego); ⊗ PFS (ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby); ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny 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 i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i 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 46 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 445 publikacji;

- ⊗ stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 26 publikacji.

Włączono następujące badania eksperymentalne:

- ⊗ randomizowane badanie *ASCEND-5* (publikacja *Shaw 2017* [55], dokument *EMA 2017* [41]) porównujące certynib i schematy chemioterapii (docetaksel i pemetreksed) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ jednoramienne badanie *ASCEND-1* (10 publikacji: *Kim 2016* [47] wraz z erratą [36], *Shaw 2014* [54], *EMA 2015* [42] oraz abstrakty konferencyjne: *Felip 2016* [43], *Kim 2014* wraz ze slajdami [48], *Shaw 2014a* [52], *Tan 2014* wraz z posterem [56] oraz włączone z referencji poster *Felip 2014* [44] i *Shaw 2014b* [53]) – ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ jednoramienne badanie *ASCEND-2* (7 publikacji: *Hida 2017* [46], *Crino 2016* [39], *EMA 2015* [42] oraz abstrakty konferencyjne: *Crino 2015* [40], *Felip 2016* [43], *Mok 2015* wraz z posterem [50] oraz *Park 2015* [51])²⁸ – ocena skuteczności i bezpieczeństwa.

Ponadto włączono 5 jednoramiennych badań retrospektywnych dla badanej interwencji:

- ⊗ badanie *Cadranel 2018* [37] – ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ retrospektywne badanie *Bendaly 2017* [35] – ocena skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ badanie *Chiari 2015* [38] – ocena skuteczności;
- ⊗ badanie *Gainor 2015* [45] – ocena skuteczności;
- ⊗ badanie *Metro 2017* [49] – ocena skuteczności i bezpieczeństwa.

Ponadto odnaleziono 4 dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

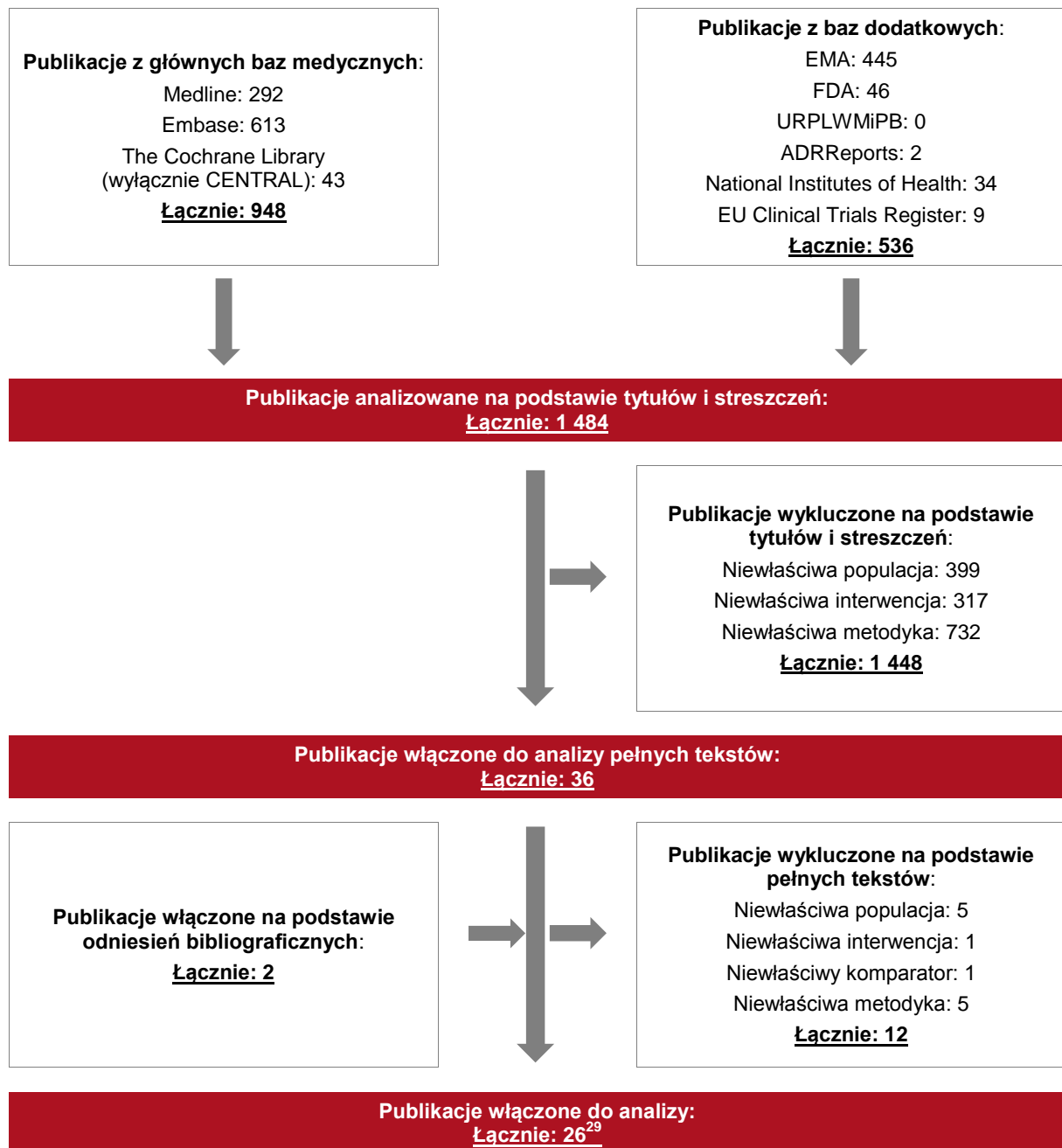
²⁸ publikacje *EMA 2015* oraz *Felip 2016* liczone są pojedynczo, ponieważ dotyczą jednocześnie badania *ASCEND-1* oraz *ASCEND-2*

-
- ⊕ 2 publikacje EMA, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Zykadia[®]* [57] oraz plan zarządzania ryzykiem związanym z leczeniem certynibem [59];
 - ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [60];
 - ⊕ 1 publikację FDA [58].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 8 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 5 badań w fazie rekrutacji chorych, 2 badania trwające w fazie po zakończonej rekrutacji chorych oraz jedno badanie stanowiące rozszerzony dostęp do leczenia (obecnie w toku). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

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



²⁹ publikację EMA 2015 oraz Felip 2016 liczone są tylko raz, ale dotyczą one jednocześnie badania ASCEND-1 oraz ASCEND-2

3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w etapie II (szczegółowy opis zamieszczono w podrozdziale 3.4) w populacji docelowej zidentyfikowano badania jednoramienne dla certynibu oraz badanie randomizowane *ASCEND-5*, w którym certynib porównywano z chemioterapią, tj. docetakselem oraz pemetreksedem. Ponieważ odnaleziono publikację, w której w bezpośredni sposób porównano certynib z dwoma wybranymi komparatorami – 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.

Jedynie w charakterze analizy dodatkowej w raporcie przeprowadzono kolejny etap przeglądu systematycznego dla komparatorów, dla których nie odnaleziono porównania, tj. winorelbiny i gemcytabiny. W III etapie przeglądu podjęto próbę odnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego na podstawie badań randomizowanych oceniających gemcytabinę lub winorelbinę w porównaniu z pemetreksedem i docetakselem (lub wyłącznie z docetakselem, gdyż większość chorych stosowała docetaksel w badaniu *ASCEND-5*). Podjęto także próbę odnalezienia badań umożliwiających wykonanie zestawienia badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion) dla winorelbiny i gemcytabiny.

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (niedrobnokomórkowy rak płuca wcześniej leczony kryzotynibem) oraz interwencji badanej (gemcytabina, winorelbina). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje pokategoryzowane pod względem metodyki. W strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów

internetowych. Z bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, ab, kw (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt). W bazach Medline oraz

The Cochrane Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania. Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania obserwacyjne, jak i eksperymentalne, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia badań jednoramiennych albo pojedynczych ramion oceniających komparatory do porównania z certynibem.

Nie przeszukiwano baz dodatkowych w celu wykonania uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ani rejestrów badań klinicznych, gdyż szczegółowa ocena komparatorów nie była celem niniejszej analizy (leki te mają znany profil bezpieczeństwa), przy czym w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [17] przedstawiono krótkie podsumowanie częstości występowania działań niepożądanych dla poszczególnych komparatorów.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2.

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. Kryteria zostały przedstawione w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca wcześniej leczeni kryzotynibem 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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Gemcytabina Komentarz: dawkowanie dowolne (w ramach badania ankietowego eksperci nie sprecyzowali dawkowania)	Niezgodna z kryteriami włączenia.
	Winorelbina Komentarz: dawkowanie dowolne (w ramach badania ankietowego eksperci nie sprecyzowali dawkowania)	
Komparatory	Docetaksel lub docetaksel i pemetreksed w przypadku badań randomizowanych (do porównania pośredniego na podstawie badań randomizowanych) – dawkowanie analogiczne jak w badaniu <i>ASCEND-5</i> .	Niezgodny z założonymi
	Dowolny w przypadku badań dwuramiennych (do zestawienia pojedynczych ramion).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych brak komparatora	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. W przypadku porównania pośredniego punkty zbieżne z punktami końcowymi w badaniu <i>ASCEND-5</i> .	Niegodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Badania jednoramienne	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne	Publikacje w językach innych niż polski i angielski
Publikacje w językach: polskim i angielskim		

3.5.3. Badania włączone

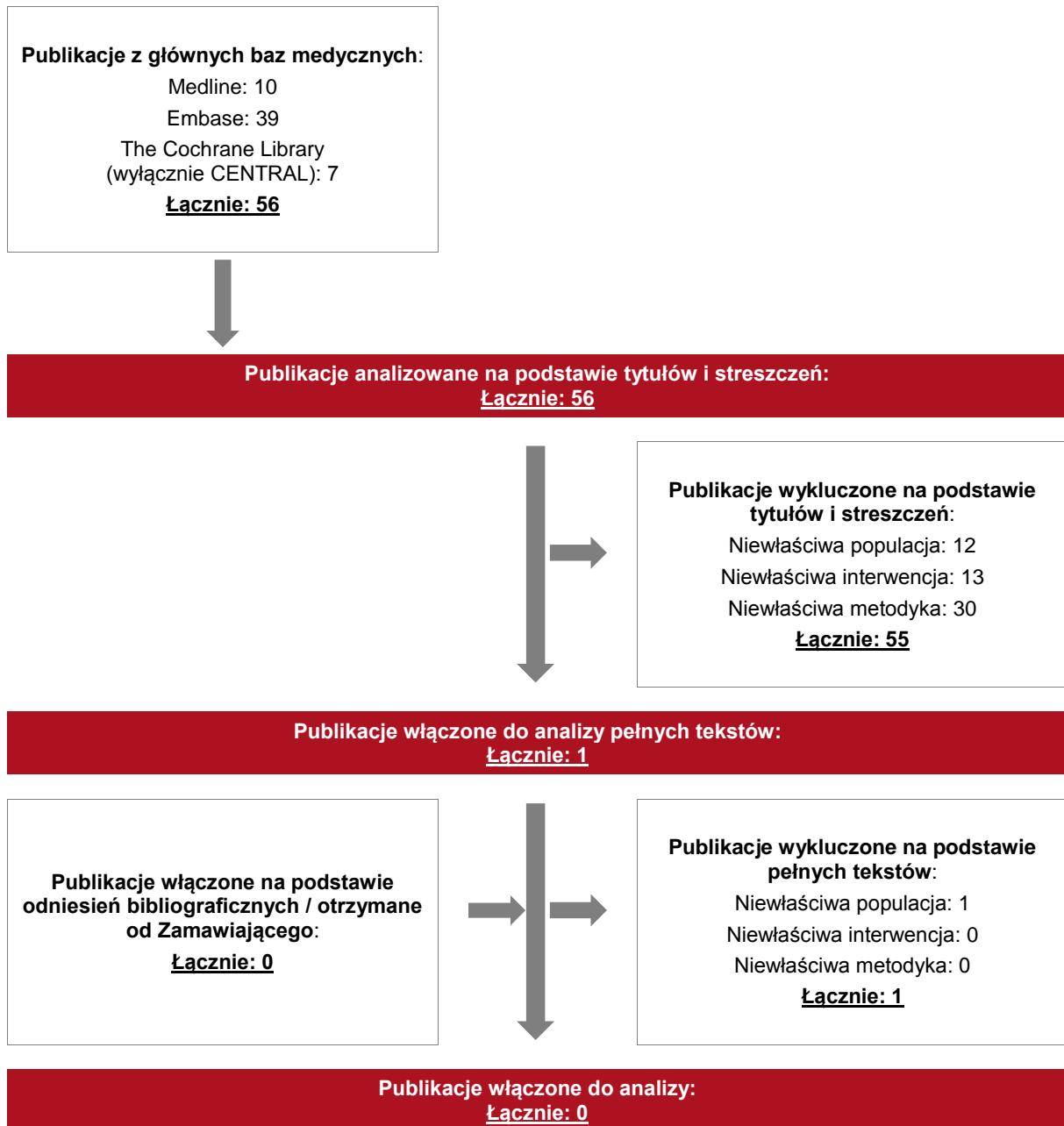
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 56 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji. W związku z tym przeprowadzenie analizy porównującej certynib

z wybranymi komparatorami było możliwe tylko na podstawie badania *ASCEND-5*, jedynie dla docetakselu i pemetreksedu.

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. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

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



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [6]. 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) [27]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów i skali (Tabela 216, Tabela 217).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [14], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [24]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skal (Tabela 218 i Tabela 219).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [12]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 221).

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) [10]. Wzór skali przedstawiono w załączniku 7.8.

3.7. Włączone badania wtórne

Do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych – *Costa 2018*, *Liu 2018*, *Pellegrino 2018*, *Zhu 2017* i *Drizou 2017*, które spełniały kryterium populacji i interwencji określone w protokole do niniejszej analizy. Przeglądy *Costa 2018*, *Liu 2018*, *Zhu 2017* uzyskały 5 na 5 możliwych do przyznania punktów wg kryteriów Cook, natomiast zarówno w przeglądzie *Pellegrino 2018*, jak i *Drizou 2017* jeden punkt odjęto za brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, więc przeglądy te spełniają 4 na 5 możliwych kryteriów.

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.

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*.

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 kryzotylinę częściej może rozwijać się toksyczność w obrębie płuc (biorąc pod uwagę bezwzględne częstości występowania zdarzeń niepożądanych). Niemniej jednak, kryzotylinę 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 kryzotylinę, alektynib i brigatinib. Stopień nasilenia odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie wydaje się różnić między rozpatrywanymi inhibitorami.

Autorzy przeglądu systematycznego *Zhu 2017* podkreślają potrzebę przeprowadzenia dalszych badań (szczególnie RCT) w celu zweryfikowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badanej grupie leków. Z analiz przez nich przeprowadzonych wynika, że inhibitory kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego są terapiami bezpiecznymi w leczeniu NDRP, jednak każdy z analizowanych leków (certynib, kryzotylinę i alektynib) zwiększał częstość występowania różnych zdarzeń niepożądanych.

Z kolei w przeglądzie systematycznym *Drizou 2017* wykazano, że podczas stosowania kryzotyliny już w pierwszym roku terapii pojawia się oporność na ten lek. Odnotowano także, że podczas leczenia kryzotylinem chorzy uzyskiwali słabą odpowiedź na leczenie w obszarze OUN, a w tym miejscu obserwuje się najczęstsze przerzuty u chorych na NDRP. Leki kolejnej generacji takie jak certynib czy alektynib nie są już związane z tak szybkim wykształcaniem oporności.

W załączniku przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych opracowań (Rozdział 7.4) oraz szczegóły oceny w skali AMSTAR 2 (Rozdział 7.5).

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane *ASCEND-5*, w którym porównano certynib w dawce 750 mg/dobę ze schematami chemioterapii (w grupie kontrolnej stosowano pemetreksed w dawce 500 mg/m² lub docetaksel w dawce 75 mg/m², przy czym 63% chorych stosowało docetaksel). W grupie kontrolnej po progresji choroby mieli możliwość rozpoczęcia leczenia certynibem. Fakt ten może mieć wpływ na medianę czasu przeżycia całkowitego w tej grupie (75 chorych poddało się leczeniu certynibem po progresji w czasie chemioterapii). W grupie badanej chorzy po progresji mogli kontynuować terapię

certynibem. Badanie to nie było zaślepienie, a podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak zaślepienia, a tym samym jego opisu). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 16,5 miesiąca. Do badania kwalifikowano dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem. Grupy badana i kontrolna były stosunkowo liczne (odpowiednio 115 i 116 chorych).

Ponadto do analizy włączono dwa jednoramienne badania eksperymentalne (*ASCEND-1* i *ASCEND-2*), zaklasyfikowane do kategorii IID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W skali NICE obu badaniom przyznano 7 na 8 możliwych punktów (w obu przypadkach punkt odjęto za brak informacji o włączaniu chorych kolejno). Mediana okresu obserwacji (OBS) w obu badaniach wynosiła maksymalnie 11,3 miesiąca. Do obu badań włączano chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, przy czym w przypadku badania *ASCEND-1* kwalifikowano chorych niezależnie od wcześniejszego leczenia kryzotynibem, natomiast w przypadku badania *ASCEND-2* wcześniejsza terapia kryzotynibem była obowiązkowym kryterium włączenia. W badaniu *ASCEND-1* uczestniczyło maksymalnie 255 chorych (w zależności od fazy badania), a w badaniu *ASCEND-2* uczestniczyło 140 chorych. W obu badaniach stosowano certynib w dawce 750 mg/dobę (w *ASCEND-1* prowadzono również fazę zwiększania dawki, w czasie której najniższą dawką było 50 mg/dobę).

Dodatkowo włączono 5 jednoramiennych badań retrospektywnych (*Cadranel 2018*, *Bendaly 2017*, *Metro 2017*, *Chiari 2015* oraz *Gainor 2015*), zaklasyfikowane do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W skali NICE badania te oceniono na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów (po jednym punkcie odjęto za brak informacji o włączaniu chorych kolejno). W badaniu *Chiari 2015* uczestniczyło 22 chorych, natomiast w badaniu *Bendaly 2017* 58 chorych, w *Gainor 2015* 73 chorych, a w badaniu *Metro 2017* 70 chorych. Najliczniejszą grupę włączono do badania *Cadranel 2018*, tj. 242 chorych, z czego ostatecznie leczonych certynibem było 193 chorych. W badaniu *Chiari 2015* najprawdopodobniej uczestniczyli chorzy, którym CER podawano w dawce 750 mg/dobę (wynioskowano na podstawie informacji o udziale chorych w badaniach klinicznych, w których taka dawka była stosowana), z kolei w badaniach *Cadranel 2018* oraz *Gainor 2015* podano dokładną informację, że chorzy stosowali CER w dawce 750 mg/dobę. W badaniu *Chiari 2015* 4 chorych (18,2%) stosowało alektynib. Natomiast w badaniu

Bendaly 2017 ponad 70% chorych stosowało CER w dawce 750 mg i 10,3% chorych stosowało CER w dawce 450 mg. Pozostali chorzy otrzymywali CER w dawce 600 mg. W badaniu *Metro 2017* zdecydowana większość chorych (N=65, 93%) otrzymała dawkę początkową CER wynoszącą 750 mg/dobę.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 1.1).

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>ASCEND-5</i>	RCT ³⁰ , otwarte, IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 mies.	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczeni wcześniej kryzotyribem	Grupa badana: N=115 Grupa kontrolna: N=116	CER doustnie 750 mg/dobę w 21-dniowych cyklach	PEM w dawce 500mg/m ² pc. (powierzchni ciała) lub DOC w dawce 75 mg/m ² pc., w 21-dniowych cyklach
<i>ASCEND-1</i>	Eksperymentalne, 1R ³¹ ; IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 7/8	W zależności od publikacji oraz analizowanej populacji mediana okresu obserwacji wynosiła od 4,5 do 11,3 mies.	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczeni i nieleczeni wcześniej kryzotyribem	Grupa badana: maks. do 255 chorych, w zależności od publikacji oraz analizowanej populacji	Faza zwiększania dawki: CER doustnie w dawce 750 mg/dobę w cyklach 21-dniowych (dawka początkowa 50 mg). Faza przedłużona: CER w dawce 750 mg/dobę w cyklach 21-dniowych ³² .	n/d
<i>ASCEND-2</i>	Eksperymentalne, 1R; IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 7/8	W zależności od publikacji oraz analizowanej populacji mediana okresu obserwacji wynosiła od 11,2 do 11,3 mies.	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczeni wcześniej kryzotyribem	N=140	CER w dawce 750 mg/dobę w 28-dniowych cyklach	n/d
<i>Cadranel</i>	Retrospektywne,	NICE: 7/8	Mediana czasu	Dorośli chorzy na	N=242	CER w dawce 750 mg/dobę	n/d

³⁰ ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

³¹ badanie jednoramienne

³² w badaniu chorzy mogli stosować CER także w innych dawkach niż 750 mg. Większość chorych otrzymała jednak dawkę 750 mg. U żadnego chorego nie podawano dawki 450 mg (pozostałe stosowane dawki wynosiły 50-300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 i 700 mg)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
2018	1R; IVC; Podejście do testowanej hipotezy: n/d		leczenia wynosiła 3,9 mies. (dla N=182) oraz 5,5 mies. dla chorych, których obserwowano co najmniej 12 mies. (N=71).	ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczeni wcześniej kryzotyribem	(leczenie certynibem otrzymało 193 chorych)		
Bendaly 2017	Retrospektywne, 1R; IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 7/8	Dla populacji ogółem – mediana: 3,8 mies. (IQR: 1,8; 9,5); dla podgrupy uwzględnionej w analizie, czyli przyjmującej CER w dawce 750 mg/dobę – mediana 3,0 mies. (IQR: 1,8; 6,8)	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczeni wcześniej kryzotyribem	N=58 (w tym 41 chorych przyjmujących CER w dawce 750 mg/dobę oraz 6 chorych stosujących CER w dawce 450 mg)	CER w dawce 450, 600 lub 750 mg/dobę	n/d
Metro 2017	Retrospektywne, 1R; IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 7/8	Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,4 miesiąca	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczeni wcześniej inhibitorem ALK ³³	N=70	CER większość chorych (n=65, 93%) otrzymało dawkę początkową CER 750 mg/dobę ³⁴	n/d
Chiari 2015	Retrospektywne, 1R; IVC Podejście do testowanej	NICE: 7/8	Mediana okresu obserwacji wynosiła 14 mies.	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczeni wcześniej	N=22	Można wnioskować na podstawie badań klinicznych, w których uczestniczyli analizowani chorzy, że CER podawano w dawce 750 mg/dobę (prawdopodobnie taką	n/d

³³ wcześniejsze leczenie kryzotyribem w ramach ostatnio stosownego schematu leczenia zastosowano u 48 (68,6%) chorych

³⁴ Dodatkowo CER w dawce 600 mg/dobę u 2 chorych i 450 mg/dobę u 3 chorych

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	hipotezy: n/d			kryzotynibem		samą dawkę stosowali chorzy leczeni w ramach „compassionate use”. 4 chorych (18,2%) stosowało alektynib.	
<i>Gainor 2015</i>	Retrospektywne, 1R; IVC Podejście do testowanej hipotezy: n/d	NICE: 6/8	Mediana okresu obserwacji wynosiła 52,3 miesiąca dla całego leczenia sekwencyjnego	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, leczeni i nieleczeni wcześniej kryzotynibem	N=73	CER większość chorych (n=56, 76,7%) otrzymało dawkę początkową CER 750 mg/dobę ³⁵	n/d

³⁵ Brak szczegółowych danych na temat pozostałych dawek CER stosowanych w badaniu

3.8.2. Punkty końcowe

W analizie uwzględniano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, które były oceniane w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej (populacja docelowa musiała stanowić co najmniej 50% ocenianej grupy; podobnie w przypadku dawkowania – dawkę CER 750 mg/dobę musiało stosować co najmniej 50% chorych). Jeśli ten sam punkt końcowy oceniany był w dwóch populacjach, uwzględniano jedynie wynik dla chorych, którzy najlepiej odpowiadali populacji docelowej.

We włączonych publikacjach dla badań jednoramiennych podawano wyniki dla różnych dat odcięcia danych – przyjęto więc założenie, że wyniki uwzględniane będą jedynie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (wyjątek stanowiło badanie *ASCEND-1*, w którym po dacie odcięcia danych 02.08.2013 r. dołączono nowych chorych do grupy leczonej w dawce 750 mg/dobę – uwzględniano zatem wyniki z datą odcięcia 02.08.2013, a kolejne wyniki jedynie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji).

Jako bazowe traktowano publikacje pełnotekstowe, w dalszej kolejności publikacje *EMA 2017* i *EMA 2015*, a jako najmniej wiarygodne abstrakty konferencyjne – w takiej kolejności przedstawiano wszystkie wyniki w analizie. W przypadku rozbieżności stosowano opisaną powyżej hierarchię.

W publikacjach *EMA 2015* i *EMA 2017* przedstawiono także dane zbiorcze dotyczące bezpieczeństwa dla kilku badań łącznie – danych tych nie uwzględniano w analizie, ponieważ wykorzystano wyniki przedstawione osobno dla każdego z badań odpowiadających kryteriom włączenia.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej (IS) dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach ani uwzględniany w analizie.

W badaniach oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ przeżycie całkowite;
- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby;

- ⊗ odpowiedź na leczenie (w tym: DC, ang. *disease control* – kontrola choroby, ORR, ang. *overall response rate* – całkowity odsetek odpowiedzi; CR, ang. *complete response* – odpowiedź całkowita; PR, ang. *partial response* – odpowiedź częściowa, SD, ang. *stable disease* – stabilizacja choroby; PR, ang. *progressive disease* – progresja choroby);
- ⊗ pierwsza terapia przeciwnowotworowa po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania klinicznego;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT³⁶ 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 [15, 16]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia 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.

W badaniu *ASCEND-5* jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji. W badaniu *ASCEND-1* pierwszorzędowym punktem końcowym było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki, natomiast w badaniu *ASCEND-1* całkowity odsetek odpowiedzi. W pozostałych badaniach nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 4) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 5).

³⁶ 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

Tabela 4.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy*	ASCEND-5	ASCEND-1	ASCEND-2	Cadranel 2018	Bendaly 2017	Metro 2017	Chiari 2015	Gainor 2015
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza LCSS ³⁷	Oceniano w czasie 16,5 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11,3 i 11,2 mies. (w tym w podgrupach)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ ³⁸ -LC13			Nie oceniano					
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC ³⁹ -QLQ-C30			Oceniano w czasie 11,3 mies.					
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L ⁴⁰			Nie oceniano					
Czas przeżycia całkowitego	Oceniano w czasie 16,5 mies.	Oceniano w czasie 10,2 mies.	Oceniano w czasie 11,3 mies.	Nie oceniano/dane niedojrzałe	Oceniano w czasie 3,8 mies.	Oceniano w czasie 7,4 mies.	Oceniano w czasie 14 mies.	Nie oceniano
3, 6, 9, 15, 18, 21, 24, 27 i 30-miesięczny czas przeżycia całkowitego	Oceniano w czasie 16,5 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

³⁷ ang. *Lung Cancer Symptom Scale* – skala objawów raka płuca

³⁸ ang. *quality of life questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia

³⁹ ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

⁴⁰ ang. *EuroQoL- 5 Dimension- 5 Level* – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia

Punkt końcowy*	ASCEND-5	ASCEND-1	ASCEND-2	Cadranel 2018	Bendaly 2017	Metro 2017	Chiari 2015	Gainor 2015
12-miesięczny czas przeżycia całkowitego	Oceniano w czasie 16,5 mies.	Oceniano w czasie 10,2 mies.	Oceniano w czasie 11,3 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7,4 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	Oceniano w czasie 16,5 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 4,5, 9,5 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 11,3 mies. (w tym w podgrupach)	Nie oceniano /nieodostępny	Oceniano w czasie 3,8 mies.	Oceniano w czasie 7,4 mies.	Oceniano w czasie 14 mies.	Oceniano w czasie 53,2 mies. (okres obserwacji dla całego leczenia sekwencyjnego) (w tym w podgrupach)
3-miesięczny czas przeżycia wolnego od progresji choroby	Oceniano w czasie 16,5 mies.. Dodatkowo oceniano także 9, 15, 21 i 24 - miesięczny czas przeżycia wolnego od progresji choroby	Oceniano w czasie 4,5 mies. (w tym w podgrupach)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
6-miesięczny czas przeżycia wolnego od progresji choroby		Oceniano w czasie 4,5, 9,8 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 11,3 mies.			Oceniano w czasie 7,4 mies.		
12-miesięczny czas przeżycia wolnego od progresji choroby		Oceniano w czasie 4,5, 9,8 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 11,3 mies.			Oceniano w czasie 7,4 mies.		
18-miesięczny czas przeżycia wolnego od progresji choroby		Oceniano w czasie 4,5 mies. (w tym w podgrupach)	Nie oceniano			Nie oceniano		
12-miesięczny PFS w zakresie przerzutów do mózgu		Nie oceniano	Oceniano w czasie 9,8 mies.					

Punkt końcowy*		ASCEND-5	ASCEND-1	ASCEND-2	Cadranel 2018	Bendaly 2017	Metro 2017	Chiari 2015	Gainor 2015	
Odpowiedź na leczenie	Kontrola choroby/korzyść kliniczna	Oceniano w czasie 16,5 mies.	Oceniano w czasie 9,8 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 11,2 i 11,3 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 3,9 mies. dla wszystkich chorych oraz w podgrupach w czasie od 2,3 mies.-7,6 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7,4 mies.	Oceniano w czasie 14 mies.	Nie oceniano	
	Całkowity odsetek odpowiedzi		Oceniano w czasie 4,5, 9,5, 9,8 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)			Oceniano w czasie 7,4 mies.	Oceniano w czasie 3 mies.	Oceniano w czasie 7,4 mies.		Oceniano w czasie 14 mies.
	Odpowiedź całkowita									
	Częściowa odpowiedź na leczenie									
	Stabilizacja choroby									
	Progresja choroby									
	Odpowiedź nieznana									
	Brak oceny odpowiedzi		Nie oceniano			Oceniano w podgrupach w czasie od 2,3 mies.-7,6 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano		Nie oceniano
	Brak odpowiedzi całkowitej/Brak progresji choroby									

Punkt końcowy*		ASCEND-5	ASCEND-1	ASCEND-2	Cadranel 2018	Bendaly 2017	Metro 2017	Chiari 2015	Gainor 2015
	Kontrola choroby w zakresie przerzutów do mózgu								
	Całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu								
	Odpowiedź całkowita na leczenie w zakresie przerzutów do mózgu			Oceniano w czasie 11,2 mies. (w tym w podgrupach)					
	Częściowa odpowiedź na leczenie w zakresie przerzutów do mózgu		Oceniano w czasie 9,8 mies. (w tym w podgrupach)						
	Stabilizacja choroby w zakresie przerzutów do mózgu								
	Progresja choroby w zakresie przerzutów do mózgu			Oceniano w czasie 11,2 mies.					

Punkt końcowy*		ASCEND-5	ASCEND-1	ASCEND-2	Cadranel 2018	Bendaly 2017	Metro 2017	Chiari 2015	Gainor 2015				
	Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu												
	Redukcja wielkości guza u chorych z mierzalną zmianą na początku badania (ocena badacza)	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11,3 mies.									
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		Oceniano w czasie 16,5 mies.	Oceniano w czasie 4,5, 9,8 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 11,2 i 11,3 mies. (w tym w podgrupach)	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7,4 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano				
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w zakresie przerzutów mózgu w badaniu RM (rezonans magnetyczny)			Oceniano w czasie 9,8 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 11,2 mies.			Oceniano w czasie 7,4 mies.						
6-miesięczna odpowiedź na leczenie		Nie oceniano	Oceniano w czasie 4,5, mies. (w tym w podgrupach)	Nie oceniano			Nie oceniano			Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
12-miesięczna odpowiedź na leczenie			Oceniano w czasie 4,5, 9,8 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)										

Punkt końcowy*	ASCEND-5	ASCEND-1	ASCEND-2	Cadranel 2018	Bendaly 2017	Metro 2017	Chiari 2015	Gainor 2015
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Oceniano w czasie 16,5 mies.	Oceniano w czasie 9,8 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano w czasie 11,3 mies.	Nie oceniano		Nie oceniano		
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Nie oceniano	Oceniano w czasie 9,8 mies. (w tym w podgrupach)	Nie oceniano	Nie oceniano		Nie oceniano		
Pierwsza terapia przeciwnowotworowa po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania	Oceniano w czasie 16,5 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Bezpieczeństwo								
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 16,5 mies.	Oceniano w czasie 4,5, 7, 9,5, 9,8 i 10,2 mies. (w tym w podgrupach)	Oceniano dla mediany czasu leczenia 28,1 tyg. oraz w czasie 11,2 i 11,3 mies. (w tym w podgrupach)	3,9 mies. + co najmniej 28 dni od podania ostatniej dawki	Oceniano w czasie 3 mies.	Oceniano w czasie 7,4 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano

*jeśli nie wskazano inaczej okres leczenia podany jako mediana

Tabela 5.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań ASCEND-5, ASCEND-1, ASCEND-2, Cadranel 2018, Bendaly 2017, Metro 2017, Chiari 2015 oraz Gainor 2015

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena jakości życia				
Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30	ASCEND-5	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life C30</i>) stanowi zwalidowaną skalę oceny jakości życia, składający się z 30 pytań odnoszących się do obszarów związanych z oceną funkcjonowania chorego, występowania objawów oraz ogólnej oceny zdrowia i jakości życia. Ocenie podlega 5 domen: funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne, poznawcze oraz funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy.</p> <p>W ramach poszczególnych skal można uzyskać wynik 0-100 punktów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyższy wynik w skalach funkcjonalnych świadczy o lepszej jakości życia; ⊗ wyższy wynik w skalach objawowych świadczy o gorszej jakości życia (większej liczbie objawów) [1, 26]. 	<p>Jakość życia jest uznana za punkt istotny klinicznie.</p> <p>Na podstawie analizy chorych na nowotwory, w tym również chorych na zaawansowanego raka płuca, minimalną zmianę świadczącą o istotności klinicznej według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 można przyjąć na poziomie poniżej 83 punktów (funkcjonowanie fizyczne) lub poniżej 70 punktów (funkcjonowanie emocjonalne), natomiast w odniesieniu do zmęczenia – powyżej 39 punktów, a w odniesieniu do bólu – powyżej 25 punktów [9].</p> <p>Inne opracowania wskazują także, że minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi ≥ 10 pkt [7].</p>
	ASCEND-2			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13	ASCEND-5	<p>Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13 (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Lung Cancer 13</i>) jest uzupełniającym narzędziem oceny jakości życia w populacji chorych na raka płuca. Stosuje się go razem z EORTC QLQ-C30.</p> <p>Kwestionariusz został zwalidowany w populacji chorych z różnym stanem sprawności.</p> <p>W ramach niniejszego kwestionariusza ocenia się stan chorego w 2 domenach: leczenie zdarzeń niepożądanych (w badaniu ASCEND-5 nie oceniano) oraz ocena objawów chorobowych takich jak: duszność, ból w klatce piersiowej, ból ramion/barków, inny ból, kaszel, owrzodzenie jamy ustnej, dysfagia, neuropatia obwodowa, łysienie oraz krwioplucie.</p> <p>Chory wypełnia kwestionariusz oceniając w jakim stopniu (1-4: wcale-bardzo dużo) w ciągu ostatniego tygodnia występowały u niego wymienione powyżej objawy.</p> <p>Możliwy do uzyskania wynik mieści się w zakresie od 13 do 52 punktów [28].</p>	Niższy wynik świadczy o wyższej jakości życia.	Jakość życia jest uznana za punkt istotny klinicznie. Minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi ≥ 10 pkt [7].
Kwestionariusz LCSS	ASCEND-5	<p>Wizualna skala analogowa LCSS jest to zwalidowana skala zaprojektowana w celu oceny jakości życia w kontekście występowania objawów raka płuca u chorych.</p>	Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia [13].	Jakość życia jest uznana za punkt istotny klinicznie. Zmianę o 10 mm należy uznać za istotną klinicznie [3].
	ASCEND-2	<p>Mierzy główne objawy raka płuca, ogólny niepokój towarzyszący objawom, poziom aktywności oraz ogólną jakość życia.</p> <p>Każdy z objawów mierzony jest w skali VAS od 0 do 100 mm.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Kwestionariusz EQ-5D-5L	ASCEND-5	<p>Kwestionariusz EQ-5D-5L ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. <i>EuroQol- 5 Dimension- 5 Level</i>)</p> <p>Narzędzie to składa z dwóch części. Pierwsza z nich, to pięć domen, a w każdej z nich chory wybiera tylko jedno stwierdzenie opisujące jego wrażenia w zakresie: poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywności rodzinne, zajęcia w czasie wolnym), ból / dyskomfort, niepokój / przygnębienie.</p> <p>Druga część kwestionariusza to ocena w skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa): 0 – najgorszy możliwy stan zdrowia, 100 najlepszy możliwy stan zdrowia.</p>	Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.	<p>Jakość życia jest uznana za punkt istotny klinicznie.</p> <p>W badaniu <i>Pickard 2007</i> określono, że najmniejsza istotna zmiana dla oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D u chorych na różnego rodzaju nowotwory wynosi około 0,7-0,8 (w zależności od stanu sprawności ECOG 0, 1 lub 2) [22].</p>
Ocena skuteczności				
Czas przeżycia całkowitego	ASCEND-5	Czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego tym skuteczniejsze leczenie.	<p>OS jest uznany za punkt istotny klinicznie, jednakże powinien być on oceniany w badaniach RCT [21].</p> <p>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) [18]. 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.</p>
	ASCEND-1	Czas od rozpoczęcia badania do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
	ASCEND-2	<p>Czas od podania pierwszej dawki certynibu do zgonu.</p> <p>W przypadku chorych, u których nie nastąpił zgon do momentu zakończenia badania lub których utracono z obserwacji, przyjęto dane cenzorowane.</p>		
	<i>Bendaly 2017</i>	<p>Czas do wystąpienia zgonu.</p> <p>W badaniu nie podano dokładnej definicji.</p>		
	<i>Chiari 2015</i>	<p>Czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>W przypadku chorych, u których nie nastąpił zgon do momentu zakończenia badania przyjęto dane cenzorowane (dla ostatniej wizyty chorego).</p>		
	<i>Metro 2017</i>	<p>Czas od podania pierwszej dawki certynibu do zgonu z dowolnej przyczyny. Dla chorych, u których nie odnotowano zgonu w chwili odcięcia danych OS ocenowano dla ostatniej obserwacji.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	ASCEND-5	Czas od momentu randomizacji do pierwszej udokumentowanej radiologicznie progresji choroby (z wykorzystaniem kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, tym leczenie skuteczniejsze.	Ponieważ w określeniu PFS uwzględnia się zgon chorego może on być powiązany z wynikami dla czasu przeżycia całkowitego. 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) [18]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla PFS populacji docelowej. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami.
	ASCEND-1	Czas od rozpoczęcia badania do pierwszej, udokumentowanej radiologicznie progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.		
	ASCEND-2	Czas od podania pierwszej dawki certynibu do pierwszej, udokumentowanej progresji choroby lub zgonu. W przypadku chorych, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zgon do momentu zakończenia badania lub którzy otrzymali dodatkową terapię antynowotworową bez stwierdzenia progresji choroby, przyjęto dane cenzorowane (dla ostatniej adekwatnej oceny guza przed datą odcięcia lub rozpoczęcia dodatkowej terapii). Jeśli progresję choroby lub zgon zaobserwowano po pominięciu pojedynczej oceny guza, uwzględniano do oceny PFS czas stwierdzenia progresji/zgonu. Natomiast gdy progresję lub zgon zaobserwowano po co najmniej 2 pominięciach oceny guza, dane cenzorowano dla daty wykonanej ostatniej adekwatnej oceny bez oznak progresji choroby.		
	Bendaly 2017	Czas do wystąpienia jakichkolwiek klinicznych objawów progresji choroby, takich jak wzrost wielkości zmiany nowotworowej, pojawienie się nowych zmian nowotworowych, wystąpienie progresji objawowej, stwierdzenie innego lub nieznanego typu progresji.		
	Chiari 2015	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do momentu pierwszej klinicznie lub radiograficznie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu.		
	Gainor 2015	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do pierwszej potwierdzonej klinicznie lub radiologicznie progresji choroby lub zgonu.		
	Metro 2017	Czas od podania pierwszej dawki certynibu do pierwszej, udokumentowanej progresji choroby lub zgonu.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź na leczenie	ASCEND-5	<p>Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie definiowany jako odsetek chorych z najlepszą, ogólną odpowiedzią na leczenie rozumianą jako uzyskanie CR lub PR.</p> <p>Kontrola choroby definiowana jako uzyskanie CR, PR, SD (nie CR lub nie PD).</p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie <u>w zakresie przerzutów do mózgu</u> wykonywano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Rodzaj uzyskanej odpowiedzi definiowano w analogiczny sposób jak odpowiedzi na leczenie ogółem.</p>	Im wyższa częstość odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) lub kontroli choroby tym leczenie skuteczniejsze.	Odsetek uzyskania ORR wynoszący co najmniej 30%, uznaje się za istotną klinicznie zmianę w badaniach jednoramiennych w ocenie monoterapii w chorobach nowotworowych [20].
	ASCEND-1	<p>Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie definiowany jako odsetek chorych z najlepszą, ogólną odpowiedzią na leczenie rozumianą jako uzyskanie CR lub PR.</p> <p>Kontrola choroby definiowana jako uzyskanie CR, PR lub SD.</p> <p>W badaniu ASCEND-1 podano informację, iż ocenę wykonywano ocenę całego ciała (w tym mózgu) wg kryteriów RECIST⁴¹ 1.0. Ponadto, odpowiedź musiała być potwierdzona po co najmniej 4 tygodniach po pierwszym spełnieniu kryteriów uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie <u>w zakresie przerzutów do mózgu</u> wykonywano w ramach analizy post-hoc wykonywanej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., przez 2 niezależnych neurodiagnostyków w centralnym ośrodku, na podstawie wyników RM i TK (tomografia komputerowa) mózgu u chorych z nieleczonymi lub leczonymi miejscowo stabilnymi klinicznie przerzutami do mózgu (w momencie rozpoczęcia badania). Rodzaj uzyskanej odpowiedzi definiowano w analogiczny sposób jak odpowiedzi na leczenie ogółem.</p> <p>U chorych z niemierzalnymi zmianami, stabilizacja choroby definiowana była jako niecałkowita odpowiedź lub brak progresji choroby.</p>		

⁴¹ ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>ASCEND-2</i>	<p>Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie definiowany jako odsetek chorych z najlepszą, ogólną odpowiedzią na leczenie rozumianą jako uzyskanie CR lub PR.</p> <p>Kontrola choroby definiowana jako uzyskanie CR, PR lub SD.</p> <p>W przypadku chorych, u których niemożliwe było określenie CR lub PR kwalifikowano jako chorych nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie przerzutów do mózgu wykonywano w analogiczny sposób jak odpowiedzi na leczenie ogółem.</p>		
	<i>Cadranel 2018</i>	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano jako uzyskanie w ocenie badacza za pomocą badania radiologicznego ORR (odsetek chorych z najlepszą, ogólną odpowiedzią na leczenie rozumianą jako uzyskanie CR lub PR), CR, PR, SD lub PD. Jako preferowane kryteria przyjęto RECIST 1.1.</p> <p>Potwierdzenie oceny nie było wymagane.</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano co 3 miesiące.</p>		
	<i>Bendaly 2017</i>	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST jako uzyskanie CR, PR, SD lub PD.</p>		
	<i>Metro 2017</i>	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku badanego.</p>		
	<i>Chiari 2015</i>	<p>Korzyść kliniczną definiowano jako uzyskanie ORR lub stabilizacji choroby utrzymującej się przez co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Odpowiedź na leczenie oceniano co 2 lub 3 miesiące zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p>		
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	<i>ASCEND-5</i>	<p>Czas od uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) do wystąpienia pierwszych objawów progresji choroby lub zgonu. Ocenę wykonywano także <u>w zakresie przerzutów do mózgu</u>.</p>	<p>Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym leczenie skuteczniejsze.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>
	<i>ASCEND-1</i>	<p>Czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) do pierwszej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>		
	<i>ASCEND-2</i>	<p>DOR definiowany jako czas od momentu pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do pierwszej potwierdzonej progresji choroby lub zgonu.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Metro 2017</i>	DOR definiowany jako czas od momentu pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do pierwszej potwierdzonej progresji choroby lub zgonu.		
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	<i>ASCEND-5</i>	Czas od randomizacji do pierwszej odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.).	Im krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, tym leczenie skuteczniejsze.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	<i>ASCEND-1</i>	Czas od podania pierwszej dawki certynibu do potwierdzenia pierwszej odpowiedzi na leczenie.		
	<i>ASCEND-2</i>			
Ocena profilu bezpieczeństwa				
Profil bezpieczeństwa	<p>Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje 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: niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): 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 samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5 – śmiertelny.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); umiarkowane; łagodne.</p>			
	<i>ASCEND-5</i>	W badaniu <i>ASCEND-5</i> raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgodnie z kryteriami CTCAE ⁴² . W badaniu <i>ASCEND-1</i> częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest	Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania

⁴² ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>ASCEND-1</i>	zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń o podejrzanym związku z leczeniem), zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń o podejrzanym związku z leczeniem). Oceniano wyniki tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz obrazowania mózgu. Ponowne pomiary wykonywano w odstępach 6-tygodniowych podczas leczenia zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.0).	odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa danego leku.	niepożądane [12]
	<i>ASCEND-2</i>	W badaniu <i>ASCEND-2</i> częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń o podejrzanym związku z leczeniem), zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń o podejrzanym związku z leczeniem) monitorowano podczas każdej wizyty chorego. Oceniano sprawność fizyczną, EKG (elektrokardiogram), stan sprawności oraz parametry laboratoryjne.		
	<i>Cadranel 2018</i>	Zdarzenia klasyfikowane zgodnie z kryteriami CTCAE (wersja 4.03 – badanie <i>ASCEND-2</i> oraz wersja 4.0 – badanie <i>ASCEND-1</i>) [5].		
	<i>Bendaly 2017</i>	W badaniu <i>Cadranel 2018</i> zdarzenia klasyfikowano zgodnie z kryteriami CTCAE (wersja 3.0). W badaniu <i>Bendaly 2017</i> oceniano tylko ogólnie częstość występowania zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądka i jelit. Ocena częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych stanowiła jedynie analizę eksploracyjną i nie została przedstawiona w publikacji.		
	<i>Metro 2017</i>	Profil bezpieczeństwa oceniano od czasu podania pierwszej dawki leku do przerwania leczenia. Działania niepożądane klasyfikowano zgodnie z kryteriami CTCAE (wersja 4.03).		

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania CER (w tym w porównaniu z docetakselem lub pemetreksedem) oceniono według zaleceń GRADE [10].

Jakość danych z badania ASCEND-5 (publikacja Shaw 2017, dokument EMA 2017), zgodnie z zaleceniami GRADE, oceniono jako wysoką (dane z badania randomizowanego). Należy jednak pamiętać, że dane uzyskano w metodyce otwartej badania i zostało ono zaprojektowane tak, by ocenić skuteczność i bezpieczeństwo opiniowanej technologii medycznej w odniesieniu do grupy przyjmującej DOC lub PEM. Jakość danych z badań jednoramiennych, pochodzących z publikacji pełnotekstowych (w tym z EMA), należałoby uznać za niską. Taką ocenę przyznano badaniom retrospektywnym Cadranel 2018, Metro 2017, Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, jednak w stosunku do badań ASCEND-1 oraz ASCEND-2 postanowiono podnieść tę ocenę do średniej ze względu na ich eksperymentalny charakter. Jakość danych z abstraktów konferencyjnych dotyczących eksperymentalnych badań jednoramiennych uznano za niską.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do jakości życia, czasu przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (częstość występowania zgonów oraz zdarzeń/działań niepożądanych) została określona jako krytyczna.

3.8.4. Ocena homogeniczności

W ramach analizy nie przeprowadzono metaanalizy wyników, w związku z czym nie wykonywano oceny homogeniczności.

3.8.5. Ekstrakcja danych

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

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [17] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 1.1).

3.8.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *ASCEND-5* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 221).

Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selekcji oraz związanego z raportowaniem określono jako niskie. Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, a jej kod ukryto. Ze względu na brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki niemożliwe do określenia było ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związane z oceną punktów końcowych.

Ryzyko błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji było niskie w odniesieniu do OS, a wysokie w przypadku pozostałych punktów końcowych, ponieważ w badaniu nie zastosowano zaślepienia. Ryzyko błędu związane z wykluczeniem także określono jako wysokie, ponieważ odnotowano znaczny odsetek utraty chorych z badania, w tym utrata związana była z ocenianym pierwszorzędnym punktem końcowym – PFS. Dodatkowo wysokie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono z uwagi na ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) spowodowane metodyką badania *cross-over*. Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko dotyczące efektu przeniesienia związane jest jedynie z grupą kontrolną oraz wyłącznie z medianą czasu przeżycia całkowitego, ponieważ zmiana terapii była dopuszczalna jedynie w grupie kontrolnej (chorzy po progresji mogli rozpocząć leczenie certynibem).

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędów systematycznego badania ASCEND-5 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędów	
	ASCEND-5		
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)			
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych przydzielono losowo do przyjmowania CER lub CHEM (DOC/PEM) w proporcji 1:1 za pomocą randomizacji blokowej (blok wielkości 4) i technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>Interactive Response Technology</i>). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	• Niskie ryzyko błędów	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Kod randomizacji został utajniony poprzez stworzenie dwóch odrębnych list (listy chorych, którym przypisano numery podczas fazy przesiewowej oraz listy terapii przypisanych do danego numeru).	• Niskie ryzyko błędów	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Ocena dla OS	Zaślepienie nie ma wpływu na ocenę punktu końcowego	• Niskie ryzyko błędów
	Ocena dla pozostałych punktów końcowych	Badanie otwarte.	• Wysokie ryzyko błędów

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ASCEND-5	
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)	Niezależna komisja była zaślepiona pod kątem przydzielanej oceny.	<ul style="list-style-type: none"> * Niskie ryzyko dla punktów końcowych dla których podano wyniki oceniane przez niezależną komisję * Ryzyko niemożliwe do określenia w pozostałych przypadkach
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)	<p>W grupie CER 71,3% chorych przerwało leczenie (w tym 48,7% z powodu progresji choroby).</p> <p>W grupie CHEM 92,9% chorych przerwało leczenie (w tym 72,6% z powodu progresji choroby).</p> <p>Utrata chorych ma związek z ocenianymi punktami końcowymi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	<ul style="list-style-type: none"> * Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Badanie typu <i>cross-over</i> – ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>) – ryzyko dotyczy jedynie grupy kontrolnej.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów (docetaksel i pemetreksed) porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie odpowiedzi na leczenie) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (ang. *confidence interval* – przedział 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 występowania 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*). Parametr **NNT** 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).

Do porównań parametrów ciągłych (np. jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności lub błąd standardowy.

W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)⁴³ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

⁴³ 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).

W przypadku badań jednoramiennych analiza statystyczna miała charakter jedynie opisowy.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
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
<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
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nieobliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
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	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	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.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. uzyskanie kontroli choroby), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1, wynik wskazuje na przewagę interwencji badanej. Przykładowo dla punktu końcowego uzyskanie kontroli choroby (w ocenie niezależnej komisji) parametr OR wyniósł 5,74 (95% CI: 3,24; 10,19), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych certynibem jest 5,74 razy większa niż w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,40 (95% CI: 0,29; 0,52), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 40% większe w grupie leczonej certynibem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 4), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu certynibem zamiast zastosować leczenie docetakselem i pemetreksedem, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek uzyskania kontroli choroby

w czasie 16,5 miesiąca. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie ciężkich nudności) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania ciężkich nudności w czasie 16,5 miesiąca parametr OR wyniósł 7,59 (95% CI: 1,51; 38,30), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej certynibem jest ponad 7 razy większa niż w grupie leczonej docetakselem lub pemetreksedem. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić przewagę grupy kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,05 (95% CI: 0,01; 0,10), co oznacza, że ryzyko wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 5% wyższe w grupie leczonej certynibem niż w grupie leczonej docetakselem lub pemetreksedem. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 20 (95% CI: 10; 100), co oznacza, że poddanie 20 chorych leczeniu certynibem zamiast docetakselem lub pemetreksedem, spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku ciężkich nudności w czasie 16,5 miesiąca.

Z kolei w przypadku parametru HR dla pozytywnego punktu końcowego, np. czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jego wartość wyniosła 0,49 (95% CI: 0,36; 0,67) i oznacza, że podanie chorym certynibu istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu o 51% w porównaniu z zastosowaniem docetakselu lub pemetreksedu. Wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Przykładowo dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę (np. jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L), wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Parametr MD wynoszący 0,08 (95% CI: 0,04; 0,12) oznacza więc, że po zastosowaniu CER zamiast DOC/PEM możliwe jest uzyskanie jakości życia wyższej o 0,08 pkt w czasie 16,5 mies. Przedział ufności świadczy o istotnej statystycznie różnicy na korzyść grupy badanej.

Należy mieć na uwadze, że w badaniu *ASCEND-5* dane przedstawiono łącznie dla pemetreksedu i docetakselu, w której dodatkowo dopuszczano możliwość zastosowania certynibu po progresji w czasie chemioterapii (metodyka badania *cross-over*). Ograniczenie z tym związane dotyczyć będzie jednak wyłącznie czasu przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej, w której 75 (66,4%) chorych po progresji choroby rozpoczęło terapię CER. Wyniki te należy więc traktować ze znaczną ostrożnością. W przypadku pozostałych punktów końcowych w publikacji nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności dla chorych, którzy rozpoczęli terapię CER po progresji w czasie leczenia DOC/PEM (publikacja tych danych nie jest planowana).

3.10. Ocena skuteczności eksperymentalnej certynibu w porównaniu z docetakselem lub pemetreksedem (badanie randomizowane)

Ocena skuteczności certynibu w porównaniu z komparatorami możliwa była jedynie w przypadku docetakselu i pemetreksedu (łącznie oraz oddzielnie dla DOC i PEM w przypadku części punktów końcowych⁴⁴) na podstawie badania *ASCEND-5*. Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ przeżycie całkowite;

⁴⁴ W badaniu *ASCEND-5* przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Badanie to nie zostało jednak zaprojektowane tak, aby wyniki te były równie wiarygodne, jak porównanie względem dwóch grup, dla których przeprowadzona była randomizacja. Dane przedstawione osobno dla porównania względem DOC i PEM należy więc traktować z ostrożnością

- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ pierwsza terapia przeciwnowotworowa po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Jakość życia

Jakość życia w badaniu randomizowanym oceniono wykorzystując kwestionariusze LCSS, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 oraz EQ-5D-5L.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1.1. Kwestionariusz LCSS

Stosowanie CER zamiast chemioterapii wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia chorych. Ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia na podstawie oceny wg kwestionariusza LCSS jest o 60% mniejsze w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Certynib wpływa więc pozytywnie na jakość życia chorych.

Podczas analizy odsetków chorych nie odnotowano jednak statystycznie istotnych różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Czas do pogorszenia jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do pogorszenia objawów bólu duszności i kaszlu na podstawie kwestionariusza LCSS							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	18,0 (13,4; n/o)	115	4,4 (1,6; 8,6)	116	0,40 (0,25; 0,65)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

Tabela 9.
Częstość występowania objawów świadczących o pogorszeniu jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Kwestionariusz LCSS (część dotycząca oceny objawów bólu, duszności i kaszlu)									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	39 (33,9)	115	38 (32,8)	116	1,05 (0,61; 1,82)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.1.2. Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30

Ocena jakości życia chorych za pomocą wielopunktowego wskaźnika funkcjonowania kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wskazuje na lepszą jakość życia podczas stosowania certynibu względem grupy kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano podczas oceny funkcjonowania fizycznego, społecznego oraz w rolach.

Za pomocą wskaźnika oceny objawów chorobowych w większości objawów wykazano lepszą jakość życia u chorych stosujących CER w porównaniu do chorych otrzymujących DOC lub PEM. Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść CER odnotowano w przypadku zmęczenia, duszności, bezsenności oraz trudności finansowych. Stosowanie CER wiązało się jednak z częstszym występowaniem takich objawów jak nudności / wymioty oraz biegunka.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 10.
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		MD (SE)*	IS
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Wielopunktowy wskaźnik funkcjonowania							
Ogólny stan zdrowia							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	2,0 (2,5)	NIE
Funkcjonowanie fizyczne							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	7,0 (2,0)	TAK p<0,05
Funkcjonowanie emocjonalne							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	3,0 (2,5)	NIE
Funkcjonowanie społeczne							

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		MD (SE)*	IS
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	8,5 (3,0)	TAK p<0,05
Funkcjonowanie poznawcze							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	3,0 (2,0)	NIE
Funkcjonowanie w rolach							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	8,5 (2,7)	TAK p<0,05
Wskaźnik oceny objawów chorobowych							
Zmęczenie							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-7,0 (2,3)	TAK p<0,05
Nudności i wymioty							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	6,5 (2,0)	TAK p<0,05
Ból							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-5,0 (2,5)	NIE
Duszność							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-14,0 (2,5)	TAK p<0,001
Bezsenna							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-8,0 (2,5)	TAK p<0,05
Zmniejszenie łaknienia							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	5,0 (3,0)	NIE
Zaparcia							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-2,0 (3,0)	NIE
Biegunka							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	21,0 (3,0)	TAK p<0,001
Trudności finansowe							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-7,5 (2,5)	TAK p<0,05
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*dane odczytane z wykresu

3.10.1.3. Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13

W grupie chorych stosujących CER zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia chorych względem wyniku w grupie kontrolnej. Ryzyko wystąpienia pogorszenia jakości życia w odniesieniu do objawów bólu, kaszlu i skróconego oddechu jest o 66% mniejsze w grupie CER niż w grupie przyjmującej DOC lub PEM.

Z kolei analiza częstości występowania zdarzenia nie wykazała jednak statystycznie istotnych różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11.
Czas do pogorszenia jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do pogorszenia objawów bólu, kaszlu i skróconego oddechu na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	11,1 (7,1; 14,2)	115	2,1 (1,0; 5,6)	116	0,34 (0,22; 0,52)	TAK p<0,0001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

Tabela 12.
Częstość występowania objawów świadczących o pogorszeniu jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13 (część dotycząca oceny objawów bólu, kaszlu i skróconego oddechu)									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	53 (46,1)	115	48 (41,4)	116	1,21 (0,72; 2,04)	0,05 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13 wykazała, że stosowanie certynibu wiąże się z lepszą jakością życia wśród opisywanych chorych. Lepsza jakość życia jest związana przede wszystkim z ograniczonym łysieniem (o 36 pkt lepszy wynik w grupie CER), a także z korzystniejszym wynikiem w ocenie neuropatii obwodowej, kaszlu czy duszności.

W większości ocenianych obszarów różnica była istotna statystycznie na korzyść certynibu. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 13.
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		MD (SE)*	IS
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Ocena duszności							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-8,0 (1,5)	TAK p<0,001
Ocena bólu w klatce piersiowej							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-5,0 (2,0)	TAK p<0,05
Ocena bólu ramion i barków							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-3,0 (2,5)	NIE
Ocena bólu innego niż powyższe							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-7,5 (2,5)	TAK p<0,05
Ocena kaszlu							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-8,0 (2,0)	TAK p<0,001
Ocena owrzodzenia jamy ustnej							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-7,5 (2,0)	TAK p<0,001
Ocena dysfagii							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-4 (2,0)	TAK p<0,05
Ocena neuropatii obwodowej							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-12,5 (2,5)	TAK p<0,001
Ocena łysienia							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-36,0 (4,0)	TAK p<0,001
Ocena krwioplucia							
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-0,5 (0,5)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*dane odczytane z wykresu

3.10.1.4. Kwestionariusz EQ-5D-5L

Za pomocą oceny wg kwestionariusza EQ-5D-5L udowodniono, że stosowanie CER zamiast DOC lub PEM wiąże się z uzyskaniem wyższej jakości życia u chorych z opisywanej populacji. W obydwu częściach kwestionariusza wykazano statystycznie istotną różnicę między ocenianymi grupami.

Szczegóły oceny znajdują się poniżej w tabeli.

Tabela 14.
Jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SDe)	N	Średnia (SDe)	N		
EQ-5D-5L [pkt]							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	0,08 (0,04; 0,12)	TAK p=0,0004
EQ-5D-5L VAS [pkt]							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	4,1 (0,02; 8,11)	TAK p=0,049
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.10.2. OS

3.10.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do długości czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną certynibem a grupą leczoną docetakselem i pemetreksedem. 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.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia całkowitego							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	18,1 (13,4; 23,9)	115	20,1 (11,9; 25,1)	116	1,0 (0,67; 1,49)	NIE p=0,50*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*informacja podana przez autorów publikacji

3.10.2.2. Częstość występowania zgonu

Częstość występowania zgonów nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Jednak podobnie jak w przypadku analizy czasu do wystąpienia zdarzenia, wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na rozpoczęcie przyjmowania CER przez chorych, u których wystąpiła progresja podczas przyjmowania chemioterapii.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zgon ogółem									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	48 (41,7)	115	50 (43,1)	116	0,95 (0,56; 1,59)	-0,01 (-0,14; 0,11)	n/d	NIE
Zgon z powodu progresji choroby									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	13 (11,3)	115	5 (4,4)	113	2,75 (0,95; 8,00)	0,07 (-0,0004; 0,14)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

W badaniu *ASCEND-5* (publikacja *EMA 2017*) przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Badanie nie zostało jednak zaprojektowane tak, aby wyniki te były równie wiarygodne, jak porównanie względem dwóch grup, dla których przeprowadzona była randomizacja. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy więc traktować z ostrożnością.

Częstość występowania zgonów ogółem nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (zarówno w przypadku porównania względem PEM jak i porównania względem DOC).

Tabela 17.
Częstość występowania zgonu – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zgon ogółem									
<i>ASCEND-5 (EMA 2017)</i>	16,5 mies.	48 (41,7)	115	16 (40,0)	40	1,07 (0,52; 2,24)	0,02 (-0,16; 0,19)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 18.
Częstość występowania zgonu – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zgon ogółem									
<i>ASCEND-5 (EMA 2017)</i>	16,5 mies.	48 (41,7)	115	34 (46,6)	73	0,82 (0,46; 1,48)	-0,05 (-0,19; 0,10)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.10.2.3. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Po 6 miesiącach trwania badania *ASCEND-5* odsetek chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosił w grupie CER 82%, a w grupie DOC/PEM odsetek ten wynosił 76,2%. Po 12 miesiącach trwania badania *ASCEND-5* odsetek chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosił w grupie CER około 67%. W przypadku grupy DOC/PEM odsetek ten wynosił 59,6%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 19.
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		DOC/PEM	
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
<i>ASCEND-5 (EMA 2017)</i>	Prawdopodobieństwo 3-miesięcznego OS	16,5 mies.	89,5 (82,3; 93,9)	115	89,5 (82,2; 93,9)	116
	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS		82,0 (73,5; 88,0)		76,2 (67,0; 83,1)	
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego OS		74,7 (65,3; 82,0)		64,9 (54,8; 73,2)	
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS		67,3 (56,9; 75,7)		59,6 (49,2; 68,7)	
	Prawdopodobieństwo 15-miesięcznego OS		55,9 (44,7; 65,8)		56,8 (46,1; 66,2)	
	Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego OS		52,1 (40,5; 62,6)		55,1 (44,2; 64,7)	
	Prawdopodobieństwo 21-miesięcznego OS		43,8 (30,8; 56,1)		45,2 (31,6; 57,8)	
	Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego OS		28,2 (11,0; 48,4)		38,7 (22,7; 54,5)	
	Prawdopodobieństwo 27-miesięcznego OS		28,2 (11,0; 48,4)		29,1 (11,2; 49,8)	
	Prawdopodobieństwo 30-miesięcznego OS		n/o		0	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		DOC/PEM	
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.10.3. PFS

3.10.3.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych certynibem w porównaniu do chorych leczonych docetaksemem i pemetrekselem, zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji.

Przyjmuje się, że minimalna istotna klinicznie różnica w czasie przeżycia całkowitego wynosi 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 [18]. Należy zatem uznać, że różnica między grupą leczoną certynibem a grupą leczoną docetaksemem i pemetrekselem jest istotna klinicznie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena niezależnej komisji)							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	5,4 (4,1; 6,9)	115	1,6 (1,4; 2,8)	116	0,49 (0,36; 0,67)	TAK p<0,0001*
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza)							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	6,7 (4,4; 7,9)	115	1,6 (1,4; 2,6)	116	0,40 (0,29; 0,54)	TAK p<0,0001*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*informacja podana przez autorów publikacji

W badaniu *ASCEND-5* przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Badanie nie zostało jednak zaprojektowane tak, aby wyniki te były równie wiarygodne, jak porównanie względem dwóch grup, dla których przeprowadzona była randomizacja. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy więc traktować z ostrożnością.

Istotne statystycznie różnice między grupami wykazano jedynie dla porównania CER względem DOC.

Tabela 21.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	5,4 (4,1; 6,9)	115	1,5 (1,4; 1,8)	73	0,32 (0,22; 0,47)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

Tabela 22.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		PEM		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby							
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	5,4 (4,1; 6,9)	115	2,9 (1,5; 5,1)	40	0,73 (0,47; 1,13)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Analiza podgrup chorych przedstawionych w badaniu *ASCEND-5* potwierdza wyniki otrzymane dla całej populacji chorych. Różnic istotnych statystycznie nie wykazano jedynie w przypadku chorych palących w przeszłości lub obecnie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Podgrupa	OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	Wiek [lata]	16,5 mies.	<65	5,6 (4,3; 8,3)	89	1,6 (1,4; 3,0)	89	0,53 (0,37; 0,77)	TAK
			≥65	3,9 (1,4; 6,2)	26	1,4 (1,2; 2,8)	27	0,26 (0,12; 0,58)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
	Płeć	Mężczyźni		5,4 (3,9; 8,6)	47	1,4 (1,2; 2,1)	55	0,43 (0,26; 0,71)	TAK
		Kobiety		5,4 (4,1; 8,3)	68	1,8 (1,5; 3,2)	61	0,51 (0,34; 0,79)	TAK
	Rasa	Kaukaska		4,4 (3,5; 6,9)	81	1,5 (1,4; 2,6)	68	0,49 (0,33; 0,74)	TAK
		Azjatycka		6,9 (4,3; 9,7)	30	1,6 (1,4; 3,1)	38	0,46 (0,26; 0,82)	TAK
	Przerzuty do mózgu na początku badania*^	Brak		6,9 (4,0; 11,0)	55	2,8 (1,5; 3,4)	57	0,45 (0,28; 0,72)	TAK
		Obecność		4,4 (3,5; 6,2)	60	1,4 (1,2; 1,6)	59	0,50 (0,33; 0,76)	TAK
	Przerzuty do mózgu na początku badania**	Obecność		4,4 (3,4; 6,2)	66	1,5 (1,3; 1,8)	67	0,54 (0,36; 0,80)	TAK
	Stan sprawności WHO^^	0		6,9 (4,1; 9,4)	56	1,7 (1,4; 2,9)	51	0,38 (0,24; 0,60)	TAK
		1-2		4,2 (2,7; 5,7)	59	1,6 (1,4; 2,8)	65	0,63 (0,41; 0,97)	TAK
	Obciążenie chorobą***	Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany < mediany		7,3 (5,4; 9,8)	50	1,7 (1,4; 3,0)	50	0,37 (0,22; 0,61)	TAK
		Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany ≥ mediany		4,1 (2,8; 5,6)	54	1,5 (1,3; 2,2)	53	0,53 (0,34; 0,84)	TAK
	Palenie tytoniu	Nigdy		5,6 (4,1; 8,3)	71	1,6 (1,4; 3,2)	61	0,41 (0,27; 0,63)	TAK
		W przeszłości lub obecnie		4,4 (1,9; 9,7)	43	1,7 (1,3; 2,8)	52	0,68 (0,40; 1,14)	NIE
	Wcześniejsza odpowiedź na KRYZ	ORR		6,2 (4,3; 8,5)	54	1,5 (1,3; 3,0)	42	0,41 (0,25; 0,68)	TAK
Brak ORR			4,2 (3,8; 6,9)	61	1,6 (1,4; 2,8)	74	0,54 (0,35; 0,81)	TAK	

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*na podstawie oceny zaslepionej niezależnej komisji

**na podstawie oceny raportów klinicznych

***11 chorych w grupie CER i 13 chorych w grupie DOC/PEM nie miało oceny zmian chorobowych wykonanej przez zaslepioną niezależną komisję

^w publikacji *EMA 2017* podano: mediana (95% CI) 4,4 (3,5; 6,2) vs 1,5 (1,3; 1,7) u chorych z przerzutami do mózgu (HR: 0,55 (0,37; 0,82) oraz 8,3 (4,1; 14,0) vs 2,8 (1,4; 4,1) u chorych bez przerzutów do mózgu (HR: 0,41 (0,24; 0,67) – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione

^^w publikacji *EMA 2017* podano: mediana (95% CI) 6,9 (4,1; 9,4) vs 1,8 (1,4; 2,9) u chorych, u których stan sprawności wynosił 0 (HR: 0,41 (0,26; 0,64) oraz 4,3 (2,8; 6,2) vs 1,5 (1,3; 2,8) u chorych, u których stan sprawności wynosił 1-2 (HR: 0,59; 0,38; 0,91) – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione

3.10.3.2. Częstość występowania progresji choroby

W badaniu *ASCEND-5* progresję choroby lub zgon w ocenie niezależnej komisji odnotowano u około 72% chorych stosujących CER oraz u około 77% chorych stosujących DOC lub PEM. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny częstości występowania progresji choroby lub zgonu, wykonanej przez badacza.

Ocena częstości występowania progresji choroby w analizowanych grupach nie jest spójna z analizą czasu do wystąpienia zdarzenia. Oznacza to, że CER skutecznie wydłuża czas do wystąpienia progresji, jednak jest ona nieunikniona.

Obliczenia zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Częstość występowania progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby lub zgon (ocena niezależnej komisji)									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	83 (72,2)	115	89 (76,7)	116	0,79 (0,43; 1,42)	-0,05 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE
Progresja choroby (ocena niezależnej komisji)									
<i>ASCEND-5 (EMA 2017)</i>	16,5 mies.	75 (65,2)	115	84 (72,4)	116	0,71 (0,41; 1,25)	-0,07 (-0,19; 0,05)	n/d	NIE
Progresja choroby lub zgon (ocena badacza)									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	83 (72,2)	115	96 (82,8)	116	0,54 (0,29; 1,02)	-0,11 (-0,21; 0,001)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

W badaniu *ASCEND-5* przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Badanie nie zostało jednak zaprojektowane tak, aby wyniki te były równie wiarygodne, jak porównanie względem dwóch grup, dla których przeprowadzona była randomizacja. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy więc traktować z ostrożnością.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu (w ocenie niezależnej komisji) nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (zarówno w przypadku porównania względem PEM jak i porównania względem DOC).

Tabela 25.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby lub zgon (ocena niezależnej komisji)									
<i>ASCEND-5 (EMA 2017)</i>	16,5 mies.	83 (72,2)	115	58 (79,5)	73	0,67 (0,33; 1,35)	-0,07 (-0,20; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

Tabela 26.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby lub zgon (ocena niezależnej komisji)									
<i>ASCEND-5 (EMA 2017)</i>	16,5 mies.	83 (72,2)	115	31 (77,5)	40	0,75 (0,32; 1,76)	-0,05 (-0,21; 0,10)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu w podgrupach chorych jest zbliżona wśród chorych przyjmujących CER i DOC/PEM i spójna z analizą w całej populacji chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 27.
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu (ocena w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby lub zgon											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Wiek [lata]	<65	16,5 mies.	63 (70,8)	89	65 (73,0)	89	0,89 (0,47; 1,72)	-0,02 (-0,15; 0,11)	n/d	NIE
		≥65		20 (76,9)	26	24 (88,9)	27	0,42 (0,09; 1,88)	-0,12 (-0,32; 0,08)	n/d	NIE
	Płeć	Mężczyźni		35 (74,5)	47	40 (72,7)	55	1,09 (0,45; 2,65)	0,02 (-0,15; 0,19)	n/d	NIE
		Kobiety		48 (70,6)	68	49 (80,3)	61	0,59 (0,26; 1,33)	-0,10 (-0,24; 0,05)	n/d	NIE
	Rasa	Kaukaska		53 (65,4)	81	50 (73,5)	68	0,68 (0,34; 1,38)	-0,08 (-0,23; 0,07)	n/d	NIE
		Azjatycka		27 (90,0)	30	31 (81,6)	38	2,03 (0,48; 8,64)	0,08 (-0,08; 0,25)	n/d	NIE
	Przerzuty do mózgu na początku badania*, **^	Brak		36 (65,5)	55	41 (71,9)	57	0,74 (0,33; 1,65)	-0,06 (-0,24; 0,11)	n/d	NIE
		Obecność		47 (78,3)	60	48 (81,4)	59	0,83 (0,34; 2,03)	-0,03 (-0,17; 0,11)	n/d	NIE
	Stan sprawności WHO^^	0		40 (71,4)	56	43 (84,3)	51	0,47 (0,18; 1,20)	-0,13 (-0,28; 0,03)	n/d	NIE
		1-2		43 (72,9)	59	46 (70,8)	65	1,11 (0,51; 2,43)	0,02 (-0,14; 0,18)	n/d	NIE
	Obciążenie chorobą***	Początkowa suma nadłuższych średnic leczzonej zmiany < mediany		33 (66,0)	50	40 (80,0)	50	0,49 (0,20; 1,20)	-0,14 (-0,31; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa		OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany \geq mediany		42 (77,8)	54	42 (79,2)	53	0,92 (0,36; 2,31)	-0,01 (-0,17; 0,14)	n/d	NIE
	Palenie tytoniu	Nigdy		52 (73,2)	71	49 (80,3)	61	0,67 (0,29; 1,52)	-0,07 (-0,21; 0,07)	n/d	NIE
		W przeszłości lub obecnie		30 (69,8)	43	37 (71,2)	52	0,94 (0,39; 2,27)	-0,01 (-0,20; 0,17)	n/d	NIE
	Wcześniejsza odpowiedź na KRYZ	ORR		39 (72,2)	54	34 (81,0)	42	0,61 (0,23; 1,62)	-0,09 (-0,26; 0,08)	n/d	NIE
		Brak ORR		44 (72,1)	61	55 (74,3)	74	0,89 (0,42; 1,92)	-0,02 (-0,17; 0,13)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*na podstawie oceny zaślepionej niezależnej komisji

**w tekście publikacji podano inne dane niż w tabeli: 41/60 vs 45/59 u chorych z przerzutami do mózgu oraz 34/55 vs 39/57 u chorych bez przerzutów do mózgu – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione

***11 chorych w grupie CER i 13 chorych w grupie DOC/PEM nie miało oceny zmian chorobowych wykonanej przez zaślepioną niezależną komisję

^w publikacji *EMA 2017* podano: 51/65 vs 53/67 u chorych z przerzutami do mózgu oraz 32/50 vs 36/49 u chorych bez przerzutów do mózgu – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione

^^w publikacji *EMA 2017* podano: 40/54 vs 45/55 u chorych, u których stan sprawności wynosił 0 oraz 43/61 vs 44/61 u chorych, u których stan sprawności wynosił 1-2 – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione

3.10.3.3. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Po 6 miesiącach trwania badania ASCEND-5 odsetek chorych, u których nie odnotowano progresji choroby lub zgonu wynosił w grupie CER 44,6%, a w grupie DOC/PEM odsetek ten wynosił 17,3%. Po 12 miesiącach trwania badania ASCEND-5 odsetek chorych, u których nie odnotowano progresji choroby lub zgonu wynosił w grupie CER około 20%. W przypadku grupy DOC/PEM odsetek ten wynosił 6,3%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 28.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		DOC/PEM	
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
ASCEND-5 (EMA 2017)	Prawdopodobieństwo 3-miesięcznego PFS	16,5 mies.	69,1 (59,5; 76,8)	115	34,7 (25,7; 43,9)	116
	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS		44,6 (34,9; 53,8)		17,3 (10,4; 25,8)	
	Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego PFS		33,8 (24,5; 43,3)		14,3 (7,8; 22,6)	
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS		19,9 (12,0; 29,2)		6,3 (1,6; 15,8)	
	Prawdopodobieństwo 15-miesięcznego PFS		15,7 (8,3; 25,2)		6,3 (1,6; 15,8)	
	Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego PFS		10,4 (4,1; 20,3)		n/o	
	Prawdopodobieństwo 21-miesięcznego PFS		10,4 (4,1; 20,3)		n/o	
	Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego PFS		n/o		n/o	
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.10.4. Odpowiedź na leczenie

3.10.4.1. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie w obydwu grupach chorych biorących udział w badaniu ASCEND-5 była szybka, jednak podczas stosowania certynibu odpowiedź na leczenie była uzyskiwana szybciej w porównaniu do grupy kontrolnej. Dostępne dane nie pozwalały jednak na ocenę czy różnica między grupami jest statystycznie istotna.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 29.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		Różnica median	IS
		Mediana (zakres) [tyg.]	N	Mediana (zakres) [tyg.]	N		
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji)							
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	6,7 (5,3; 52,3)	45	7,4 (5,4; 12,1)	8	-0,7	b/d
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ocena badacza)							
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	6,4 (4,9; 45,4)	49	12,1 (6,3; 22,9)	7	-5,7	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.10.4.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W obydwu grupach chorych osiągnięto trwałą odpowiedź na leczenie (około 7-8 miesięcy w ocenie niezależnej komisji oraz około 4-6 miesięcy w ocenie badacza), dostępne dane nie pozwalają jednak na ocenę istotności statystycznej dla różnicy między grupami.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 30.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		Różnica median	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji)							
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	6,9 (5,4; 8,9)	45	8,3 (3,5; n/o)	8	-1,4	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena badacza)							
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	5,9 (5,4; 9,7)	49	4,3 (2,8; n/o)	7	-1,6	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w zakresie przerzutów mózgu w badaniu RM							
ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017)	16,5 mies.	6,9 (2,7; 8,3)	6	n/o	1	n/o	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.10.4.3. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Kontrolę choroby uzyskało 77% i 80% chorych w grupie leczonej certynibem, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji oraz w ocenie badacza. Dla porównania w grupie kontrolnej kontrolę choroby uzyskało jedynie około 36% i 38% odpowiednio w ocenie niezależnej

komisji i w ocenie badacza. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Kontrola choroby w zakresie przerzutów mózgu w badaniu RM występowała ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi według niezależnej komisji odnotowano u 39% chorych leczonych certynibem oraz 7% leczonych docetakselem lub pemetrekselem, natomiast w ocenie badacza odsetki te wynosiły odpowiednio 43% i 6%. Z kolei całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu odnotowano u 26% i 4% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. W przypadku wyników dla których różnica między grupami była istotna statystycznie, niska wartość NNT (3 - 5) wskazuje na dużą siłę interwencji. Wartości parametrów NNT należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ mimo że podano medianę okresu obserwacji wspólną do grupy badanej i kontrolnej, to czas leczenia certynibem oraz docetakselem lub pemetrekselem różniły się.

Należy też zauważyć, że spośród chorych, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą w czasie 16,5 mies. w 12 tyg. terapii odpowiedź na leczenie odnotowano u 80% i 88% chorych odpowiednio w grupie CER i CHEM. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących CER niż w grupie kontrolnej (także w przypadku analizy dla chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania). Progresa choroby występowała zaś rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Kontrola choroby (ocena niezależnej komisji)									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	88 (76,5)	115	42 (36,2)	116	5,74 (3,24; 10,19)	0,40 (0,29; 0,52)	3 (2; 4)	TAK
Kontrola choroby (ocena badacza)									
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	16,5 mies.	92 (80,0)	115	44 (37,9)	116	6,55 (3,62; 11,82)	0,42 (0,31; 0,54)	3 (2; 4)	TAK
Kontrola choroby w zakresie przerzutów do mózgu w badaniu RM (ocena niezależnej komisji)									
<i>ASCEND-5 (EMA 2017)</i>	16,5 mies.	13 (56,5)	23	12 (52,2)	23	1,19 (0,37; 3,81)	0,04 (-0,24; 0,33)	n/d	NIE
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena niezależnej komisji)									

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	45 (39,1)	115	8 (6,9)	116	8,68 (3,86; 19,51)	0,32 (0,22; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
	12 tyg.	36 (80,0)	45	7 (87,5)	8	0,57 (0,06; 5,26)	-0,07 (-0,33; 0,18)	n/d	NIE
Całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu w badaniu RM (ocena niezależnej komisji)									
ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017)	16,5 mies.	6 (26,1)	23	1 (4,3)	23	7,76 (0,85; 70,75)	0,22 (0,02; 0,42)	5 (3; 50)	TAK
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena badacza)									
ASCEND-5 (Shaw 2017)	16,5 mies.	49 (42,6)	115	7 (6,0)	116	11,56 (4,95; 27,02)	0,37 (0,27; 0,47)	3 (3; 4)	TAK
Najlepsza odpowiedź na leczenie (ocena niezależnej komisji)									
Odpowiedź częściowa									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	45 (39,1)	115	8 (6,9)	116	8,68 (3,86; 19,51)	0,32 (0,22; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
Odpowiedź częściowa – chorzy z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	6 (26,1)	23	1 (4,3)	23	7,76 (0,85; 70,75)	0,22 (0,02; 0,42)	5 (3; 50)	TAK
Choroba stabilna									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	35 (30,4)	115	28 (24,1)	116	1,38 (0,77; 2,46)	0,06 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
Choroba stabilna – chorzy z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	7 (30,4)	23	11 (47,8)	23	0,48 (0,14; 1,60)	-0,17 (-0,45; 0,10)	n/d	NIE
Progresja									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	19 (16,5)	115	60 (51,7)	116	0,18 (0,10; 0,34)	-0,35 (-0,47; -0,24)	3 (3; 5)	TAK
Progresja – chorzy z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	4 (17,4)	23	5 (21,7)	23	0,76 (0,18; 3,28)	-0,04 (-0,27; 0,19)	n/d	NIE
Odpowiedź inna niż całkowita i progresja									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	8 (7,0)	115	6 (5,2)	116	1,37 (0,46; 4,08)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Brak danych									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	8 (7,0)	115	14 (12,1)	116	0,54 (0,22; 1,35)	-0,05 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE
Brak danych – chorzy z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	6 (26,1)	23	6 (26,1)	23	1,00 (0,27; 3,73)	0,0000 (-0,25; 0,25)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

W badaniu ASCEND-5 przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Badanie nie zostało jednak zaprojektowane tak, aby wyniki

te były równie wiarygodne, jak porównanie względem dwóch grup, dla których przeprowadzona była randomizacja. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy więc traktować z ostrożnością.

Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść badanej interwencji, wykazano w przypadku częstości występowania kontroli choroby, całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby (zarówno w przypadku porównania CER vs DOC jak i porównania CER vs PEM).

Tabela 32.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Kontrola choroby (ocena niezależnej komisji)									
ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017)	16,5 mies.	88 (76,5)	115	21 (28,8)	73	8,07 (4,15; 15,70)	0,48 (0,35; 0,61)	3 (2; 3)	TAK
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena niezależnej komisji)									
ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017)	16,5 mies.	45 (39,1)	115	1 (1,4)	73	46,29 (6,21; 345,01)	0,38 (0,28; 0,47)	3 (3; 4)	TAK
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena badaczy)									
ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017)	16,5 mies.	49 (42,6)	115	2 (2,7)	73	26,36 (6,16; 112,71)	0,40 (0,30; 0,50)	3 (2; 4)	TAK
Najlepsza odpowiedź na leczenie (ocena niezależnej komisji)									
Odpowiedź częściowa									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	45 (39,1)	115	1 (1,4)	73	46,29 (6,21; 345,01)	0,38 (0,28; 0,47)	3 (3; 4)	TAK
Choroba stabilna									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	35 (30,4)	115	16 (21,9)	73	1,56 (0,79; 3,08)	0,09 (-0,04; 0,21)	n/d	NIE
Progresja									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	19 (16,5)	115	43 (58,9)	73	0,14 (0,07; 0,27)	-0,42 (-0,56; -0,29)	3 (2; 4)	TAK
Odpowiedź inna niż całkowita i progresja									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	8 (7,0)	115	4 (5,5)	73	1,29 (0,37; 4,45)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
Brak danych									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	8 (7,0)	115	9 (12,3)	73	0,53 (0,20; 1,45)	-0,05 (-0,14; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

Tabela 33.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Kontrola choroby (ocena niezależnej komisji)									
ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017)	16,5 mies.	88 (76,5)	115	21 (52,5)	40	2,95 (1,39; 6,28)	0,24 (0,07; 0,41)	5 (3; 15)	TAK
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena niezależnej komisji)									
ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017)	16,5 mies.	45 (39,1)	115	7 (17,5)	40	3,03 (1,24; 7,44)	0,22 (0,07; 0,36)	5 (3; 15)	TAK
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena badaczy)									
ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017)	16,5 mies.	49 (42,6)	115	5 (12,5)	40	5,20 (1,90; 14,23)	0,30 (0,16; 0,44)	4 (3; 7)	TAK
Najlepsza odpowiedź na leczenie (ocena niezależnej komisji)									
Odpowiedź częściowa									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	45 (39,1)	115	7 (17,5)	40	3,03 (1,24; 7,44)	0,22 (0,07; 0,36)	5 (3; 15)	TAK
Choroba stabilna									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	35 (30,4)	115	12 (30,0)	40	1,02 (0,47; 2,24)	0,004 (-0,16; 0,17)	n/d	NIE
Progresja									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	19 (16,5)	115	17 (42,5)	40	0,27 (0,12; 0,59)	-0,26 (-0,43; -0,09)	4 (3; 12)	TAK
Odpowiedź inna niż całkowita i progresja									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	8 (7,0)	115	2 (5,0)	40	1,42 (0,29; 6,99)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
Brak danych									
ASCEND-5 (EMA 2017)	16,5 mies.	8 (7,0)	115	2 (5,0)	40	1,42 (0,29; 6,99)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

3.10.5. Pierwsza terapia przeciwnowotworowa po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania

Po przerwaniu terapii CER stosowanym w ramach badania, w grupie badanej terapię przeciwnowotworową otrzymało ogółem 40 (34,8%) chorych. Chemioterapię otrzymało 17

(14,8%) chorych, w tym PEM 8 (7,0%) chorych a 6 chorych otrzymało DOC. W grupie kontrolnej, po przerwaniu terapii PEM lub DOC stosowanym w ramach badania klinicznego, terapię przeciwnowotworową otrzymało ogółem 85 (73,3%) chorych, w tym inhibitor CER otrzymało 69,8% chorych.

Częstość zastosowania pierwszej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania ogółem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie badanej niż kontrolnej.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 34.

Częstość zastosowania pierwszej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania

Badanie (publikacja)	OBS mediana	Punkt końcowy		CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Częstość zastosowania pierwszej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania												
<i>ASCEND-5 (EMA 2017)</i>	16,5 mies.	Ogółem		40 (34,8)	115	85 (73,3)		116	0,19 (0,11; 0,34)	-0,38 (-0,50; -0,27)	NNT=3 (2; 4)	TAK
		Chemioterapia		17 (14,8)		2 (1,7)	9,89 (2,23; 43,87)		0,13 (0,06; 0,20)	NNH=7 (5; 16)	TAK	
		PEM		8 (7,0)		0 (0,0)	7,94 (1,94; 32,44)		0,07 (0,02; 0,12)	NNH=14 (8; 50)	TAK	
		Taksany	Ogółem*	7 (6,1)		0 (0,0)	7,87 (1,75; 35,30)		0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK	
			Zw. platyny	4 (3,5)		0 (0,0)	7,65 (1,06; 55,04)		0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE	
			Cytarabina	0 (0,0)		1 (0,9)	0,14 (0,003; 6,88)		-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
			TS-1	0 (0,0)		1 (0,9)	0,14 (0,003; 6,88)		-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
			Gemcytabina	2 (1,7)		0 (0,0)	7,52 (0,47; 120,95)		0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	
			Winorelbina	1 (0,9)		0 (0,0)	7,45 (0,15; 375,65)		0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		Inhibitor ALK	Ogółem	17 (14,8)		83 (71,6)	0,07 (0,04; 0,13)		-0,57 (-0,67; -0,46)	NNT=2 (2; 3)	TAK	
			Alektyinib	15 (13,0)		0 (0,0)	8,49 (2,99; 24,13)		0,13 (0,07; 0,19)	NNH=7 (5; 14)	TAK	
			Cerytinib	2 (1,7)		81 (69,8)	0,01 (0,002; 0,03)		-0,68 (-0,77; -0,59)	NNT=2 (2; 2)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS mediana	Punkt końcowy		CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Kryzotynib	0 (0,0)		2 (1,7)		0,14 (0,01; 2,18)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		Bewacyzumab		1 (0,9)		1 (0,9)		1,01 (0,06; 16,32)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR		4 (3,5)		0 (0,0)		7,65 (1,06; 55,04)	0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE
		Anty-PD-1		1 (0,9)		0 (0,0)		7,45 (0,15; 375,65)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*6 chorych otrzymało docetaksel

3.11. Ocena skuteczności eksperymentalnej certynibu (badania jednoramienne)

Ocena skuteczności eksperymentalnej certynibu została wykonana także na podstawie wyników badań jednoramiennych przedstawionych w następujących publikacjach:

- ⊕ badanie ASCEND-1 (*Kim 2016, EMA 2015, Shaw 2014, Tan 2014, Shaw 2014b, Felip 2016, Shaw 2014a*);
- ⊕ badanie ASCEND-2 (*Crino 2016, Crino 2015, EMA 2015, Mok 2015, Felip 2016, Hida 2017*).

W publikacjach tych podawano wyniki dla różnych dat odcięcia danych – przyjęto więc założenie, że wyniki uwzględniane będą jedynie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (wyjątek stanowiło badanie ASCEND-1, w którym po dacie odcięcia danych 02.08.2013 r. dołączono nowych chorych do grupy leczonej w dawce 750 mg/dobę – uwzględniano zatem wyniki z datą odcięcia 02.08.2013 r., a kolejne wyniki jedynie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji).

W przypadku, gdy nie podano okresu obserwacji, w tabelach przedstawiano okres leczenia.

Analizie poddawano jedynie wyniki dla grup najbardziej zbliżonych do populacji docelowej – przykładowo, jeśli ten sam punkt końcowy oceniany był w dwóch populacjach, uwzględniano jedynie wynik dla chorych, którzy najlepiej odpowiadali populacji docelowej, czyli największy odsetek chorych spełniał kryteria włączenia do analizy. Podobne założenie przyjęto

w przypadku dawki certynibu, a dodatkowo przedstawiano jedynie wyniki dla grup, w których chorzy leczeni dawką 750 mg/dobę stanowili co najmniej połowę.

3.11.1. Jakość życia

Według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 chorzy w czasie badania, w porównaniu z wartością początkową, doświadczali pogorszenia w zakresie zaburzeń żołądka i jelit. Średnie zmiany wyniku w porównaniu z wartością początkową wynosiły od 23,6 do 31,8 punktów.

W czasie badania wynik dla biegunki utrzymywał się na stałym poziomie (od 24,5 do 31,8).

Mimo że wynik dla nudności i wymiotów przez cały okres badania był gorszy w porównaniu z wartościami początkowymi, zaobserwowano złagodzenie zaburzeń w późniejszych cyklach leczenia. Ogółem, wyniki utrzymywały się na zbliżonym poziomie w czasie leczenia, w związku z czym i w przypadku wyniku całkowitego nie odnotowano znacznych zmian w porównaniu z wartością początkową (od -1,5 do 4,6).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym *Crino 2015* w przypadku chorych w podgrupach w zależności od obecności przerzutów do mózgu, średni wynik całkowity według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 utrzymywał się na zbliżonym poziomie przez cały okres leczenia. Średnia zmiana wyniku w porównaniu z wartością początkową dla chorych bez przerzutów do mózgu mieściła się w zakresie od -3,06 do 7,25, natomiast dla chorych z przerzutami do mózgu w zakresie od -2,83 do 3,55. W publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

3.11.1.1. Jakość życia wg skali EORTC-QLQ-C30

Tabela 35.
Jakość życia wg skali EORTC-QLQ-C30

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	CER							
				Zmiana względem wartości początkowych*, średnia							
				Cykl 2	Cykl 3	Cykl 5	Cykl 7	Cykl 9	Cykl 11	Cykl 13	Koniec terapii**
				N=122	N=114	N=98	N=84	N=73	N=60	N=53	N=42
ASCEND-2 (Crino 2016)	Zmiany wyników dot. jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ- C30	Wynik całkowity	11,3 mies.	-1,38	-1,48	3,08	4,58	-0,34	1,54	3,18	-12,75
		Funkcjonowanie fizyczne		-2,07	-0,52	0,87	1,86	b/d	0,23	2,11	-10,01
		Funkcjonowanie emocjonalne		0,52	-1,03	-1,38	b/d	0,31	0,89	1,59	-10,43
		Funkcjonowanie społeczne		-7,93	-5,86	-4,66	-1,03	b/d	-2,24	-2,07	-16,02
		Funkcjonowanie poznawcze		-2,07	-1,55	-1,90	-3,45	-3,79	-3,97	-3,28	-7,24
		Funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy		-3,62	-7,41	-3,28	1,83	-1,55	-1,21	1,72	-23,88
	Punkt końcowy		OBS	N=122	N=114	N=97	N=84	N=73	N=60	N=53	N=42
	Zmiana wyników dot. zaburzeń żołądka i jelit wg kwestionariusza EORTC-QLQ30	Biegunka	11,3 mies.	31,76	28,61	30,53	32,02	28,22	27,61	24,47	27,54
		Nudności i wymioty		26,21	23,63	14,42	7,51	7,28	7,30	6,96	12,40
		Zmniejszenie łaknienia		11,50	9,77	5,97	-3,48	-1,63	-2,61	-1,06	7,63
Zaparcia		1,69		1,01	2,26	-1,84	0,76	-0,80	6,69	5,27	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

*dane odczytane z wykresów

**w czasie leczenia (2-13 cykl) wykazano poprawę lub brak istotnych zmian wyników względem danych wyjściowych, odnotowane pogorszenie wyników w momencie zakończenia leczenia prawdopodobnie wiąże się z progresją choroby uczestników badania

3.11.1.2. Jakość życia wg skali LCSS

Chorzy nie zgłaszali pogorszenia objawów związanych z rakiem płuc w czasie leczenia, a nawet raportowano pewną poprawę w przypadku takich objawów jak kaszel, ból czy duszność w porównaniu z wartościami początkowymi.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 36.
Jakość życia wg skali LCSS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS	CER							
				Zmiana względem wartości początkowych, *średnia							
				Cykl 2	Cykl 3	Cykl 5	Cykl 7	Cykl 9	Cykl 11	Cykl 13	Koniec terapii**
				N=120	N=110	N=94	N=77	N=70	N=54	N=50	N=42
ASCEND-2 (Crino 2016)	Zmiany wyników dot. jakości życia wg skali LCSS	Wynik całkowity	11,3 mies.	-2,48	-2,22	-4,83	-6,00	-3,65	-6,26	-5,61	8,83
		Nasilenie objawów		-2,09	-1,39	-4,43	-5,74	-3,13	-6,19	-6,03	7,07
		Kaszel		-8,09	-7,17	-8,74	-3,91	b/d	-7,96	-7,70	5,12
		Duszność		-5,48	-4,83	-8,35	-8,74	-6,65	-9,26	-7,57	11,34
		Ból		-9,00	-6,26	-4,70	-11,61	-5,74	-8,35	-6,78	3,41
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

*dane odczytane z wykresów

**w czasie leczenia (2-13 cykl) wykazano poprawę lub brak istotnych zmian wyników względem danych wyjściowych, odnotowane pogorszenie wyników w momencie zakończenia leczenia prawdopodobnie wiąże się z progresją choroby uczestników badania

Wyniki według skali LCSS w podgrupach (w zależności od obecności przerzutów do mózgu) były zbliżone do wyników w populacji ogólnej).

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Jakość życia wg skali LCSS w podgrupach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	CER					
					Zmiana względem wartości początkowych, *średnia					
					Cykl 2	Cykl 3	Cykl 5	Cykl 7	Cykl 9	
					N=89	N=82	N=70	N=57	N=53	
ASCEND-2 (Crino 2015)	Zmiany wyników dot. jakości życia wg skali LCSS	Wynik całkowity	Przerzuty do mózgu	11,2 mies.	-1,58	-1,21	-3,50	-4,55	-2,71	
		Nasilenie objawów			-1,64	-1,00	-3,18	-4,42	-1,22	
		Kaszel			-6,26	-6,84	-7,90	-1,09	b/d	
		Duszność			-4,90	-2,27	-5,59	-6,64	-4,48	
		Ból			-9,80	-3,85	-2,06	-10,02	-3,79	
	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	N=31	N=28	N=24	N=20	N=17	
	Zmiany wyników dot. jakości życia wg skali LCSS	Wynik całkowity	Przerzuty do mózgu nieobecne	11,3 mies.	-4,38	-3,83	-7,13	-7,69	-6,67	
		Nasilenie objawów			-3,60	-2,29	-6,06	-6,91	-5,79	
		Kaszel			-12,69	-6,49	-8,47	-9,04	1,66	
		Duszność			-5,89	-10,32	-13,71	-11,56	-9,50	
		Ból			-6,52	-11,52	-9,54	-12,37	-7,97	
	GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

*dane odczytane z wykresów

3.11.2. Przeżycie całkowite

Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła ok. 17 miesięcy w badaniu ASCEND-1 oraz ok. 15 miesięcy w badaniu ASCEND-2. Wyniki te są stosunkowo spójne z wynikami pochodzącymi z badania randomizowanego ASCEND-5 (18,1 miesiąca)

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

3.11.2.1. Czas przeżycia całkowitego

Tabela 38.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>ASCEND-1</i> (Kim 2016)	OS w populacji EAS*	10,2 mies.	63 (38,7)	16,7 (14,8; n/o)	163
<i>ASCEND-2</i> (Crino 2016)	OS w populacji FAS**	11,3 mies.	b/d	14,9 (13,5; n/o)	140
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

*ang. *efficacy analysis set* – populacja, w której analizowano skuteczność

**ang. *full analysis set* – pełna populacja chorych

3.11.2.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Po 12 miesiącach trwania badania w badaniu *ASCEND-1* odsetek chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosił 67%. Zbliżony odsetek (tj. 64%) odnotowano w przypadku badania *ASCEND-2*.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 39.
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			% (95% CI)	N
<i>ASCEND-1</i> (EMA 2015, Kim 2016)	12-miesięczny OS	10,2 mies.	67,2 (58,9; 74,1)	163
<i>ASCEND-2</i> (Crino 2016)	12-miesięczny OS w populacji FAS	11,3 mies.	63,8 (54,9; 71,4)	140
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.11.3. Przeżycie wolne od progresji choroby

3.11.3.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, w zależności od ocenianej populacji, badania oraz w zależności od tego, kto dokonywał oceny, mieścił się w zakresie od ok. 6 miesięcy do ok. 8 miesięcy, przy czym najniższą medianę odnotowano w badaniu *ASCEND-2*. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu randomizowanym *ASCEND-5*.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 40.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena w populacji ogólnej)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N
ASCEND-1 (Shaw 2014)	PFS	9,5 mies.	b/d	6,9 (5,3; 8,8)	80
ASCEND-1 (EMA 2015)	PFS (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	63 (52,1)*	6,90 (5,39; 8,67)	121
ASCEND-1 (Kim 2016, EMA 2015)	PFS (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	113 (69,3)**	6,93 (5,55; 8,67)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	b/d	5,7 (5,4; 7,6)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	PFS (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS***	4,5 mies.	b/d	8,34 (6,67; 11,07)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	PFS (ocena niezależnej komisji)	10,2 mies.	b/d	7,0 (5,7; 8,7)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	PFS (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	11,3 mies.	b/d	7,2 (5,4; 9,0)	140
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

*progresja u 55 (45,5%), zgon u 8 (6,6%) chorych

**progresja u 96 (58,9%)

***ang. *central efficacy analysis set* – populacja, w której ocenę skuteczności wykonano centralnie

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach mieścił się w zakresie od 5,39 miesiąca do 12,45 miesiąca. Najwyższe mediany odnotowano w podgrupie chorych z regionu Azji i Pacyfiku, u rasy azjatyckiej, u chorych w wieku powyżej 65. r.ż. oraz w ocenie badacza u chorych bez przerzutów do mózgu w (we wszystkich przypadkach mediana wynosiła 11,5 miesiąca), a także u chorych ze stanem sprawności 0 w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych) oraz u chorych z obciążeniem choroby mierzonym początkową sumą najdłuższych średnic leczonej zmiany poniżej przyjętej mediany (mediana wynosiła w obu przypadkach 12,45 miesiąca). Natomiast najkrótszą medianę (5,39 miesiąca) odnotowano

u chorych, u których czas od ostatniej dawki inhibitora ALK do pierwszej dawki CER mieścił się w zakresie od powyżej 2 miesięcy do 4 miesięcy oraz u chorych z przerzutami do mózgu (5,4 miesiąca) w ocenie badacza. Wyniki w niektórych podgrupach należy analizować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność chorych.

Z kolei mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zakresie mózgu wyniosła 7 miesięcy.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana	CER			
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby							
ASCEND-1 (EMA 2015)	PFS (ocena badacza)	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		4,5 mies.	58 (52,7)*	6,90 (5,39; 8,67)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			5 (45,5)**	9,03 (0,13; n/o)	11
	PFS (ocena badacza) w populacji EAS	Odpowiedź na uprzedni inhibitor ALK	TAK		b/d	6,80 (5,32; 8,41)	68
			NIE		b/d	6,90 (4,63; 12,78)	53
		Czas od ostatniej dawki inhibitora ALK do pierwszej dawki CER	≤2 mies.		b/d	6,97 (5,32; 10,12)	92
	>2 mies. ≤4 mies.		b/d		5,39 (1,45; n/o)	15	
	>4 mies.		b/d		6,21 (4,17; 9,03)	14	
	PFS (ocena badacza) w populacji EAS	Region	Ameryka Północna		b/d	6,90 (5,32; 9,03)	81
			Europa		b/d	6,67 (4,63; n/o)	48
			Azja i Pacyfik		b/d	11,50 (6,77; n/o)	51
		Wiek	<65 r.ż.		b/d	6,97 (5,68; 10,12)	151
			≥65 r.ż.		b/d	11,50 (4,63; n/o)	29
		Płeć	Kobiety		b/d	8,67 (6,21; 12,45)	79
			Mężczyźni		b/d	6,77 (5,32; n/o)	101
		Rasa	Kaukaska		b/d	6,67 (5,32; 8,41)	118
	Azjatycka		b/d		11,50 (6,90; n/o)	55	
	Stan sprawności ECOG	0	b/d		12,45 (6,97; n/o)	49	
≥1		b/d	6,21 (5,32; 8,41)	131			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy			OBS, mediana	CER			
					n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
		Obciążenie chorobą	Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany < mediany		b/d	12,45 (6,90; n/o)	90	
			Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany ≥ mediany		b/d	6,47 (4,73; 7,00)	90	
		ALK+ w ocenie metodą FISH z użyciem sondy Vysis, przyjęta definicja ≥15% komórek nowotworowych	Spełnia kryteria		b/d	6,97 (6,21; 10,12)	129	
			Nie spełnia kryteriów		b/d	8,67 (4,73; n/o)	50	
ASCEND-1 (Kim 2016)	PFS (ocena badacza)	Przerzuty do mózgu		9,8 mies.	b/d	6,9 (4,9; 8,4)	98	
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	b/d	5,4 (4,7; 7,2)	100	
ASCEND-1 (Kim 2016)	PFS (ocena niezależnej komisji)			9,8 mies.	b/d	6,7 (5,4; 9,5)	98	
ASCEND-2 (Mok 2015, Filip 2016)				11,2 mies.	b/d	6,8 (5,4; 7,4)	100	
ASCEND-1 (EMA 2015)	PFS (ocena badacza)			Przerzuty do mózgu nieobecne	9,8 mies.	b/d	11,50 (5,62; n/o)	85
	PFS (ocena niezależnej komisji)					b/d	9,69 (6,97; n/o)	84
ASCEND-1 (Tan 2014)	PFS (ocena badacza)	Rasa kaukaska	4,5 mies.	b/d	6,80 (5,55; 9,03)	156		
ASCEND-2 (Hida 2017)	PFS (ocena badacza)	Rasa azjatycka	8,1 mies.	16 (66,7)	6,6 (3,7; 9,3)	24		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w zakresie przerzutów do mózgu								
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	PFS w zakresie mózgu w badaniu RM			9,8 mies.	b/d	7,0 (4,2; 9,8)	74	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna					

*progresja u 52 (47,3%), zgon u 6 (5,5%) chorych

**progresja u 3 (27,3%), zgon u 2 (18,2%) chorych

3.11.3.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

W ocenie badacza po 3 miesiącach trwania badania *ASCEND-1* odsetek chorych, u których nie odnotowano zgonu ani progresji choroby wynosił 76%, po 6 miesiącach 54%, po 12 miesiącach 27%. Wynik nie był możliwy do wskazania po 18 miesiącach. Odsetki te były zbliżone w ocenie niezależnej komisji – po 6 miesiącach odsetek wynosił 62%, a po 12 miesiącach od 30% do 38% zależnie od ocenianej populacji. W badaniu *ASCEND-2* po 12 miesiącach odsetek chorych, u których nie odnotowano zgonu ani progresji choroby wynosił 26%.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 42.
Prawdopodobieństwo 3-, 6-, 12- i 18 -miesięcznego PFS (ocena w populacji ogólnej)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			% (95% CI)	N
<i>ASCEND-1</i> (EMA 2015)	3-miesięczny PFS (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	75,9 (66,8; 82,8)	121
<i>ASCEND-1</i> (EMA 2015)	6-miesięczny PFS (ocena badacza) w populacji EAS		54,4 (44,1; 63,7)	121
<i>ASCEND-1</i> (EMA 2015)	6-miesięczny (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS		61,6 (b/d)	118
<i>ASCEND-1</i> (EMA 2015)	12-miesięczny PFS (ocena badacza) – w populacji EAS		25,5 (13,0; 40,0)	121
<i>ASCEND-1</i> (EMA 2015, Kim 2016)	12-miesięczny PFS (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	27,2 (19,8; 35,1)	163
<i>ASCEND-2</i> (EMA 2015)		11,3 mies.	24,5 (14,4; 35,9)*	140
<i>ASCEND-1</i> (EMA 2015)	12-miesięczny (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	38,2 (b/d)	118
<i>ASCEND-1</i> (Kim 2016)	12-miesięczny PFS (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	29,5 (21,4; 38,1)	163
<i>ASCEND-1</i> (EMA 2015)	18-miesięczny PFS (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	n/o (no; n/o)	121
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

W badaniu *ASCEND-1* odsetek chorych, u których nie odnotowywano progresji lub zgonu oceniano także w podgrupach. W ocenie badacza po 3 miesiącach wynosił on 77% i 65% odpowiednio w grupach z progresją choroby po uprzednim inhibitorze ALK oraz bez progresji choroby, po 6 miesiącach odpowiednio 55% i 52%, a po 12 miesiącach odpowiednio 25% i 26%. Po 18 miesiącach odsetek ten wynosił 0% u chorych w pierwszej podgrupie, natomiast w drugiej podgrupie nie był możliwy do obliczenia. W przypadku chorych

z przerzutami do mózgu w ocenie badacza oraz w ocenie niezależnej komisji odsetek ten wynosił odpowiednio 25% i 27%, a w przypadku rasy kaukaskiej 36%. Wyniki w niektórych podgrupach należy analizować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność chorych.

Dwunastomiesięczny PFS w zakresie przerzutów do mózgu oszacowano na 27%.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Prawdopodobieństwo 3-, 6-, 12- i 18 -miesięcznego PFS (ocena w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
				% (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo PFS					
ASCEND-1 (EMA 2015)	3-miesięczny PFS (ocena badacza)	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK	4,5 mies.	76,8 (67,4; 83,8)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		64,8 (25,3; 87,2)	11
	6-miesięczny PFS (ocena badacza)	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		54,7 (43,8; 64,3)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		51,9 (16,4; 78,8)	11
ASCEND-1 (EMA 2015)	12-miesięczny PFS (ocena badacza)	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		25,3 (11,7; 41,3)*	110
ASCEND-1 (EMA 2015)		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		25,9 (1,5; 64,9)*	11
ASCEND-1 (EMA 2015)	18-miesięczny PFS (ocena badacza)	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		0 (n/o; n/o)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		n/o (n/o; n/o)	11
ASCEND-1 (Kim 2016)	12-miesięczny PFS (ocena badacza)	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	24,5 (15,9; 34,0)	98
	12-miesięczny PFS (ocena niezależnej komisji)			26,9 (17,3; 37,5)	98
ASCEND-1 (Tan 2014)	12-miesięczny PFS	Rasa kaukaska	4,5 mies.	35,7 (26,0; 45,5)	156
Prawdopodobieństwo PFS w zakresie przerzutów do mózgu					
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	12-miesięczny PFS w zakresie przerzutów do mózgu		9,8 mies.	27,4 (14,3; 42,1)	59
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna					

3.11.4. Odpowiedź na leczenie

3.11.4.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Kontrolę choroby w zależności od badania, populacji oraz w zależności od tego, kto wykonywał ocenę (badacz czy niezależna komisja) odnotowano u od 63% do 86% chorych (zbliżony wynik uzyskano w badaniu randomizowanym ASCEND-5). Natomiast kontrolę choroby w zakresie przerzutów do mózgu obserwowano u 58-85% chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi mieścił się w zakresie od 36% do 56% (zbliżony wynik uzyskano w badaniu randomizowanym ASCEND-5), a w przypadku całkowitego odsetka odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu u 29-45% chorych.

Odpowiedź całkowitą obserwowano u nielicznych chorych, tj. u od 0% do 3%, natomiast całkowitą odpowiedź w zakresie przerzutów do mózgu u 0-10% chorych. Odpowiedź częściową odnotowano znacznie częściej, tj. u od 36% do 56%, a w przypadku częściowej odpowiedzi w zakresie przerzutów u 29-36% chorych.

Stabilizację choroby uzyskało od 16% do 41%, a stabilizację choroby w zakresie przerzutów do mózgu 29-46% chorych. Z kolei progresja wystąpiła u od 10% do 20% chorych, a progresja w zakresie przerzutów do mózgu u 0-25% chorych.

Odpowiedź (w tym odpowiedź w zakresie przerzutów do mózgu) była nieznana u od 3% do 17% chorych bądź niemożliwa do sklasyfikowania u od 0% do 16%.

Redukcję wielkości guza u chorych z mierzalną zmianą na początku badania odnotowano u 75% chorych.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 44.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (ocena w populacji ogólnej)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
Kontrola choroby				
ASCEND-2 (Crino 2016)	DC (ocena badacza) w populacji FAS	11,3 mies.	108 (77,1)	140
	DC (ocena badacza) w populacji PP*		107 (83,6)	128
ASCEND-1 (Kim 2016)	DC (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	116 (71,2)	163

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	88 (62,9)	140
	DC (ocena niezależnej komisji) w populacji PP*		87 (85,3)	102
Kontrola choroby w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	DC w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	14 (58,3)	24*
ASCEND-2 (Crino 2016)	DC w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	16 (80,0)	20
	DC w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		28 (84,8)	33
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)				
ASCEND-1 (EMA 2015)	ORR (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	67 (55,4)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	ORR (ocena badacza)	9,5 mies.	28 (56,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016 EMA 2015)	ORR (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	92 (56,4)	163
		11,3 mies.	54 (38,6)	140
ASCEND-2 (Crino 2016)	ORR (ocena badacza) w populacji PP*			54 (42,2)
ASCEND-1 (EMA 2015)	ORR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	52 (44,1)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	ORR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	75 (46,0)	163
		11,3 mies.	50 (35,7)	140
ASCEND-2 (Crino 2016)	ORR (ocena niezależnej komisji) w populacji PP*			50 (49,0)
Całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	ORR w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	7 (29,2)	24*
ASCEND-2 (Crino 2016)	ORR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	9 (45,0)	20
	ORR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		13 (39,4)	33
Odpowiedź całkowita				
ASCEND-1 (EMA 2015)	CR (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	2 (1,7)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	CR (ocena badacza)	9,5 mies.	0 (0,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	CR (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	3 (1,8)	163
		11,3 mies.	4 (2,9)	140
ASCEND-2 (Crino 2016)	CR (ocena badacza) w populacji PP*			4 (3,1)
ASCEND-1 (EMA 2015)	CR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	1 (0,8)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	CR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	3 (1,8)	163

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	0 (0,0)	140
	CR (ocena niezależnej komisji) w populacji PP*		0 (0,0)	102
Odpowiedź całkowita w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	CR w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	0 (0,0)	24*
ASCEND-2 (Crino 2016)	CR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	2 (10,0)	20
	CR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		1 (3,0)	33
Odpowiedź częściowa				
ASCEND-1 (EMA 2015)	PR (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	65 (53,7)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	PR (ocena badacza)	9,5 mies.	28 (56,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	PR (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	89 (54,6)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		PR (ocena badacza) w populacji PP*	11,3 mies.	50 (35,7)
ASCEND-1 (EMA 2015)	PR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	51 (43,2)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	PR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	72 (44,2)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		PR (ocena niezależnej komisji) w populacji PP*	11,3 mies.	50 (35,7)
			50 (49,0)	102
Odpowiedź częściowa w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	PR w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	7 (29,2)	24*
ASCEND-2 (Crino 2016)	PR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	7 (35,0)	20
	PR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		12 (36,4)	33
Stabilizacja choroby				
ASCEND-1 (EMA 2015)	SD (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	23 (19,0)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	SD (ocena badacza)	9,5 mies.	8 (16,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	SD (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	29 (17,8)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		SD (ocena badacza) w populacji PP*	11,3 mies.	54 (38,6)
			53 (41,4)	128
ASCEND-1 (EMA 2015)	SD (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	28 (23,7)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	SD (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	41 (25,2)	163
ASCEND-2			11,3	38 (27,1)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
(Crino 2016)	SD (ocena niezależnej komisji) w populacji PP*	mies.	37 (36,3)	102
Stabilizacja choroby w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	SD w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	7 (29,2)	24*
ASCEND-2 (Crino 2016)	SD w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	7 (35,0)	20
	SD w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		15 (45,5)	33
Progresja choroby				
ASCEND-1 (EMA 2015)	PD (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	13 (10,7)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	PD (ocena badacza)	9,5 mies.	8 (16,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	PD (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	16 (9,8)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	19 (13,6)	140
	PD (ocena badacza) w populacji PP*		17 (13,3)	128
ASCEND-1 (EMA 2015)	PD (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	23 (19,5)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	PD (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	18 (11,0)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	15 (10,7)	140
	PD (ocena niezależnej komisji) w populacji PP*		12 (11,8)	102
Progresja choroby w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	PD w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	6 (25,0)	24*
ASCEND-2 (Crino 2016)	PD w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	3 (15,0)	20
	PD w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		0 (0,0)	33
Odpowiedź nieznana				
ASCEND-1 (EMA 2015)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	18 (14,9)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza)	9,5 mies.	6 (12,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	26 (16,0)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	13 (9,3)	140
	Odpowiedź nieznana (ocena badacza) w populacji PP*		4 (3,1)	128
ASCEND-1 (EMA 2015)	Odpowiedź nieznana (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	15 (12,7)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	Odpowiedź nieznana (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	29 (17,8)	163
ASCEND-2		11,3	15 (10,7)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
(Crino 2016)	Odpowiedź nieznana (ocena niezależnej komisji) w populacji PP*	mies.	3 (2,9)	102
Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	4 (16,7)	24*
ASCEND-2 (Crino 2016)	Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	1 (5,0)	20
	Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		5 (15,2)	33
Brak CR/Brak PD				
ASCEND-2 (Mok 2015)	Brak CR/Brak PD (ocena badacza) w populacji FAS	11,3 mies.	0 (0,0)	140
	Brak CR/Brak PD (ocena badacza) w populacji PP*		0 (0,0)	128
ASCEND-2 (Crino 2016)	Brak CR/Brak PD (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS**		22 (15,7)	140
	Brak CR/Brak PD (ocena niezależnej komisji) w populacji PP*		0 (0,0)	102
Pozostałe rodzaje odpowiedzi				
ASCEND-2 (Crino 2016)	Redukcja wielkości guza u chorych z mierzalną zmianą na początku badania (ocena badacza)	11,3 mies.	94 (75,2)	125***
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna				

*obejmuje chorych, którzy nie mieli większych odstępstw od protokołu (np. wykluczono chorych, jeśli nie mieli: oceny guza po ocenie wyjściowej (n=9), udokumentowanej rearanżacji genu *ALK* z wykorzystaniem testu FISH zatwierdzonego przez FDA (n=3), ważnej oceny wyjściowej (n=2 wyłącznie (ocena niezależnej komisji), w tym 1 chory również bez udokumentowanej rearanżacji genu *ALK*), zmiany docelowej w ocenie wyjściowej (n=24 wyłącznie (ocena niezależnej komisji), w tym 1 chory bez oceny guza po ocenie wyjściowej).

**obejmuje chorych, którzy nie mieli zmian docelowych na początku badania (ocena niezależnej komisji) i którzy nie kwalifikują się do CR (po ocenie wyjściowej brak zmian innych niż docelowe nie dotyczących węzłów chłonnych oraz powrót do normalnych rozmiarów (- <10mm) wszystkich innych zmian węzłowych innych niż docelowe) i nie kwalifikują się do PD (np. brak nowych zmian czy brak rozwoju zmian innych niż docelowe)

^analizowano chorych z mierzalną chorobą na początku badania z co najmniej 1 oceną po ocenie wyjściowej bez nieznanej odpowiedzi na leczenie dot. zmiany docelowej lub ogólnej odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano także w podgrupach. Kontrolę choroby uzyskało 85% chorych z nieobecnyimi przerzutami do mózgu oraz 64-74% chorych z przerzutami do mózgu. W podgrupie chorych rasy azjatyckiej kontrolę choroby osiągnięto u 79,2%. Kontrolę choroby w zakresie przerzutów do mózgu obserwowano u 50-65% chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi oceniany w podgrupach mieścił się w zakresie od 20% do 74% – najniższy wynik uzyskali chorzy z nieodnotowaną progresją choroby po uprzednim inhibitorze ALK, a najwyższy chorzy z wynikiem 0 w skali sprawności w skali ECOG. Całkowity odsetek

odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu występował u od 17% do 83% chorych – najniższy odsetek odnotowano u chorych z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu po wcześniejszej radioterapii, a najwyższy u chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii.

Odpowiedź całkowitą obserwowano u od 0 do 2% chorych, z kolei odpowiedź całkowitą w zakresie przerzutów do mózgu u maksymalnie 33% (najwyższy wynik odnotowano u chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii). Odpowiedź częściową uzyskało od 32% do 56% chorych (najniższy odsetek dotyczył oceny niezależnej komisji u chorych z przerzutami do mózgu, a najwyższy – oceny badacza w przypadku chorych rasy kaukaskiej). Odpowiedź częściową w zakresie przerzutów do mózgu odnotowano u 0-50% chorych (najniższy wynik dotyczył chorych z niemierzalnymi przerzutami do mózgu, najwyższy – chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii oraz chorych rasy azjatyckiej).

Stabilizację choroby uzyskało od 9% do 41% (najniższy wynik dotyczył chorych z nieodnotowaną progresją choroby po uprzednim inhibitorze ALK, najwyższy chorych z przerzutami do mózgu). Stabilizacja choroby w zakresie przerzutów do mózgu występowała u 0-62% chorych (najniższy wynik dotyczył chorych rasy azjatyckiej, najwyższy chorych z niemierzalnymi przerzutami do mózgu). Z kolei progresję choroby obserwowano u stosunkowo niskiego odsetka chorych, tj. od 6% (ocena badacza chorych rasy kaukaskiej) do 20% (chorzy z progresją choroby po uprzednim inhibitorze ALK), natomiast progresję choroby w zakresie przerzutów do mózgu u od 9% (niemierzalne przerzuty do mózgu) do 50% (chorzy rasy azjatyckiej).

Odpowiedź nieznaną stwierdzono u od 8% do 46% chorych, a niemożliwą do sklasyfikowania u 15% chorych.

Wyniki w niektórych podgrupach należy analizować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność chorych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (ocena w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER		
				n (%)	N	
Kontrola choroby						
<i>ASCEND-2 (Crino 2016)</i>	DC (ocena badacza)	Przerzuty do mózgu	11,2 mies.	74 (74,0)	100	
<i>ASCEND-1 (Felip 2016)</i>	DC (ocena niezależnej komisji)		9,8 mies.	68 (69,4)	98	
<i>ASCEND-2 (Crino 2016)</i>			11,2 mies.	64 (64,0)	100	
<i>ASCEND-2 (Crino 2015)</i>			Przerzuty do mózgu nieobecne	11,3 mies.	34 (85,0)	40
<i>ASCEND-2 (Hida 2017)</i>	DC (ocena badacza)	Rasa azjatycka	8,1 mies.	19 (79,2)	24	
Kontrola choroby (DC) w zakresie przerzutów do mózgu						
<i>ASCEND-1 (Kim 2016)</i>	DC w zakresie przerzutów do mózgu (analiza <i>post-hoc</i>)	Mierzalne i niemierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem	9,8 mies.	49 (65,3)	75
			Bez wcześniejszej radioterapii		15 (65,2)	23
			Po radioterapii		34 (65,4)	52
		Mierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem		17 (60,7)	28
			Bez wcześniejszej radioterapii		4 (57,1)	7
			Po radioterapii		13 (61,9)	21
<i>ASCEND-2 (Hida 2017)</i>	DC w zakresie przerzutów do mózgu	Rasa azjatycka	Mierzalne przerzuty do mózgu	b/d	2 (50,0)	4
Całkowity odsetek odpowiedzi						
<i>ASCEND-1 (Kim 2016)</i>	ORR	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	50 (51,0)	98	
<i>ASCEND-2 (Crino 2016)</i>	ORR (ocena badacza)		11,2 mies.	33 (33,0)	100	
<i>ASCEND-1 (Kim 2016)</i>	ORR (ocena niezależnej komisji)		9,8 mies.	41 (41,8)	98	
<i>ASCEND-2 (Crino 2016)</i>			11,2 mies.	32 (32,0)	100	
<i>ASCEND-1 (EMA 2015)</i>	ORR (ocena badacza)		Przerzuty do mózgu nieobecne	9,8 mies.	56 (65,9)	85
	ORR (ocena niezależnej komisji)	48 (57,1)			84	
<i>ASCEND-1 (EMA 2015)</i>	ORR (ocena badacza) w populacji EAS	Odpowiedź na uprzedni inhibitor ALK	Tak	4,5 mies.	42 (61,8)	68
			Nie		25 (47,2)	53
		Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			63 (57,3)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			4 (36,4)	11

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (EMA 2015)	ORR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			50 (46,3)	108
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			2 (20,0)	10
ASCEND-1 (EMA 2015)	ORR (ocena badacza) w populacji EAS	Czas od ostatniej dawki inhibitora ALK do pierwszej dawki CER	≤2 mies.		53 (57,6)	92
			>2 mies. ≤ 4 mies.		6 (40,0)	15
			>4 mies.		8 (57,1)	14
	Region	Region	Ameryka Północna		45 (55,6)	81
			Europa		27 (56,3)	48
			Azja i Pacyfik		36 (70,6)	51
	Wiek	Wiek	<65 r.ż.		93 (61,6)	151
			≥65 r.ż.		15 (51,7)	29
	Płeć	Płeć	Mężczyźni		50 (63,3)	79
			Kobiety		58 (57,4)	101
	Rasa	Rasa	Kaukaska		67 (56,8)	118
			Azjatycka		38 (69,1)	55
	Stan sprawności ECOG	Stan sprawności ECOG	0		36 (73,5)	49
			≥1		72 (55,0)	131
	Obciążenie chorobą	Obciążenie chorobą	Początkowa suma nadłuższych średni leczonej zmiany < mediany		56 (62,2)	90
			Początkowa suma nadłuższych średni leczonej zmiany ≥ mediany		52 (57,8)	90
ALK+ w ocenie metodą FISH z użyciem sondy Vysis, przyjęta definicja ≥15% komórek nowotworowych	ALK+ w ocenie metodą FISH z użyciem sondy Vysis, przyjęta definicja ≥15% komórek nowotworowych	Spełnia kryteria		76 (58,9)	129	
		Nie spełnia kryteriów		32 (63,3)	50	
ASCEND-1 (Tan 2014)	ORR (ocena badacza)	Rasa kaukaska		4,5 mies.	84 (53,8)	156
ASCEND-2 (Hida 2017)	ORR (ocena badacza)	Rasa azjatycka		8,1 mies.	11 (45,8)	24
Całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu						
ASCEND-1 (Kim 2016)	ORR w zakresie przerzutów do mózgu (analiza post-hoc)	Mierzalne i niemierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem	9,8 mies.	14 (18,7)	75
			Bez wcześniejszej radioterapii		5 (21,7)	23
			Po radioterapii		9 (17,3)	52
		Mierzalne	Ogółem		10 (35,7)	28

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Shaw 2014b)		przerzuty do mózgu	Bez wcześniejszej radioterapii		3 (42,9)	7
			Po radioterapii		7 (33,3)	21
		Niemierzalne przerzuty do mózgu	33 (73,3)		45	
ASCEND-2 (Mok 2015)	ORR w zakresie przerzutów do mózgu	Mierzalne przerzuty do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		11,2 mies.	5 (83,3)	6
ASCEND-2 (Hida 2017)	ORR w zakresie przerzutów do mózgu	Rasa azjatycka	Mierzalne przerzuty do mózgu	b/d	2 (50,0)	4
Odpowiedź całkowita						
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	CR	Przerzuty do mózgu		9,8 mies.	1 (1,0)	98
ASCEND-2 (Crino 2016)	CR (ocena badacza)			11,2 mies.	0 (0,0)	100
ASCEND-2 (Crino 2016)	CR (ocena niezależnej komisji)			0 (0,0)	100	
ASCEND-1 (EMA 2015)	CR (ocena badacza) w populacji EAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		4,5 mies.	2 (1,8)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			0 (0,0)	11
	CR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			1 (0,9)	108
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			0 (0,0)	10
ASCEND-1 (Tan 2014)	CR (ocena badacza)	Rasa kaukaska		4,5 mies.	1 (0,6)	156
ASCEND-2 (Hida 2017)	CR (ocena badacza)	Rasa azjatycka		8,1 mies.	0 (0,0)	24
Odpowiedź całkowita w zakresie przerzutów do mózgu						
ASCEND-1 (Kim 2016)	CR w zakresie przerzutów do mózgu (analiza <i>post-hoc</i>)	Mierzalne i niemierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem	9,8 mies.	4 (5,3)	75
			Bez wcześniejszej radioterapii		2 (8,7)	23
			Po radioterapii		2 (3,8)	52
		Mierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem		0 (0,0)	28
			Bez wcześniejszej radioterapii		0 (0,0)	7
			Po radioterapii		0 (0,0)	21
ASCEND-1 (Shaw 2014b)		Niemierzalne przerzuty do mózgu			5 (11,1)	45
ASCEND-2 (Mok 2015)	CR w zakresie przerzutów do mózgu	Mierzalne przerzuty do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		11,2 mies.	2 (33,3)	6
ASCEND-2 (Hida 2017)	CR w zakresie przerzutów do mózgu	Rasa azjatycka	Mierzalne przerzuty do mózgu	b/d	0 (0,0)	4

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
Odpowiedź częściowa						
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	PR	Przerzuty do mózgu		9,8 mies.	49 (50,0)	98
ASCEND-2 (Crino 2016)	PR (ocena badacza)			11,2 mies.	33 (33,0)	100
	PR (ocena niezależnej komisji)				32 (32,0)	100
ASCEND-1 (EMA 2015)	PR (ocena badacza) w populacji EAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK	4,5 mies.	61 (55,5)	110	
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		4 (36,4)	11	
	PR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		49 (45,4)	108	
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		2 (20,0)	10	
ASCEND-1 (Tan 2014)	PR (ocena badacza)	Rasa kaukaska		4,5 mies.	83 (53,2)	156
ASCEND -2 (Hida 2017)	PR (ocena badacza)	Rasa azjatycka		8,1 mies.	11 (45,8)	24
Odpowiedź częściowa w zakresie przerzutów do mózgu						
ASCEND-1 (Kim 2016)	PR w zakresie przerzutów do mózgu (analiza <i>post-hoc</i>)	Mierzalne i niemierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem	9,8 mies.	10 (13,3)	75
			Bez wcześniejszej radioterapii		3 (13,0)	23
			Po radioterapii		7 (13,5)	52
		Mierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem		10 (35,7)	28
			Bez wcześniejszej radioterapii		3 (42,9)	7
			Po radioterapii		7 (33,3)	21
ASCEND-1 (Shaw 2014b)		Niemierzalne przerzuty do mózgu			0 (0,0)	45
ASCEND-2 (Mok 2015)	PR w zakresie przerzutów do mózgu	Mierzalne przerzuty do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		11,2 mies.	3 (50,0)	6
ASCEND -2 (Hida 2017)	PR w zakresie przerzutów do mózgu	Rasa azjatycka	Mierzalne przerzuty do mózgu	b/d	2 (50,0)	4
Stabilizacja choroby						
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	SD	Przerzuty do mózgu		9,8 mies.	22 (22,4)	98
ASCEND-2 (Crino 2016)	SD (ocena badacza)			11,2 mies.	41 (41,0)	100
	SD (ocena niezależnej komisji)				32 (32,0)	100
ASCEND-1 (EMA 2015)	SD (ocena badacza) w populacji EAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		4,5 mies.	22 (20,0)	110

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
	SD (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			1 (9,1)	11
		Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			27 (25,0)	108
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			1 (10,0)	10
ASCEND-1 (Tan 2014)	SD (ocena badacza)	Rasa kaukaska		4,5 mies.	34 (21,8)	156
ASCEND -2 (Hida 2017)	SD (ocena badacza)	Rasa azjatycka		8,1 mies.	8 (33,3)	24
Stabilizacja choroby w zakresie przerzutów do mózgu						
ASCEND-1 (Kim 2016)	SD w zakresie przerzutów do mózgu (analiza <i>post-hoc</i>)	Mierzalne i niemierzalne przerzuty do mózgu**	Ogółem	9,8 mies.	35 (46,7)	75
			Bez wcześniejszej radioterapii		10 (43,5)	23
			Po radioterapii		25 (48,1)	52
		Mierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem		7 (25,0)	28
			Bez wcześniejszej radioterapii		1 (14,3)	7
			Po radioterapii		6 (28,6)	21
ASCEND-1 (Shaw 2014a)		Niemierzalne przerzuty do mózgu			28 (62,2)	45
ASCEND -2 (Hida 2017)	SD w zakresie przerzutów do mózgu	Rasa azjatycka	Mierzalne przerzuty do mózgu	b/d	0 (0,0)	4
Progresja choroby						
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	PD	Przerzuty do mózgu		9,8 mies.	7 (7,1)	98
ASCEND-2 (Crino 2016)	PD (ocena badacza)			11,2 mies.	16 (16,0)	100
	PD (ocena niezależnej komisji)				11 (11,0)	100
ASCEND-1 (EMA 2015)	PD (ocena badacza) – w populacji EAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		4,5 mies.	12 (10,9)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			1 (10,0)	10
	PD (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			22 (20,4)	108
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			1 (9,1)	11
ASCEND-1 (Tan 2014)	PD (ocena badacza)	Rasa kaukaska			10 (6,4)	156
ASCEND -2 (Hida 2017)	PD (ocena badacza)	Rasa azjatycka		8,1 mies.	3 (12,5)	24
Progresja choroby w zakresie przerzutów do mózgu						
ASCEND-1	PD w zakresie	Mierzalne i	Ogółem	9,8 mies.	12 (16,0)	75

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
(Kim 2016)	przerzutów do mózgu (analiza <i>post-hoc</i>)	niemierzalne przerzuty do mózgu**	Bez wcześniejszej radioterapii		5 (21,7)	23
			Po radioterapii		7 (13,5)	52
		Mierzalne przerzuty do mózgu	Ogółem		6 (21,4)	28
			Bez wcześniejszej radioterapii		2 (28,6)	7
			Po radioterapii		4 (19,0)	21
		ASCEND-1 (Shaw 2014b)			Niemierzalne przerzuty do mózgu	
ASCEND-2 (Hida 2017)	PD w zakresie przerzutów do mózgu	Rasa azjatycka	Mierzalne przerzuty do mózgu	b/d	2 (50,0)	4
Odpowiedź nieznana						
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Odpowiedź nieznana	Przerzuty do mózgu		9,8 mies.	19 (9,4)	98
ASCEND-2 (Crino 2016)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza)			11,2 mies.	10 (10,0)	100
	Odpowiedź nieznana (ocena niezależnej komisji)			10 (10,0)	100	
ASCEND-1 (EMA 2015)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza) w populacji EAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		4,5 mies.	13 (11,8)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			5 (45,5)	11
	Odpowiedź nieznana (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			9 (8,3)	108
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			6 (60,0)	10
ASCEND-1 (Tan 2014)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza)	Rasa kaukaska		4,5 mies.	28 (17,9)	156
ASCEND-2 (Hida 2017)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza)	Rasa azjatycka		8,1 mies.	2 (8,3)	24
Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu						
ASCEND-1 (Kim 2016)	Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu (analiza <i>post-hoc</i>)	Mierzalne i niemierzalne przerzuty do mózgu***	Ogółem	9,8 mies.	14 (18,7)	75
			Bez wcześniejszej radioterapii		3 (13,0)	23
			Po radioterapii		11 (21,2)	52
		Mierzalne przerzuty do mózgu^	Ogółem		5 (17,9)	28
			Bez wcześniejszej radioterapii		1 (14,3)	7
			Po radioterapii		4 (19,0)	21
ASCEND-1 (Shaw 2014a)		Niemierzalne przerzuty do mózgu		8 (17,8)	45	
Brak CR/Brak PD						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
				n (%)	N
ASCEND-2 (Crino 2016)	Brak CR/Brak PD (ocena niezależnej komisji)	Przerzuty do mózgu	11,2 mies.	15 (15,0)	100
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna					

*chorzy, u których zmiany były mierzalne, wynik na podstawie badania RM

**w przypadku chorych z niemierzalnymi zmianami w mózgu na początku badania, SD definiowano jako niepełną odpowiedź i brak progresji

***odpowiedź określano jako nieznaną w przypadku, gdy w czasie wszystkich pomiarów odpowiedź była nieznaną (N=5), każdy z pomiarów był nieważny (N=1), ocena progresji choroby została wykonana zbyt późno (N=3) lub ocena stabilizacja choroby została wykonana zbyt wcześnie (N=9)

^odpowiedź określano jako nieznaną w przypadku, gdy w czasie wszystkich pomiarów odpowiedź była nieznaną (N=2), każdy z pomiarów był nieważny (N=1), ocena progresji choroby została wykonana zbyt późno (N=0) lub ocena stabilizacja choroby została wykonana zbyt wcześnie (N=5)

3.11.4.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie zawierała się w zakresie od 7 do ok. 10 miesięcy w populacji ogółem, natomiast w podgrupach od 7 do 11 miesięcy. Najkrótszą medianę odnotowano u chorych z przerzutami, natomiast najdłuższą u chorych z Europy. W niektórych podgrupach mediana nie została osiągnięta. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w zakresie przerzutów do mózgu wynosiła 7 miesięcy, a w przypadku chorych z mierzalnymi przerzutami nawet 13 miesięcy.

Wyniki w niektórych podgrupach należy analizować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność chorych.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe zestawienie.

Tabela 46.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena w populacji ogólnej i w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
				Mediana (zakres) [mies.]	N
ASCEND-1 (EMA 2015)	DoR (ocena badacza) w populacji EAS	Ogółem	4,5 mies.	7,39 (5,42; 10,12)	67
ASCEND-1 (Kim 2016, EMA 2015)	DoR (w ocenie badacza) w populacji FAS		10,2 mies.	8,25 (6,80; 9,69)	92
ASCEND-2 (Crino 2016)			11,3 mies.	9,7 (7,1; 11,1)*	54
ASCEND-1 (EMA 2015)	DoR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS		4,5 mies.	7,06 (4,80; n/o)	52
ASCEND-1 (Kim 2016)	DoR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS		10,2 mies.	8,8 (6,0; 13,1)	75
ASCEND-2 (Crino 2016)	DoR (ocena niezależnej komisji) w populacji PP**		11,3 mies.	9,7 (5,6; 12,9)*	50
Ocena w podgrupach					
ASCEND-1 (Shaw 2014a, Shaw 2014b)	DoR (ocena badacza)	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	6,9 (5,4; 8,3)	50
ASCEND-2 (Crino 2016)			11,2 mies.	9,2 (5,5; 11,1)*	100
ASCEND-2 (Mok 2015)	DoR (ocena niezależnej komisji)		11,2 mies.	9,3 (5,5; 12,9)*	100
ASCEND-1 (Kim 2016)			9,8 mies.	8,2 (5,6; 13,1)	98
ASCEND-1 (EMA 2016)	DoR (ocena badacza)	Przerzuty do mózgu nieobecne	9,8 mies.	10,12 (5,52; n/o)	56
	DoR (ocena niezależnej komisji)			8,31 (5,91; n/o)	48
ASCEND-2 (Crino 2015)	DoR (ocena badacza)		11,2 mies.	10,3 (7,4; 16,6)	40
ASCEND-1 (EMA 2015)	DoR (ocena badacza) w populacji EAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK	4,5 mies.	7,29 (5,09; 10,12)	63
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		n/o (7,85; n/o)	4
	DoR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		7,06 (5,52; n/o)	50
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		n/o (7,79; n/o)	2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER		
					Mediana (zakres) [mies.]	N	
	DoR (ocena badacza) w populacji EAS	Odpowiedź na uprzedni inhibitor ALK	Tak		7,29 (4,21; 11,04)	42	
			Nie		10,12 (4,50; 11,40)	25	
		Czas od ostatniej dawki inhibitora ALK do pierwszej dawki CER	≤2 mies.		7,29 (5,09; 10,12)	53	
			>2 mies. ≤ 4 mies.		n/o (4,01; n/o)	6	
			>4 mies.		7,85 (3,15; 7,85)	8	
	DOR (ocena badacza) w populacji EAS	Region	Amerika Północna		7,39 (4,50; 11,04)	45	
			Europa		11,40 (4,21; n/o)	27	
			Azja i Pacyfik		10,12 (7,29; n/o)	36	
		Wiek	<65 r.ż.		7,85 (6,93; 11,40)	93	
			≥65 r.ż.		10,12 (4,14; n/o)	15	
		Płeć	Kobiety		9,69 (7,29; 11,04)	50	
			Mężczyźni		7,85 (5,09; n/o)	58	
		Rasa	Kaukaska		6,93 (4,50; 11,40)	67	
			Azjatycka		10,12 (7,29; n/o)	38	
		Stan sprawności ECOG	0		n/o (9,69; n/o)	36	
			≥1		7,29 (5,42; 11,04)	72	
		Obciążenie chorobą	Początkowa suma nadłuższych średni leczonej zmiany < mediany		n/o (7,29; n/o)	56	
			Początkowa suma nadłuższych średni leczonej zmiany ≥ mediany		6,93 (5,09; 11,04)	52	
		ALK+ w ocenie metodą FISH z użyciem sondy Vysis, przyjęta definicja ≥15% komórek nowotworowych	Spełnia kryteria		9,69 (6,93; 11,04)	76	
	Nie spełnia kryteriów			n/o (4,17; n/o)	32		
	ASCEND-1 (Tan 2014)	DOR (ocena badacza)	Rasa kaukaska		4,5 mies.	7,85 (5,39; 11,07)	84
	ASCEND-2 (Hida 2017)	DOR (ocena badacza)	Rasa azjatycka		8,1 mies.	9,2 (4,0; n/o)	24
	DoR w zakresie przerzutów mózgu w badaniu RM						
	ASCEND-1 (Shaw 2014b)	DoR w zakresie przerzutów do mózgu w badaniu RM			9,8 mies.	6,9 (2,8; n/o)	59

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
				Mediana (zakres) [mies.]	N
ASCEND-1 (Kim 2016)	DoR w zakresie przerzutów do mózgu w badaniu RM	Przerzuty mierzalne i niemierzalne		6,9 (2,9; n/o)	75
				11,1 (2,8; n/o)	28
ASCEND-2 (Felip 2016)	DoR w zakresie przerzutów do mózgu	Przerzuty mierzalne	11,2 mies.	12,8 (4,0; 13,2)	100
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna					

*wynik jako mediana (95% CI)

**obejmuje chorych, którzy nie mieli większych odstępstw od protokołu (np. wykluczono chorych, jeśli nie mieli: oceny guza po ocenie wyjściowej (n=9), udokumentowanej rearanżacji genu *ALK* z wykorzystaniem testu FISH zatwierdzonego przez FDA (n=3), ważnej oceny wyjściowej (n=2 wyłącznie (ocena niezależnej komisji), w tym 1 chory również bez udokumentowanej rearanżacji genu *ALK*), zmiany docelowej w ocenie wyjściowej (n=24 wyłącznie (ocena niezależnej komisji), w tym 1 chory bez oceny guza po ocenie wyjściowej)

3.11.4.3. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie

Prawdopodobieństwo uzyskania 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej wynosiło 56-59%, natomiast w podgrupach od 57% (chorzy z progresją choroby po uprzednim inhibitorze ALK) do 100% (chorzy z nieodnotowaną progresją choroby po uprzednim inhibitorze ALK). Z kolei prawdopodobieństwo uzyskania 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej wynosiło 26-38%, natomiast w podgrupach od 23% (chorzy z przerzutami do mózgu w ocenie badacza) do 34% (chorzy z przerzutami do mózgu w ocenie niezależnej komisji).

Wyniki w niektórych podgrupach należy analizować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność grup.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się poniżej.

Tabela 47.

Prawdopodobieństwo 6 i 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie (ocena w populacji ogólnej i w podgrupach)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
				% (95% CI)	N
ASCEND-1 (EMA 2015)	6-miesięczna odpowiedź na leczenie (ocena badacza) w populacji EAS	Ogółem	4,5 mies.	58,5 (43,5; 70,8)	67
	6-miesięczna odpowiedź na leczenie (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS			56,2 (36,5; 71,9)	52

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
				% (95% CI)	N
	6-miesięczna odpowiedź na leczenie (ocena badacza) w populacji EAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		56,1 (40,7; 68,9)	63
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		100 (100,0; 100,0)	4
	6-miesięczna odpowiedź na leczenie (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		57,3 (37,2; 73,1)	50
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		n/o (n/o; n/o)	2
ASCEND-1 (Kim 2016)	12-miesięczna odpowiedź na leczenie (ocena badacza)	Ogółem	10,2 mies.	26 (16; 36)	163
	12-miesięczna odpowiedź na leczenie (ocena niezależnej komisji)			38,1 (25,4; 50,7)	163
	12-miesięczna odpowiedź na leczenie (ocena badacza)	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	23,2 (11,8; 36,8)	98
	12-miesięczna odpowiedź na leczenie (ocena niezależnej komisji)			33,9 (18,3; 50,1)	98
ASCEND-1 (Tan 2014)	12-miesięczne prawdopodobieństwo DOR	Rasa kaukaska	4,5 mies.	23,8 (8,7; 43,0)	84
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna					

3.11.4.4. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił w populacji ogółem od około 6 do 8 tygodni, natomiast u chorych z przerzutami do mózgu 6 tygodni, a u chorych rasy azjatyckiej ponad 8 tygodni. Wyniki analizy *post-hoc* analizowano, ponieważ nie odnaleziono innych danych dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
				Mediana (95% CI) [tyg.]	N
ASCEND-1 (Kim 2016)	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (analiza <i>post-hoc</i>)	Ogółem	10,2 mies.	6,1 (5,9; 7,6)	92
ASCEND-2 (Crino 2016)	Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (ocena badacza) w populacji FAS		11,3 mies.	7,82 (6,95; 24,33)*	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
				Mediana (95% CI) [tyg.]	N
ASCEND-1 (Kim 2016)	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (analiza <i>post-hoc</i>) w badaniu RM/TK	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	6,1 (5,1; 19,1)	75
ASCEND-2 (Hida 2017)	Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (ocena badacza)	Rasa azjatycka	8,1 mies.	8,2 (7,31; 15,05)**	24
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

*w badaniu wynik punktu końcowego podany w miesiącach (zakres): 1,8 mies. (1,6; 5,6)

**w badaniu wynik punktu końcowego podany w miesiącach (zakres): 1,9 mies. (1,7; 3,5)

3.11.4.5. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

U chorych z przerzutami do mózgu odpowiedź na leczenie najczęściej występowała u chorych, u których odpowiedź na leczenie trwała od 6 do 12 miesięcy (57%). U chorych, u których odpowiedź trwała poniżej 6 miesięcy lub powyżej 6 miesięcy, odsetek ten wynosił 21%.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 49.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Kim 2016)	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od DoR w badaniu RM/TK (analiza <i>post-hoc</i>)	≤6	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	3 (21,4)	14
		>6-12			8 (57,1)	14
		>12			3 (21,4)	14
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.12. Ocena skuteczności praktycznej certynibu (badania jednoramienne)

Ocena skuteczności praktycznej została wykonana na podstawie badań *Cadranel 2018*, *Metro 2017*, *Bendaly 2017*, *Chiari 2015* i *Gainor 2015*. Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie.

3.12.1. OS

3.12.1.1. Czas przeżycia całkowitego

Mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych leczonych wcześniej inhibitorem ALK wynosiła od 15,5 do 22 miesięcy. Mediana ta może być nieznacznie dłuższa niż w przypadku badań eksperymentalnych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 50.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Cadranel 2018</i>	OS	3,9 mies.	b/d	Nie oceniany/dane niedojrzałe	214
<i>Bendaly 2017</i>		3,8 mies.	9 (15,5)	15,5 (13,1; 22,1)*	58
<i>Metro 2017</i>		7,4 mies.	b/d	15,5 (b/d)	70
<i>Chiari 2015</i>		14 mies.	b/d	22 (10; 34)	22
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

*wynik dla populacji ogólnej, w której chorzy przyjmujący CER 750 mg stanowili ponad 70%, a chorzy stosujący CER w dawce 450 mg stanowili około 10% populacji ogólnej

3.12.1.2. Częstość występowania zgonu

W badaniu *Metro 2017* zgon ogółem odnotowano u 28 (40,0%) chorych stosujących CER.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 51.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
<i>Metro 2017</i>	Zgon ogółem	7,4 mies.	28 (40,0)	70
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.12.1.3. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

W badaniu *Metro 2017* wskaźnik 6- i 12- miesięcznego przeżycia całkowitego wynosił odpowiednio 69,7% i 55,8%.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 52.
Prawdopodobieństwo 6- i 12 miesięcznego OS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			% (95% CI)	N
<i>Metro 2017</i>	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	7,4 mies.	69,7 (b/d)	70
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS		55,8 (b/d)	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.12.2. PFS

3.12.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych wcześniej inhibitorem ALK wynosiła w analizowanych badaniach od 7 do 13 miesięcy w populacji ogółem. Mediany te mogą być nieznacznie dłuższe niż mediany PFS odnotowane w czasie badań eksperymentalnych. Natomiast w podgrupach mediana PFS mieściła się w zakresie od 4,2 (chorzy, u których stosowano przez cały okres badania CER w dawce 750 mg/dobę) do 9,1 miesięcy (chorzy u których zredukowano dawkę CER w czasie trwania badania z powodu działań niepożądanych (n=33) oraz chorzy u których w chwili rozpoczęcia badania podano CER w dawce innej niż 750 mg/dobę (n=5)). Wyniki w podgrupach należy analizować z ostrożnością ze względu na niewielką liczebność.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER		
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Cadranel 2018</i>	PFS	Ogółem	3,9 mies.	b/d	Niedostępna	214
<i>Bendaly 2017</i>		Ogółem	3,8 mies.	14 (24,1)	12,9 (7,5;14,7) [#]	58
<i>Metro 2017</i>		Ogółem	7,4 mies.	b/d	8,2 (b/d)	70
		Chorzy, u których stosowano przez cały okres badania CER w dawce 750 mg/dobę			4,2 (b/d)	32
		Chorzy u których zredukowano dawkę CER w czasie trwania badania z powodu działań niepożądanych (n=33) oraz chorzy u których w chwili rozpoczęcia badania podano CER w dawce innej niż 750 mg/dobę (n=5)			9,1 (b/d)	38
<i>Chiari 2015</i>		Ogółem	14 mies.	b/d	7 (6; 8)	22
<i>Gainor 2015</i>		Chorzy, u których monoterapia KRYZ była ostatnią terapią przed zastosowaniem CER	53,2 mies. ^{***}	b/d	7,8 (6,5; 9,1)	73
		Chorzy z mutacją <i>ALK</i> , prowadzącą do oporności na KRYZ [#]			7,8 (5,4; 9,8)	53
		Chorzy bez mutacji <i>ALK</i> , prowadzącej do oporności na KRYZ [#]			5,4 (2,7; 10,8)**	7
			Chorzy bez mutacji <i>ALK</i> , prowadzącej do oporności na KRYZ [#]		6,5 (4,0; 9,7)**	16
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*wynik dla populacji ogólnej, w której chorzy przyjmujący CER 750 mg stanowili ponad 70%, a chorzy stosujący CER w dawce 450 mg stanowili około 10% populacji ogólnej

**w badaniu wskazano na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy wskazanymi podgrupami, p-wartość=0,510

***okres obserwacji dla całego leczenia sekwencyjnego: kryzotynib a następnie certynib

[#]oporność na KRYZ ustalona na podstawie biopsji wykonanej po terapii KRYZ, ale przed terapią CER

3.12.2.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu *Metro 2017* wskaźnik 6- i 12- miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił odpowiednio 54,4% i 32,8%.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 54.
Prawdopodobieństwo 6- i 12 miesięcznego PFS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			% (95% CI)	N
Metro 2017	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS	7,4 mies.	54,4 (b/d)	64
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS		32,8 (b/d)	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.12.3. Odpowiedź na leczenie

3.12.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Cadranel 2018* w czasie 3,9 mies. kontrolę choroby uzyskało około 75% chorych, a ORR wynosiło około 52%, z czego u około 5% chorych wystąpiła odpowiedź całkowita, a odpowiedź częściowa u 47%. Stabilizację choroby odnotowano u około 23%, a progresję choroby u około 13% chorych. Z kolei w badaniu, w którym chorzy stosowali CER przez 3 miesiące, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 65,7 (odpowiednio 5,7% dla CR i 60% dla PR). Stabilizacja choroby została osiągnięta u 28,6 % chorych a progresję odnotowano u 5,7% chorych. W badaniu *Metro 2017*, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 7,4 miesiąca, kontrolę choroby odnotowano u 67,2% chorych, ogólną odpowiedź na leczenie u 40,6% chorych a chorobę stabilną u 26,6% chorych. W czasie terapii trwającej 14 miesięcy w badaniu *Chiari 2015* korzyść kliniczną (kontrolę choroby) podczas leczenia certynibem uzyskało 91% chorych, a częściową odpowiedź na leczenie 86%. Stabilizację choroby oraz progresję choroby odnotowano odpowiednio u 9% i 5% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 55.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
Cadranel 2018	Kontrola choroby	3,9 mies.	112 (75,2)	149
	Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)		78 (52,3)	149
	Odpowiedź całkowita		8 (5,4)	149
	Odpowiedź częściowa		70 (47,0)	149
	Stabilizacja choroby		34 (22,8)	149
	Progresja choroby		19 (12,8)	149
	Brak oceny odpowiedzi		18 (12,1)	149
Bendaly 2017	Całkowity odsetek odpowiedzi	3 mies.	23 (65,7)	35

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
	Odpowiedź całkowita		2 (5,7)	35
	Odpowiedź częściowa		21 (60,0)	35
	Stabilizacja choroby		10 (28,6)	35
	Progresja choroby		2 (5,7)	35
Metro 2017	Ogólna odpowiedź (odpowiedź całkowita i częściowa)	7,4 mies.	26 (40,6)	64
	Odpowiedź całkowita		1 (1,6)	64
	Odpowiedź częściowa		25 (39,1)	64
	Choroba stabilna		17 (26,6)	64
	Progresja choroby		21 (32,8)	64
	Kontrola choroby*		43 (67,2)	64
Chiari 2015	Korzyść kliniczna (kontrola choroby)	14 mies.	20 (90,9)	22
	Odpowiedź częściowa		19 (86,4)	22
	Stabilizacja choroby		2 (9,1)	22
	Progresja choroby		1 (4,5)	22

GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna

*kontrola choroby definiowana jako odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna przez co najmniej 8 tygodni

W badaniu *Cadranel 2018* odpowiedź na leczenie oceniano w licznych podgrupach, m.in. w zależności od stanu sprawności w skali ECOG, obecności przerzutów do mózgu, liczby wcześniejszych terapii czy czasu trwania terapii kryzotyribem. Z reguły najkorzystniejsze wyniki obserwowano u chorych o stanie sprawności w skali ECOG 0-1 oraz bez przerzutów, a także u chorych leczonych uprzednio maksymalnie dwoma terapiami. W przypadku pozostałych podgrup wyniki nie były jednorodne i wnioskowanie na ich podstawie jest stosunkowo ograniczone.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 56.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST w podgrupach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
Cadranel 2018	Całkowity odsetek odpowiedzi	Stan sprawności ECOG	0-1	4,6	60 (55,0)	109
			≥2	2,3	14 (42,4)	33
		Przerzuty do mózgu	Tak	3,3	35 (48,6)	72
			Nie	4,5	30 (60,0)	50
		Liczba przerzutów	1-3	b/d	73 (52,9)	138

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
			>3		8 (66,7)	12
		Liczba wcześniejszych terapii	≤2	3,8	40 (55,6)	72
			>2	3,7	38 (50,0)	76
		Czas trwania terapii KRYZ	<5 mies.	2,3	13 (36,1)	36
			Od 5 do <9,2 mies.	3,0	16 (51,6)	31
			Od 9,2 do <16	5,1	22 (62,9)	35
			>16 mies.	7,6	25 (58,1)	43
		Redukcja dawki CER*	Tak	4,9	41 (55,4)	74
			Nie	2,7	37 (49,3)	75
		KRYZ w ostatniej linii leczenia			b/d	b/d (53,2)
	Chemioterapia poprzedzona leczeniem KRYZ w ostatniej linii leczenia			b/d	b/d (51,3)	b/d
	KRYZ jako jedyna wcześniejsza terapia			b/d	b/d (75,0)	10
	Odpowiedź całkowita	Stan sprawności ECOG	0-1	4,6	8 (7,3)	109
			≥2	2,3	0 (0,0)	33
		Przerzuty do mózgu	Tak	3,3	2 (2,8)	72
			Nie	4,5	4 (8,0)	50
		Liczba wcześniejszych terapii	≤2	3,8	5 (6,9)	72
			>2	3,7	3 (3,9)	76
		Czas trwania terapii KRYZ	<5 mies.	2,3	0 (0,0)	36
			Od 5 do <9,2 mies.	3,0	4 (12,9)	31
Od 9,2 do <16			5,1	2 (5,7)	35	
>16 mies.			7,6	2 (4,7)	43	
Redukcja dawki CER*	Tak	4,9	5 (6,8)	74		
	Nie	2,7	3 (4,0)	75		
Odpowiedź częściowa	Stan sprawności ECOG	0-1	4,6	52 (47,7)	109	
		≥2	2,3	14 (42,4)	33	
	Przerzuty do mózgu	Tak	3,3	33 (45,8)	72	
		Nie	4,5	26 (52,0)	50	
	Liczba wcześniejszych terapii	≤2	3,8	35 (48,6)	72	
		>2	3,7	35 (46,1)	76	
	Czas trwania terapii KRYZ	<5 mies.	2,3	13 (36,1)	36	
		Od 5 do <9,2 mies.	3,0	12 (38,7)	31	
		Od 9,2 do <16	5,1	20 (57,1)	35	
		>16 mies.	7,6	23 (53,5)	43	
Redukcja dawki CER*	Tak	4,9	36 (48,6)	74		
	Nie	2,7	34 (45,3)	75		
Stabilizacja	Stan sprawności ECOG	0-1	4,6	28 (25,7)	109	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER		
					n (%)	N	
	choroby		≥2	2,3	4 (12,1)	33	
		Przerzuty do mózgu	Tak	3,3	18 (25,0)	72	
			Nie	4,5	6 (12,0)	50	
		Liczba wcześniejszych terapii	≤2	3,8	18 (25,0)	72	
			>2	3,7	15 (19,7)	76	
		Czas trwania terapii KRYZ	<5 mies.	2,3	10 (27,8)	36	
			Od 5 do <9,2 mies.	3,0	5 (16,1)	31	
			Od 9,2 do <16	5,1	7 (20,0)	35	
			>16 mies.	7,6	10 (23,3)	43	
		Redukcja dawki CER*	Tak	4,9	17 (23,0)	74	
			Nie	2,7	17 (22,7)	75	
		Progresja choroby	Stan sprawności ECOG	0-1	4,6	11 (10,1)	109
				≥2	2,3	8 (24,2)	33
			Przerzuty do mózgu	Tak	3,3	8 (11,1)	72
	Nie			4,5	8 (16,0)	50	
	Liczba wcześniejszych terapii		≤2	3,8	10 (13,9)	72	
			>2	3,7	9 (11,8)	76	
	Czas trwania terapii KRYZ		<5 mies.	2,3	10 (27,8)	36	
			Od 5 do <9,2 mies.	3,0	3 (9,7)	31	
			Od 9,2 do <16	5,1	3 (8,6)	35	
			>16 mies.	7,6	3 (7,0)	43	
	Redukcja dawki CER*		Tak	4,9	8 (10,8)	74	
			Nie	2,7	11 (14,7)	75	
	Brak oceny odpowiedzi		Stan sprawności ECOG	0-1	4,6	9 (8,3)	109
				≥2	2,3	6 (18,2)	33
			Przerzuty do mózgu	Tak	3,3	10 (13,9)	72
				Nie	4,5	5 (10,0)	50
		Liczba wcześniejszych terapii	≤2	3,8	3 (4,2)	72	
			>2	3,7	13 (17,1)	76	
		Czas trwania terapii KRYZ	<5 mies.	2,3	3 (8,3)	36	
Od 5 do <9,2 mies.			3,0	5 (16,1)	31		
Od 9,2 do <16			5,1	3 (8,6)	35		
>16 mies.			7,6	5 (11,6)	43		
Redukcja dawki CER*		Tak	4,9	6 (8,1)	74		
		Nie	2,7	10 (13,3)	75		
Odpowiedź nieznaną		Stan sprawności ECOG	0-1	4,6	1 (0,9)	109	
			≥2	2,3	1 (3,0)	33	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		OBS, mediana	CER			
					n (%)	N		
		Przerzuty do mózgu	Tak	3,3	1 (1,4)	72		
			Nie	4,5	1 (2,0)	50		
		Liczba wcześniejszych terapii	≤2	3,8	1 (1,4)	72		
			>2	3,7	1 (1,3)	76		
		Czas trwania terapii KRYZ	<5 mies.	2,3	0 (0,0)	36		
			Od 5 do <9,2 mies.	3,0	2 (6,5)	31		
			Od 9,2 do <16	5,1	0 (0,0)	35		
			>16 mies.	7,6	0 (0,0)	43		
		Redukcja dawki CER*	Tak	4,9	2 (2,7)	74		
			Nie	2,7	0 (0,0)	75		
		GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

*redukcja była spowodowana wystąpieniem działań niepożądanych

3.12.3.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Metro 2017*, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,5 miesiąca.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 57.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
<i>Metro 2017</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	7,4 mies.	9,5 (6,7; 13,3)	64
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.13. Ocena bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z docetakselem i pemetreksedem (badanie randomizowane)

Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Ocena bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z komparatorami możliwa była jedynie w przypadku docetakselu i pemetreksedu (łącznie oraz oddzielnie dla DOC i PEM w przypadku części punktów końcowych⁴⁵) na podstawie badania ASCEND-5. Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenie niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Wartości parametrów NNT/NNH należy traktować ze znaczną ostrożnością, ponieważ czas leczenia certynibem oraz docetakselem lub pemetreksedem znacznie się różniły.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Zgony

Wśród chorych biorących udział w badaniu ASCEND-5 odsetek zgonów w czasie trwania leczenia był niski, chociaż większy u chorych stosujących CER niż w grupie kontrolnej.

⁴⁵ W badaniu ASCEND-5 przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Badanie to nie zostało jednak zaprojektowane tak, aby wyniki te były równie wiarygodne, jak porównanie względem dwóch grup, dla których przeprowadzona była randomizacja. Dane przedstawione osobno dla porównania względem DOC i PEM należy więc traktować z ostrożnością

Wartość NNH była jednak wysoka (11), co świadczy o tym, że podanie certynibu 11 chorym spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zgonu. Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami podczas analizy częstości zgonów spowodowanych działaniami niepożądanymi lub zdarzeniami niepożądanymi. Należy także podkreślić, że żaden ze zgonów nie został uznany przez badaczy jako związany z leczeniem, a częstość występowania zgonów w czasie pierwszych 6 tygodni terapii była podobna w obydwu analizowanych grupach.

Poniżej przedstawiono szczegółowe obliczenia.

Tabela 58.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgony										
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zgon w czasie trwania leczenia	16,5 mies.	15 (13,0)	115	5 (4,4)	113	3,24 (1,14; 9,24)	0,09 (0,01; 0,16)	11 (6; 100)	TAK
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zgon z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca		13 (11,3)	115	5 (4,4)	113	2,75 (0,95; 8,00)	0,07 (-0,0004; 0,14)	n/d	NIE
	Zgon z powodu choroby naczyń mózgowych		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Zgon z powodu niewydolności oddechowej		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zgon (bez progresji choroby)		8 (7,0)	115	5 (4,3)	116	1,66 (0,53; 5,23)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zgon z powodu działań niepożądanych**		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych		2 (1,7)*	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*1 z powodu zdarzeń naczyniowo-mózgowych i 1 z powodu niewydolności oddechowej – żaden nie był związany z leczeniem

**u 1 chorego odnotowano zgon w fazie przedłużonej leczenia z przyczyn o przypuszczalnym związku z leczeniem

W badaniu *ASCEND-5* (publikacja *EMA 2017*) przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Badanie nie zostało jednak zaprojektowane tak, aby wyniki te były równie wiarygodne, jak porównanie względem dwóch grup, dla których przeprowadzona była randomizacja. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy więc traktować z ostrożnością.

W przypadku analizy częstości występowania zgonów w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie. W przypadku porównania względem DOC, wykazano, iż zgon w czasie trwania leczenia odnotowano u 13,0% chorych stosujących CER i u 4,1% chorych stosujących DOC, a różnica między grupami jest znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 59.
Częstość występowania zgonów – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zgon w czasie trwania leczenia	16,5 mies.	15 (13,0)	115	2 (5,0)	40	2,85 (0,62; 13,06)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE
	Zgon z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca		13 (11,3)		2 (5,0)		2,85 (0,62; 13,06)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE
	Zgon z powodu choroby naczyń mózgowych		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Zgon z powodu niewydolności oddechowej		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 60.
Częstość występowania zgonów – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zgon w czasie trwania leczenia	16,5 mies.	15 (13,0)	115	3 (4,1)	73	3,50 (0,98; 12,55)	0,09 (0,01; 0,17)	11 (5; 100)	TAK
	Zgon z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca		13 (11,3)		3 (4,1)		2,97 (0,82; 10,82)	0,07 (-0,002; 0,15)	n/d	NIE
	Zgon z powodu choroby naczyń mózgowych		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Zgon z powodu niewydolności oddechowej		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.2. Ciężkie działania niepożądane

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. W obydwu grupach działania te raportowano u około 11% chorych.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

Tabela 61.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie działania niepożądane ogółem											
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	Ciężkie działania niepożądane	Dowolny	16,5 mies.	13 (11,3)	115	12 (10,6)	113	1,07 (0,47; 2,46)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.3. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono jedynie dla grupy przyjmującej chemioterapię. Zmęczenie związane z leczeniem występowało u 24% chorych w tej grupie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 62.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>ASCEND-5 (Shaw 2017)</i>	Zmęczenie	Ogółem	16,5 mies.	b/d	115	27 (23,9)	113	n/o	n/o	n/o	b/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obydwu analizowanych grupach. Różnic istotnych statystycznie nie odnotowano także podczas analizy częstości zdarzeń o 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Również w przypadku analizy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosownym leczeniem (w tym zdarzeń o 3.-4. stopniu nasilenia) nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Dowolny	16,5 mies.	49 (42,6)	115	36 (31,9)	113	1,59 (0,92; 2,73)	0,11 (-0,02; 0,23)	n/d	NIE
		3.		40 (34,8)	115	28 (24,8)	113	1,62 (0,91; 2,87)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE
		4.		12 (10,4)	115	8 (7,1)	113	1,53 (0,60; 3,89)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosownym leczeniem											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosownym leczeniem	Ogółem	16,5 mies.	13 (11,3)	115	12 (10,6)	113	1,07 (0,47; 2,46)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4.		12 (10,4)		11		1,08 (0,46; 2,56)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											



W badaniu *ASCEND-5* (publikacja *EMA 2017*) przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosownym leczeniem, w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 64.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	16,5 mies.	49 (42,6)	115	11 (27,5)	40	1,96 (0,89; 4,30)	0,15 (-0,01; 0,32)	n/d	NIE
		3.-4.		45 (39,1)		10 (25,0)		1,93 (0,86; 4,33)	0,14 (-0,02; 0,30)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosownym leczeniem	Ogółem	16,5 mies.	13 (11,3)	115	2 (5,0)	40	2,42 (0,52; 11,23)	0,06 (-0,03; 0,15)	n/d	NIE
		3.-4.		12 (10,4)		2 (5,0)		2,21 (0,47; 10,35)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 65.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	16,5 mies.	49 (42,6)	115	25 (34,2)	73	1,43 (0,78; 2,62)	0,08 (-0,06; 0,23)	n/d	NIE
		3.-4.		45 (39,1)		24 (32,9)		1,31 (0,71; 2,43)	0,06 (-0,08; 0,20)	n/d	NIE
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosownym leczeniem	Ogółem		13 (11,3)		10 (13,7)		0,80 (0,33; 1,94)	-0,02 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
		3.-4.		12 (10,4)		9 (12,3)		0,83 (0,33; 2,08)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W żadnym z raportowanych zdarzeń z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami ocenianymi w badaniu *ASCEND-5*. Wszystkie zdarzenia obserwowano z niską częstością.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

Tabela 66.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Bakteriemia	Dowolny	16,5 mies.	0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Bakteryjne zakażenie nerek	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Dur brzuszny	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Posocznica moczowa	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Zakażenie dróg oddechowych	Dowolny		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie płuc	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie płuc	Dowolny		5 (4,3)	115	2 (1,8)	113	2,52 (0,48; 13,28)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		3.		4 (3,5)	115	2 (1,8)	113	2,00 (0,36; 11,14)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc i ciężkiego zakażenia dróg oddechowych w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 67.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zapalenie płuc	Ogółem	16,5 mies.	5 (4,3)	115	0 (0,0)	40	3,99 (0,52; 30,37)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4.		5 (4,3)		0 (0,0)		3,99 (0,52; 30,37)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg oddechowych	Ogółem		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 68.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zapalenie płuc	Ogółem	16,5 mies.	5 (4,3)	115	2 (2,7)	73	1,61 (0,30; 8,54)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		3.-4.		5 (4,3)		2 (2,7)		1,61 (0,30; 8,54)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg oddechowych	Ogółem		2 (1,7)		0 (0,0)		5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

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

Przerzuty do OUN oraz zaostrzenie objawów nowotworu raportowano tylko u pojedynczych chorych i z podobną częstością w obydwu grupach biorących udział w badaniu *ASCEND-5*.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe dane wraz z obliczeniami.

Tabela 69.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zaostrzenie objawów nowotworu	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość wszystkich raportowanych zaburzeń krwi i układu chłonnego nie różniła się istotnie statystycznie między ocenianymi grupami. Zarówno wśród chorych przyjmujących CER jak i chemioterapię zdarzenia te występowały tylko u pojedynczych chorych.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiej posocznicy neutropenicznej w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Gorączka neutropeniczna	Dowolny	16,5 mies.	0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Niedokrwistość	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Posocznica neutropeniczna	Dowolny		0 (0,0)	115	2 (1,8)	113	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Żółtaczka	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 71.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Posocznica neutropeniczna	Ogółem	16,5 mies.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	40	n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 72.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Posocznica neutropeniczna	Ogółem	16,5 mies.	0 (0,0)	115	2 (2,7)	73	0,08 (0,004; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		2 (2,7)		0,08 (0,004; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.4. Zaburzenia układu immunologicznego

Ciężka śródmiąższowa choroba płuc została odnotowana tylko u pojedynczych chorych biorących udział w badaniu *ASCEND-5*. Wykonane obliczenia wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej w tabeli przedstawiono obliczenia.

Tabela 73.
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu immunologicznego											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Śródmiąższowa choroba płuc	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W badaniu *ASCEND-5* raportowano przypadki zaburzeń metabolizmu i odżywiania. Różnice między grupami nie są jednak statystycznie istotne.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane oraz obliczenia.

Tabela 74.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Hiperglikemia	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Hipokalemia	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Hiponatremia	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Odwodnienie	Dowolny		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Zmniejszenie łaknienia	Dowolny		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiego odwodnienia w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie.

Dane przedstawione w poniższych tabelach należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Tabela 75.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Odwodnienie	Ogółem	16,5 mies.	2 (1,7)	115	0 (0,0)	40	3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)					
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 76.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Odwodnienie	Ogółem	16,5 mies.	2 (1,7)	115	1 (1,4)	73	1,27 (0,11; 14,31)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		1 (1,4)					
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.6. Zaburzenia psychiczne

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami w częstości występowania zaburzeń psychicznych. Wszystkie zdarzenia zgłaszano tylko u pojedynczych chorych biorących udział w badaniu *ASCEND-5*.

Poniżej w tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

Tabela 77.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Afazja	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Halucynacje	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Stan splątania	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Zaburzenia poznawcze	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Zmiany stanu psychicznego	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4.7. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *ASCEND-5* raportowano wiele zaburzeń układu nerwowego, jednak występowały one nie częściej niż u 2% chorych. W żadnym z opisywanych zdarzeń nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiej padaczki i ciężkiego napadu/ataku w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 78.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu nerwowego											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Ból głowy	Dowolny	16,5 mies.	0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Małe napady padaczkowe	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Napad / atak	Dowolny		1 (0,9)	115	2 (1,8)	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Obniżenie mobilności	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Obniżenie poziomu świadomości	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Omdlenie	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Padaczka	Dowolny		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Parestezja	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Utrata świadomości	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 79.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Padaczka	Ogółem	16,5 mies.	115	40	2 (1,7)	0 (0,0)	3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.				2 (1,7)	0 (0,0)	3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Napad / atak (ang. <i>seizure</i>)	Ogółem				1 (0,9)	1 (2,5)	0,34 (0,02; 5,60)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		3.-4.				0 (0,0)	1 (2,5)	0,02 (0,0002; 1,83)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 80.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Padaczka	Ogółem	16,5 mies.	115	73	2 (1,7)	0 (0,0)	5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.				2 (1,7)	0 (0,0)	5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	Napad / atak (ang. <i>seizure</i>)	Ogółem				1 (0,9)	1 (1,4)	0,63 (0,04; 10,26)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		3.-4.				0 (0,0)	1 (1,4)	0,08 (0,001; 4,25)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.8. Zaburzenia oka

Zaburzenia oka stwierdzano tylko u pojedynczych chorych przyjmujących certynib i nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami chorych biorącymi udział w badaniu *ASCEND-5*.

Poniżej w tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 81.
Częstość występowania zaburzeń oka

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia oka											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zaburzenia pola widzenia	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zmętnienie soczewki	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4.9. Zaburzenia serca

Spośród wszystkich raportowanych zaburzeń serca najczęściej zgłaszano ciężką duszność oraz ciężki wysięk osierdziowy. W żadnym z zaburzeń nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Poniżej przedstawiono wszystkie zaraportowane zdarzenia z tej kategorii zaburzeń.

Tabela 82.
Częstość występowania zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia serca											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Ból w klatce piersiowej	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Duszność	Dowolny		7 (6,1)	115	5 (4,4)	113	1,40 (0,43; 4,55)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		3.		4 (3,5)	115	4 (3,5)	113	0,98 (0,24; 4,03)	-0,0006 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		4.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Migotanie przedsionków	Dowolny		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Niedokrwienie mięśnia sercowego	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Trzepotanie przedsionków	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Wysięk osierdziowy	Dowolny		4 (3,5)	115	1 (0,9)	113	4,04 (0,44; 36,68)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		3.		3 (2,6)	115	1 (0,9)	113	3,00 (0,31; 29,28)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie osierdzia	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

W badaniu *ASCEND-5* (publikacja *EMA 2017*) przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiej duszności, wysięku osierdziowego i migotania przedsionków, w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 83.

Częstość występowania zaburzeń serca – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Duszność	Ogółem	16,5 mies.	7 (6,1)	115	2 (5,0)	40	1,23 (0,25; 6,19)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4.		6 (5,2)		2 (5,0)		1,05 (0,20; 5,40)	0,002 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
	Wysiłek osierdziowy	Ogółem		4 (3,5)		0 (0,0)		3,95 (0,41; 37,95)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		3.-4.		3 (2,6)		0 (0,0)		3,92 (0,29; 52,91)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
	Migotanie przedsionków	Ogółem		2 (1,7)		1 (2,5)		0,69 (0,06; 7,82)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		1 (2,5)		0,34 (0,02; 5,60)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 84.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Duszność	Ogółem	16,5 mies.	7 (6,1)	115	3 (4,1)	73	1,51 (0,38; 6,04)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		3.-4.		6 (5,2)		3 (4,1)		1,28 (0,31; 5,30)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
	Wysiłek osierdziowy	Ogółem		4 (3,5)		1 (1,4)		2,59 (0,28; 23,68)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		3 (2,6)		1 (1,4)		1,93 (0,20; 18,90)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Migotanie przedsionków	Ogółem		2 (1,7)		0 (0,0)		5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.10. Zaburzenia naczyniowe

Ciężka zakrzepica żył głębokich wystąpiła tylko u jednego chorego przyjmującego CER. W porównaniu z grupą kontrolną nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 85.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zakrzepica żył głębokich	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Ciężki wysięk opłucnowy był najczęściej zgłaszanym zdarzeniem w tej kategorii zaburzeń. Jednak zarówno w przypadku tego zdarzenia jak i wszystkich pozostałych nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami, które brały udział w badaniu *ASCEND-5*.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiej niewydolności oddechowej, wysięku opłucnowego i śródmiąższowego zapalenia płuc w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie. Dane tabelach należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 86.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Hipoksja	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Nacieki płucne	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Niewydolność oddechowa	Dowolny		3 (2,6)	115	0 (0,0)	113	7,39 (0,76; 71,77)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Śródmiąższowe zapalenie płuc	Dowolny		0 (0,0)	115	2 (1,8)	113	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Wysięk opłucnowy	Dowolny		5 (4,3)	115	2 (1,8)	113	2,52 (0,48; 13,28)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		3.		5 (4,3)	115	2 (1,8)	113	2,52 (0,48; 13,28)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zaburzenia oddychania	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

Tabela 87.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Wysięk opłucnowy	Ogółem	16,5 mies.	5 (4,3)	115	0 (0,0)	40	3,99 (0,52; 30,37)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4.		5 (4,3)		0 (0,0)		3,99 (0,52; 30,37)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
	Niewydolność oddechowa	Ogółem		3 (2,6)		0 (0,0)		3,92 (0,29; 52,91)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		3.-4.		3 (2,6)		0 (0,0)		3,92 (0,29; 52,91)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
	Śródmiąższowe zapalenie płuc	Ogółem		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 88.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Wysięk opłucnowy	Ogółem	16,5 mies.	5 (4,3)	115	2 (2,7)	73	1,61 (0,30; 8,54)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		3.-4.		5 (4,3)		2 (2,7)		1,61 (0,30; 8,54)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
	Niewydolność oddechowa	Ogółem		3 (2,6)		0 (0,0)		5,22 (0,51; 53,88)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		3 (2,6)		0 (0,0)		5,22 (0,51; 53,88)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Śródmiąższowe zapalenie płuc	Ogółem		0 (0,0)		2 (2,7)		0,08 (0,004; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		2 (2,7)		0,08 (0,004; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.12. Zaburzenia żołądka i jelit

Ciężkie nudności i ciężkie wymioty były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi. Występowały one statystycznie istotnie częściej wśród chorych przyjmujących certynib (ocena niezależnie od stopnia nasilenia). Należy jednak podkreślić, że analiza tych zdarzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia nie wykazała, że zastosowanie chemioterapii może być statystycznie istotnie bezpieczniejsze. Pozostałe zdarzenia z tej kategorii raportowano tylko u pojedynczych chorych i nie stwierdzono przewagi którejkolwiek z ocenianych terapii.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane.

Tabela 89.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Biegunka	Dowolny	16,5 mies.	2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Ból brzucha	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Dysfagia	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Fekaloma	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Krwawe wymioty	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Niedrożność przewodu pokarmowego	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Nudności prawdopodobnie związane ze stosownym leczeniem	Ogółem		4 (3,5)	115	b/d	113	n/o	n/o	n/o	n/o
	Nudności	Dowolny		6 (5,2)	115	0 (0,0)	113	7,59 (1,51; 38,30)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
		3.		4 (3,5)	115	0 (0,0)	113	7,46 (1,04; 53,64)	0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Perforacja przewodu pokarmowego	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
	Wymioty prawdopodobnie związane ze stosownym leczeniem	Ogółem		3 (2,6)	115	b/d	113	n/o	n/o	n/o	n/o	
	Wymioty	Dowolny		5 (4,3)	115	0 (0,0)	113	7,52 (1,28; 44,12)	0,04 (0,003; 0,08)	25 (12; 333)	TAK	
		3.		4 (3,5)	115	0 (0,0)	113	7,46 (1,04; 53,64)	0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	Zapalenie jelita grubego	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

W badaniu *ASCEND-5* (publikacja *EMA 2017*) przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiej biegunki, wymiotów i nudności, w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie. W przypadku porównania względem DOC, wykazano, iż nudności ogółem i wymioty ogółem występowały częściej wśród chorych stosujących CER niż u chorych otrzymujących DOC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 90.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Nudności	Ogółem	16,5 mies.	6 (5,2)	115	0 (0,0)	40	4,03 (0,63; 25,84)	0,05 (-0,002; 0,11)	n/d	NIE
		3.-4.		4 (3,5)		0 (0,0)		3,95 (0,41; 37,95)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
	Wymioty	Ogółem		5 (4,3)		0 (0,0)		3,99 (0,52; 30,37)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4.		4 (3,5)		0 (0,0)		3,95 (0,41; 37,95)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
	Biegunka	Ogółem		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 91.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Nudności	Ogółem	16,5 mies.	6 (5,2)	115	0 (0,0)	73	5,36 (1,02; 28,33)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
		3.-4.		4 (3,5)		0 (0,0)		5,27 (0,69; 39,99)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	Wymioty	Ogółem		5 (4,3)		0 (0,0)		5,31 (0,86; 32,74)	0,04 (0,0005; 0,09)	25 (11; 2000)	TAK
		3.-4.		4 (3,5)		0 (0,0)		5,27 (0,69; 39,99)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	Biegunka	Ogółem		2 (1,7)		0 (0,0)		5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych występowały jedynie u pojedynczych chorych i nie odnotowano by częstość ich występowania różniła się statystycznie istotnie między grupą przyjmującą certynib i chemioterapię.

Poniżej w tabeli przedstawiono wszystkie dostępne dane wraz z obliczeniami.

Tabela 92.
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Niewydolność wątroby	Dowolny	16,5 mies.	0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg żółciowych	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4.14. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Spośród wszystkich zgłoszonych zaburzeń w tej kategorii nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami biorącymi udział w badaniu *ASCEND-5*.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiego osłabienia mięśni i ciężkiego bólu pleców w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie. Dane należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 93.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Ból pleców	Dowolny	16,5 mies.	0 (0,0)	115	2 (1,8)	113	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	2 (1,8)	113	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Ból stawów	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Osłabienie mięśni	Dowolny		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 94.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	OBS	CER	PEM	OR	RD	NNT/NNH	IS
----------------------	---------------	---------	-----	-----	-----	----	----	---------	----

		nasilenia	mediana	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	(95% CI)		
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ostabilenie mięśni	Ogółem	16,5 mies.	2 (1,7)	115	0 (0,0)	40	3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Ból pleców	Ogółem		0 (0,0)		1 (2,5)		0,02 (0,0002; 1,83)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		1 (2,5)		0,02 (0,0002; 1,83)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 95.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ostabilenie mięśni	Ogółem	16,5 mies.	2 (1,7)	115	0 (0,0)	73	5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	Ból pleców	Ogółem		0 (0,0)		1 (1,4)		0,08 (0,001; 4,25)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		1 (1,4)		0,08 (0,001; 4,25)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.15. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania najczęściej zgłaszano pogorszenie ogólnego stanu zdrowia u chorych. Jednak w żadnym ze zdarzeń z tej kategorii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami przyjmującymi certynib lub chemioterapię.

Poniżej w tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 96.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Astenia	Dowolny	16,5 mies.	2 (1,7)	115	3 (2,7)	113	0,65 (0,11; 3,96)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	2 (1,8)	113	0,98 (0,14; 7,10)	-0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Gorączka	Dowolny		4 (3,5)	115	2 (1,8)	113	2,00 (0,36; 11,14)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	Dowolny		5 (4,3)	115	2 (1,8)	113	2,52 (0,48; 13,28)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		3.		4 (3,5)	115	2 (1,8)	113	2,00 (0,36; 11,14)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Złe samopoczucie	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Zmęczenie	Dowolny		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

W badaniu *ASCEND-5* (publikacja *EMA 2017*) przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Dane przedstawione w poniższych tabelach należy traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania ciężkiego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia, ciężkiej gorączki, astenii i ciężkiego zmęczenia, w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grypy otrzymującej DOC, nie wykazano występowania między grupami różnic istotnych statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 97.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	Ogółem	16,5 mies.	5 (4,3)	115	1 (2,5)	40	1,77 (0,20; 15,65)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE				
		3.-4.		5 (4,3)		1 (2,5)		1,77 (0,20; 15,65)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE				
	Gorączka	Ogółem		4 (3,5)		0 (0,0)		3,95 (0,41; 37,95)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE				
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE				
	Astenia	Ogółem		2 (1,7)		2 (5,0)		0,34 (0,05; 2,47)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE				
		3.-4.		2 (1,7)		2 (5,0)		0,34 (0,05; 2,47)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE				
	Zmęczenie	Ogółem		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE				
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 98.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	Ogółem	16,5 mies.	5 (4,3)	115	1 (1,4)	73	3,27 (0,37; 28,59)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE				
		3.-4.		5 (4,3)		1 (1,4)		3,27 (0,37; 28,59)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE				
	Gorączka	Ogółem		4 (3,5)		2 (2,7)		1,28 (0,23; 7,17)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE				
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE				
	Astenia	Ogółem		2 (1,7)		1 (1,4)		1,27 (0,11; 14,31)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE				
		3.-4.		2 (1,7)		1 (1,4)		1,27 (0,11; 14,31)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE				
	Zmęczenie	Ogółem		2 (1,7)		1 (1,4)		1,27 (0,11; 14,31)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE				
		3.-4.		2 (1,7)		1 (1,4)		1,27 (0,11; 14,31)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.4.16. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych raportowano tylko u pojedynczych chorych i nie stwierdzono przewagi częstości występowania tych zdarzeń w którejkolwiek z ocenianych grup.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 99.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Odwrócenie załamków T	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Wydłużenie odcinka QT	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zmniejszenie liczby neutrofilów	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4.17. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Zdarzenia z tej kategorii występowały tylko u pojedynczych chorych i nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami przyjmującymi certynib lub chemioterapię.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane wraz z obliczeniami.

Tabela 100.
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Obrzęk mózgu	Dowolny	16,5 mies.	0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Pęknięcie pęcherza moczowego	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Złamanie kości biodrowej	Dowolny		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Złamanie patologiczne	Dowolny		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.4.18. Procedury medyczne i chirurgiczne

U jednego chorego przyjmującego certynib przeprowadzono operację, wykonane obliczenia nie wykazały jednak istotnej statystycznie różnicy między ocenianymi w badaniu *ASCEND-5* grupami.

Poniżej w tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 101.
Częstość występowania procedur medycznych i chirurgicznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Procedury medyczne i chirurgiczne											
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Operacja	Dowolny	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.13.5. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *ASCEND-5* zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie). Zdarzenia niepożądane ogółem o 3. stopniu nasilenia oraz o podejrzanym związku z leczeniem odnotowano częściej wśród chorych przyjmujących certynib. Różnica jest statystycznie istotna, a parametr NNH niski. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych o 4. stopniu nasilenia nie wykazała statystycznie istotnych różnic między grupami ocenianymi w badaniu *ASCEND-5* i zgłaszano je u mniejszego odsetka chorych w grupie przyjmującej CER niż w grupie kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku i zdarzenia niepożądane wymagające np. opóźnienia podania leku ogółem odnotowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku o 3.-4. stopniu nasilenia wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących CER niż w grupie kontrolnej.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy kontrolnej między grupami wykazano w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem o 3.-4. stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem, zdarzeń niepożądanych wymagających dostosowania dawki leku (tylko ogółem) i zdarzeń niepożądanych wymagających np. opóźnienia podania leku. W pozostałych przypadkach nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. W przypadku porównawczej oceny względem DOC, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano w przypadku zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem (ogółem) i zdarzeń niepożądanych wymagających np. opóźnienia podania leku. Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku o 3.-4. stopniu nasilenia występowały zaś istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących DOC niż w grupie badanej. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 102.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane ogółem												
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	16,5 mies.	115 (100,0)	115	112 (99,1)	113	3,08 (0,12; 76,41)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1.i 2.		114 (99,1)	115	109 (96,5)	113	4,18 (0,46; 38,02)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE	
		3.		86 (74,8)	115	63 (55,8)	113	2,35 (1,34; 4,13)	0,19 (0,07; 0,31)	NNH=5 (3; 14)	TAK	
		4.		18 (15,7)	115	28 (24,8)	113	0,56 (0,29; 1,09)	-0,09 (-0,19; 0,01)	n/d	NIE	
		Ogółem		110 (95,7)	115	89 (78,8)	113	5,93 (2,18; 16,18)	0,17 (0,08; 0,25)	NNH=5 (4; 12)	TAK	
ASCEND-5 (EMA 2017)		Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem		3.-4.	60 (52,2)	115	41 (36,3)	113	1,92 (1,13; 3,25)	0,16 (0,03; 0,29)	NNH=6 (3; 33)	TAK
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		Ogółem	18 (15,7)	115	11 (9,7)	113	1,72 (0,77; 3,83)	0,06 (-0,03; 0,15)	n/d	NIE
				3.-4.	15 (13,0)	115	9 (8,0)	113	1,73 (0,73; 4,14)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku	Ogółem	42 (36,5)	115	24 (21,2)	113	2,13 (1,18; 3,85)	0,15 (0,04; 0,27)	NNH=6 (3; 25)	TAK		
		3.-4.	11 (9,6)	115	21 (18,6)	113	0,46 (0,21; 1,01)	-0,09 (-0,18; -0,0006)	NNT=12 (6; 1667)	TAK		
	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	84 (73,0)	115	27 (23,9)	113	8,63 (4,75; 15,68)	0,49 (0,38; 0,60)	NNH=2 (1; 2)	TAK		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	wymagające np. opóźnienia podania leku	3.-4.		58 (50,4)	115	12 (10,6)	113	8,56 (4,25; 17,27)	0,40 (0,29; 0,51)	NNH=2 (1; 3)	TAK
	Zdarzenia niepożądane wymagające podania terapii dodatkowej	Ogółem		106 (92,2)	115	100 (88,5)	113	1,53 (0,63; 3,74)	0,04 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
		3.-4.		55 (47,8)	115	56 (49,6)	113	0,93 (0,55; 1,57)	-0,02 (-0,15; 0,11)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 103.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	16,5 mies.	115 (100,0)	115	40 (100,0)	40	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4.		89 (77,4)		18 (45,0)		4,18 (1,95; 8,95)	0,32 (0,15; 0,50)	3 (2; 6)	TAK
	Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		110 (95,7)		31 (77,5)		6,39 (2,00; 20,45)	0,18 (0,05; 0,32)	5 (3; 20)	TAK
		3.-4.		60 (52,2)		8 (20,0)		4,36 (1,85; 10,28)	0,32 (0,17; 0,48)	3 (2; 5)	TAK
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem		18 (15,7)		4 (10,0)		1,67 (0,53; 5,27)	0,06 (-0,06; 0,17)	n/d	NIE
		3.-4.		15 (13,0)		4 (10,0)		1,35 (0,42; 4,34)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku	Ogółem		42 (36,5)		6 (15,0)		3,26 (1,26; 8,41)	0,22 (0,07; 0,36)	4 (2; 14)	TAK
		3.-4.		11 (9,6)		5 (12,5)		0,74 (0,24; 2,28)	-0,03 (-0,15; 0,09)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane wymagające np. opóźnienia podania leku	Ogółem		84 (73,0)		13 (32,5)		5,63 (2,58; 12,27)	0,41 (0,24; 0,57)	2 (1; 4)	TAK
		3.-4.		58 (50,4)		5 (12,5)		7,12 (2,61; 19,47)	0,38 (0,24; 0,52)	2 (1; 4)	TAK
	Zdarzenia niepożądane wymagające podania terapii dodatkowej	Ogółem		106 (92,2)		34 (85,0)		2,08 (0,69; 6,26)	0,07 (-0,05; 0,19)	n/d	NIE
		3.-4.		55 (47,8)		13 (32,5)		1,90 (0,89; 4,05)	0,15 (-0,02; 0,32)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 104.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane	Ogółem	16,5 mies.	115 (100,0)	115	72 (98,6)	73	4,78 (0,19; 118,91)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		89 (77,4)		54 (74,0)		1,20 (0,61; 2,38)	0,03 (-0,09; 0,16)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		110 (95,7)		58 (79,5)		5,69 (1,97; 16,44)	0,16 (0,06; 0,26)	NNH=6 (3; 16)	TAK
		3.-4.		60 (52,2)		33 (45,2)		1,32 (0,73; 2,38)	0,07 (-0,08; 0,22)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem		18 (15,7)		7 (9,6)		1,75 (0,69; 4,42)	0,06 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE
		3.-4.		15 (13,0)		5 (6,8)		2,04 (0,71; 5,88)	0,06 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku	Ogółem		42 (36,5)		18 (24,7)		1,76 (0,91; 3,38)	0,12 (-0,01; 0,25)	n/d	NIE
		3.-4.		11 (9,6)		16 (21,9)		0,38 (0,16; 0,87)	-0,12 (-0,23; -0,01)	NNT=9 (5; 100)	TAK
	Zdarzenia niepożądane wymagające np. opóźnienia podania leku	Ogółem		84 (73,0)		14 (19,2)		11,42 (5,59; 23,31)	0,54 (0,42; 0,66)	NNH=1 (1; 2)	TAK
		3.-4.		58 (50,4)		7 (9,6)		9,59 (4,06; 22,69)	0,41 (0,29; 0,52)	NNH=2 (1; 3)	TAK
	Zdarzenia niepożądane wymagające podania terapii dodatkowej	Ogółem		106 (92,2)		66 (90,4)		1,25 (0,44; 3,51)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		55 (47,8)		43 (58,9)		0,64 (0,35; 1,16)	-0,11 (-0,26; 0,03)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem występowały w badaniu *ASCEND-5* częściej wśród chorych stosujących CER niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć, że zakażenia i zarażenia pasożytnicze o 3.-4. stopniu nasilenia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii były zapalenia płuc. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych różnic między grupami w odniesieniu do żadnego z opisywanych zdarzeń.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. W przypadku porównawczej oceny względem DOC, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano w przypadku częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem o 3.-4. stopniu nasilenia występowały zaś ze zbliżoną częstością w obu grupach. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 105.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	16,5 mies.	45 (39,1)	115	30 (26,5)	113	1,78 (1,02; 3,12)	0,13 (0,01; 0,25)	7 (4; 100)	TAK
		3.-4.		10 (8,7)	115	7 (6,2)	113	1,44 (0,53; 3,93)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
Bakteriemia	1. i 2.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	3.	0 (0,0)		115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Bakteryjne zakażenie nerek	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Dur brzuszny	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Posocznica moczowa	1. i 2.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE		
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
	Zakażenie dróg oddechowych	1. i 2.		4 (3,5)	115	1 (0,9)	113	4,04 (0,44; 36,68)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE		
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1. i 2.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
	Zapalenie płuc	1. i 2.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE		
		3.		5 (4,3)	115	2 (1,8)	113	2,52 (0,48; 13,28)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE		
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna												

Tabela 106.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień	OBS	CER	PEM	OR	RD	NNT/NNH	IS
----------------------	---------------	---------	-----	-----	-----	----	----	---------	----

		nasilenia	mediana	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	(95% CI)		
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	16,5 mies.	45 (39,1)	115	15 (37,5)	40	1,07 (0,51; 2,25)	0,02 (-0,16; 0,19)	n/d	NIE
		3.-4.		10 (8,7)		1 (2,5)		3,71 (0,46; 29,98)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 107.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	16,5 mies.	45 (39,1)	115	15 (20,5)	73	2,49 (1,26; 4,91)	0,19 (0,06; 0,31)	5 (3; 16)	TAK
		3.-4.		10 (8,7)		6 (8,2)		1,06 (0,37; 3,06)	0,005 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

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

Zdarzenia zakwalifikowane do tej kategorii odnotowywano tylko u pojedynczych chorych i nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami, w których chorzy przyjmowali odpowiednio certynib lub chemioterapię.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniższe tabele zawierają szczegółowe obliczenia.

Tabela 108.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Ogółem	16,5 mies.	4 (3,5)	115	5 (4,4)	113	0,78 (0,20; 2,98)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)	115	2 (1,8)	113	0,98 (0,14; 7,10)	-0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Ból nowotworowy	1. i 2.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	3.	0 (0,0)		115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Przerzuty do centralnego układu nerwowego	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zaostrzenie objawów nowotworu	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 109.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Ogółem	16,5 mies.	4 (3,5)	115	3 (7,5)	40	0,44 (0,10; 2,08)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		1 (2,5)		0,69 (0,06; 7,82)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 110.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Ogółem	16,5 mies.	4 (3,5)	115	2 (2,7)	73	1,28 (0,23; 7,17)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		1 (1,4)		1,27 (0,11; 14,31)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) występowały w badaniu istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących DOC lub PEM niż w grupie otrzymującej CER.

Gorączka neutropeniczna, neutropenia i niedokrwistość były najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego u chorych biorących udział w badaniu *ASCEND-5*. Statystycznie istotnie więcej przypadków tych zdarzeń o ciężkim lub zagrażającym życiu stopniu nasilenia odnotowano u chorych leczonych DOC/PEM. Parametr NNT nie był jednak wysoki. W odniesieniu do pozostałych raportowanych zdarzeń w tej kategorii nie stwierdzono przewagi którejkolwiek z terapii.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji wykazano w przypadku oceny częstości występowania tych zaburzeń ogółem i niedokrwistości o 3.-4. stopniu nasilenia. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic znamienych statystycznie. W przypadku porównawczej oceny względem DOC, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji wykazano w przypadku częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia), niedokrwistości ogółem i neutropenii (w tym o podejrzanym związku z leczeniem). Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 111.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	45 (39,8)	113	0,18 (0,09; 0,36)	-0,29 (-0,40; -0,19)	4 (3; 6)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)	115	28 (24,8)	113	0,03 (0,00; 0,20)	-0,24 (-0,32; -0,16)	5 (4; 7)	TAK
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Gorączka neutropeniczna	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	5 (4,4)	113	0,13 (0,02; 0,75)	-0,04 (-0,09; -0,003)	25 (12; 334)	TAK
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Hiperbilirubinemia	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Leukopenia	1. i 2.		2 (1,7)	115	4 (3,5)	113	0,48 (0,09; 2,69)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	3 (2,7)	113	0,13 (0,01; 1,27)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	2 (1,8)	113	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Neutropenia o podejrzanym	Ogółem			3 (2,6)	115	21 (18,6)	113	0,12 (0,03; 0,41)	-0,16 (-0,24; -0,08)	7 (5; 13)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
ASCEND-5 (Shaw 2017)	związku z leczeniem	3.-4.		0 (0,0)	115	15 (13,3)	113	0,12 (0,04; 0,33)	-0,13 (-0,20; -0,07)	8 (5; 15)	TAK	
	Neutropenia	Ogółem		4 (3,5)	115	23 (20,4)	113	0,14 (0,05; 0,42)	-0,17 (-0,25; -0,09)	6 (4; 12)	TAK	
		1. i 2.		3 (2,6)	115	6 (5,3)	113	0,48 (0,12; 1,96)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		1 (0,9)	115	5 (4,4)	113	0,19 (0,02; 1,65)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE	
	4.		0 (0,0)	115	12 (10,6)	113	0,12 (0,04; 0,38)	-0,11 (-0,16; -0,05)	10 (7; 20)	TAK		
	Posocznica neutropeniczna	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	Żółtaczką	1. i 2.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	ASCEND-5 (EMA 2017)	Niedokrwistość	Ogółem		6 (5,2)	115	19 (16,8)	113	0,27 (0,10; 0,71)	-0,12 (-0,20; -0,04)	9 (5; 25)	TAK
			3.-4.		0 (0,0)	115	5 (4,4)	113	0,13 (0,02; 0,75)	-0,04 (-0,09; -0,003)	25 (12; 334)	TAK

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

Tabela 112.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	10 (25,0)	40	0,35 (0,14; 0,89)	-0,15 (-0,29; -0,0003)	7 (4; 3334)	TAK				
		3.-4.		1 (0,9)		4 (10,0)		0,08 (0,01; 0,73)	-0,09 (-0,19; 0,003)	n/d	NIE				
	Niedokrwistość	Ogółem		6 (5,2)		5 (12,5)		0,39 (0,11; 1,34)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		4 (10,0)		0,02 (0,002; 0,18)	-0,10 (-0,20; -0,004)	10 (5; 250)	TAK				
	Neutropenia o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		3 (2,6)		3 (7,5)		0,33 (0,06; 1,71)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE				
	Neutropenia	Ogółem		4 (3,5)		3 (7,5)		0,44 (0,10; 2,08)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE				
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 113.
Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	35 (47,9)	73	0,13 (0,06; 0,27)	-0,38 (-0,50; -0,25)	3 (2; 4)	TAK				
		3.-4.		1 (0,9)		24 (32,9)		0,02 (0,002; 0,14)	-0,32 (-0,43; -0,21)	4 (3; 5)	TAK				
	Niedokrwistość	Ogółem		6 (5,2)		14 (19,2)		0,23 (0,08; 0,64)	-0,14 (-0,24; -0,04)	8 (5; 25)	TAK				
		3.-4.		0 (0,0)		1 (1,4)		0,08 (0,001; 4,25)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE				
	Neutropenia o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		3 (2,6)		18 (24,7)		0,08 (0,02; 0,29)	-0,22 (-0,32; -0,12)	5 (4; 9)	TAK				
		3.-4.		0 (0,0)		15 (20,5)		0,06 (0,02; 0,18)	-0,21 (-0,30; -0,11)	5 (4; 10)	TAK				
	Neutropenia	Ogółem		4 (3,5)		20 (27,4)		0,10 (0,03; 0,29)	-0,24 (-0,35; -0,13)	5 (3; 8)	TAK				
		3.-4.		1 (0,9)		17 (23,3)		0,03 (0,004; 0,22)	-0,22 (-0,32; -0,13)	5 (4; 8)	TAK				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.4. Zaburzenia układu immunologicznego

Zaburzenia układu immunologicznego ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie). Śródmiąższowa choroba płuc zdiagnozowana została tylko u pojedynczych chorych w obydwu ocenianych grupach w badaniu *ASCEND-5*. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic na korzyść którejkolwiek z terapii.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń układu immunologicznego ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniższe tabele zawierają szczegółowe obliczenia.

Tabela 114.
Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu immunologicznego											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	0 (0,0)	115	4 (3,5)	113	0,13 (0,02; 0,93)	-0,04 (-0,07; 0,002)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Śródmiąższowa choroba płuc	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 115.

Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	40	n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 116.

Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	0 (0,0)	115	4 (3,5)	73	0,07 (0,01; 0,55)	-0,05 (-0,11; 0,0009)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem występowały w badaniu *ASCEND-5* częściej wśród chorych stosujących CER niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć, że zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem o 3.-4. stopniu nasilenia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Spośród zaburzeń metabolizmu i odżywiania najczęściej zgłaszano zmniejszenie łaknienia (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) oraz hiperglikemię i hipokaliemię. Zmniejszenie łaknienia ogółem (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) oraz o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia i hipokaliemia o ciężkim stopniu nasilenia występowały statystycznie istotnie częściej u chorych leczonych certynibem. W przypadku pozostałych zdarzeń w tej kategorii nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania ogółem w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i względem grupy otrzymującej DOC, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano w przypadku oceny częstości występowania tych zaburzeń ogółem i zmniejszenia łaknienia ogółem (w tym o podejrzanym związku z leczeniem). W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zaprezentowano szczegółowe dane.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		3.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zmniejszenie łaknienia o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		38 (33,0)	115	17 (15,0)	113	2,79 (1,46; 5,32)	0,18 (0,07; 0,29)	5 (3; 14)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zmniejszenie łaknienia	Ogółem		48 (41,7)	115	22 (19,5)	113	2,96 (1,63; 5,37)	0,22 (0,11; 0,34)	4 (2; 9)	TAK
		1. i 2.		46 (40,0)	115	19 (16,8)	113	3,30 (1,78; 6,12)	0,23 (0,12; 0,34)	4 (2; 8)	TAK
		3.		2 (1,7)	115	3 (2,7)	113	0,65 (0,11; 3,96)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

Tabela 118.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Ogółem	16,5 mies.	65 (56,5)	115	9 (22,5)	40	4,48 (1,96; 10,26)	0,34 (0,18; 0,50)	2 (2; 5)	TAK				
		3.-4.		14 (12,2)		0 (0,0)		4,36 (1,25; 15,23)	0,12 (0,05; 0,19)	8 (5; 20)	TAK				
	Zmniejszenie łaknienia o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		38 (33,0)		4 (10,0)		4,44 (1,47; 13,39)	0,23 (0,10; 0,36)	4 (2; 10)	TAK				
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE				
	Zmniejszenie łaknienia	Ogółem		48 (41,7)		5 (12,5)		5,01 (1,83; 13,74)	0,29 (0,16; 0,43)	3 (2; 6)	TAK				
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 119.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Ogółem	16,5 mies.	65 (56,5)	115	25 (34,2)	73	2,50 (1,36; 4,58)	0,22 (0,08; 0,36)	4 (2; 12)	TAK				
		3.-4.		14 (12,2)		7 (9,6)		1,31 (0,50; 3,41)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE				
	Zmniejszenie łaknienia o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		38 (33,0)		13 (17,8)		2,28 (1,11; 4,65)	0,15 (0,03; 0,28)	6 (3; 33)	TAK				
		3.-4.		1 (0,9)		1 (1,4)		0,63 (0,04; 10,26)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE				
	Zmniejszenie łaknienia	Ogółem		48 (41,7)		17 (23,3)		2,36 (1,22; 4,55)	0,18 (0,05; 0,32)	5 (3; 20)	TAK				
		3.-4.		2 (1,7)		3 (4,1)		0,41 (0,07; 2,53)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.6. Zaburzenia psychiczne

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia psychiczne ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Najczęściej zgłaszanym zaburzeniem psychicznym była depresja, jednak nie wykazano przewagi w bezpieczeństwie którejkolwiek z ocenianych terapii o odniesieniu do tego jak i do pozostałych zdarzeń niepożądanych w opisywanej kategorii zaburzeń.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń psychicznych ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zebrano szczegółowe dane wraz z obliczeniami.

Tabela 120.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia psychiczne ogółem	Ogółem	16,5 mies.	16 (13,9)	115	23 (20,4)	113	0,63 (0,31; 1,27)	-0,06 (-0,16; 0,03)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)	115	2 (1,8)	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Afazja	1. i 2.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	3.	1 (0,9)		115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Depresja	1. i 2.		2 (1,7)	115	5 (4,4)	113	0,38 (0,07; 2,01)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Halucynacje	1. i 2.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Stan splątania	1. i 2.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE		
	Zaburzenia poznawcze	1. i 2.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna												

Tabela 121.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia psychiczne ogółem	Ogółem	16,5 mies.	16 (13,9)	115	7 (17,5)	40	0,76 (0,29; 2,01)	-0,04 (-0,17; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		1 (2,5)		0,34 (0,02; 5,60)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 122.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia psychiczne ogółem	Ogółem	16,5 mies.	16 (13,9)	115	16 (21,9)	73	0,58 (0,27; 1,24)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		1 (1,4)		0,63 (0,04; 10,26)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.7. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia układu nerwowego ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

W ramach zaburzeń układu nerwowego raportowano wiele zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych należały ból głowy i zawroty głowy o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. W przypadku wszystkich zgłoszonych zdarzeń nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami chorych przyjmujących certynib lub chemioterapię.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń układu nerwowego ogółem i bólu głowy (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamiennej statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniższe tabele przedstawiają szczegółowe dane wraz z obliczeniami.

Tabela 123.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia układu nerwowego												
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	45 (39,1)	115	45 (39,8)	113	0,97 (0,57; 1,65)	-0,01 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE	
		3.-4.		8 (7,0)	115	10 (8,8)	113	0,77 (0,29; 2,03)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ból głowy	Ogółem		22 (19,1)	115	17 (15,0)	113	1,34 (0,67; 2,67)	0,04 (-0,06; 0,14)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		21 (18,3)	115	15 (13,3)	113	1,46 (0,71; 3,00)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE	
		3.		1 (0,9)	115	2 (1,8)	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		Małe napady padaczkowe		1. i 2.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
				3.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
				4.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Napad / atak	1. i 2.		1 (0,9)	115	2 (1,8)	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
	Obniżenie mobilności	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	Obniżenie poziomu świadomości	1. i 2.			0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.			0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.			1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Omdlenie	1. i 2.			0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.			0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.			0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Padaczka	1. i 2.			0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.			2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		4.			0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Stan przedomdleniowy	1. i 2.			0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.			0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Utrata świadomości	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		1. i 2.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	Zaburzenia chodu	3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		1. i 2.		10 (8,7)	115	5 (4,4)	113	2,06 (0,68; 6,22)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

Tabela 124.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	45 (39,1)	115	15 (37,5)	40	1,07 (0,51; 2,25)	0,02 (-0,16; 0,19)	n/d	NIE
		3.-4.		8 (7,0)		3 (7,5)		0,92 (0,23; 3,66)	-0,01 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
	Ból głowy	Ogółem		22 (19,1)		6 (15,0)		1,34 (0,50; 3,59)	0,04 (-0,09; 0,17)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		1 (2,5)		0,34 (0,02; 5,60)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 125.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ogółem	16,5 mies.	45 (39,1)	115	30 (41,1)	73	0,92 (0,51; 1,68)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
		3.-4.		8 (7,0)		7 (9,6)		0,70 (0,24; 2,03)	-0,03 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE
	Ból głowy	Ogółem		22 (19,1)		11 (15,1)		1,33 (0,60; 2,94)	0,04 (-0,07; 0,15)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		1 (1,4)		0,63 (0,04; 10,26)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.8. Zaburzenia oka

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia oka ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Zaburzenia oka zgłaszane były tylko u pojedynczych chorych i nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami chorych biorącymi udział w badaniu *ASCEND-5*.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń oka ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach przedstawiono szczegółowe obliczenia.

Tabela 126.
Częstość występowania zaburzeń oka

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia oka											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia oka ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	13 (11,5)	113	0,90 (0,39; 2,06)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Nieostre widzenie	1. i 2.	1 (0,9)		115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	3.	0 (0,0)		115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zaburzenia pola widzenia	1. i 2.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zmętnienie soczewki	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 127.
Częstość występowania zaburzeń oka – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia oka ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	6 (15,0)	40	0,66 (0,23; 1,89)	-0,05 (-0,17; 0,08)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		1 (2,5)		0,34 (0,02; 5,60)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 128.
Częstość występowania zaburzeń oka – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia oka ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	7 (9,6)	73	1,10 (0,41; 2,93)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.9. Zaburzenia ucha i błędnika

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia ucha i błędnika ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń ucha i błędnika ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach przedstawiono szczegółowe obliczenia.

Tabela 129.
Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia oka											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem	Ogółem	16,5 mies.	6 (5,2)	115	6 (5,3)	113	0,98 (0,31; 3,14)	-0,0009 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 130.
Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem	Ogółem	16,5 mies.	6 (5,2)	115	4 (10,0)	40	0,50 (0,13; 1,85)	-0,05 (-0,15; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 131.
Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia ucha i błędnika ogółem	Ogółem	16,5 mies.	6 (5,2)	115	2 (2,7)	73	1,95 (0,38; 9,95)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.10. Zaburzenia serca

Zaburzenia serca ogółem występowały w badaniu *ASCEND-5* częściej wśród chorych stosujących CER niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć, że zaburzenia serca ogółem o 3.-4. stopniu nasilenia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Poszczególne zdarzenia w ramach kategorii zaburzenia serca występowały ze zbliżoną częstością wśród wszystkich chorych uczestniczących w badaniu *ASCEND-5*. Najczęściej raportowanym zdarzeniem była duszność (w tym o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia).

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń serca w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i względem grupy otrzymującej DOC, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano tylko w przypadku oceny częstości występowania tych zaburzeń ogółem. W pozostałych przypadkach (w tym dla częstości występowania zaburzeń serca o 3.-4. stopniu nasilenia) nie wykazano różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej zestawiono szczegółowe dane wraz z obliczeniami.

Tabela 132.
Częstość występowania zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia serca											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia serca ogółem	Ogółem	16,5 mies.	21 (18,3)	115	8 (7,1)	113	2,93 (1,24; 6,93)	0,11 (0,03; 0,20)	9 (5; 33)	TAK
		3.-4.		7 (6,1)	115	2 (1,8)	113	3,60 (0,73; 17,70)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Ból w klatce piersiowej	1. i 2.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Dusznicza bolesna	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Duszność	Ogółem		20 (17,4)	115	21 (18,6)	113	0,92 (0,47; 1,81)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		14 (12,2)	115	14 (12,4)	113	0,98 (0,44; 2,16)	-0,002 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
		3.		4 (3,5)	115	6 (5,3)	113	0,64 (0,18; 2,34)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
		4.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Niedokrwienie mięśnia sercowego	1. i 2.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Trzepotanie przedsionków	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Wysięk osierdziowy	1. i 2.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.		3 (2,6)	115	1 (0,9)	113	3,00 (0,31; 29,28)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie osierdzia	1. i 2.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 133.
Częstość występowania zaburzeń serca – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia serca ogółem	Ogółem	16,5 mies.	21 (18,3)	115	2 (5,0)	40	4,24 (0,95; 19,00)	0,13 (0,03; 0,23)	7 (4; 33)	TAK
		3.-4.		7 (6,1)		1 (2,5)		2,53 (0,30; 21,21)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
	Duszność	Ogółem		20 (17,4)		7 (17,5)		0,99 (0,38; 2,56)	-0,001 (-0,14; 0,14)	n/d	NIE
		3.-4.		6 (5,2)		2 (5,0)		1,05 (0,20; 5,40)	0,002 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 134.
Częstość występowania zaburzeń serca – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia serca ogółem	Ogółem	16,5 mies.	21 (18,3)	115	6 (8,2)	73	2,49 (0,96; 6,51)	0,10 (0,01; 0,20)	10 (5; 100)	TAK
		3.-4.		7 (6,1)		1 (1,4)		4,67 (0,56; 38,74)	0,05 (-0,004; 0,10)	n/d	NIE
	Duszność	Ogółem		20 (17,4)		14 (19,2)		0,89 (0,42; 1,89)	-0,02 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		6 (5,2)		5 (6,8)		0,75 (0,22; 2,55)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.11. Zaburzenia naczyniowe

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia naczyniowe ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Częstość występowania poszczególnych zaburzeń naczyniowych nie różniła się istotnie statystycznie między ocenianymi grupami chorych i wszystkie zgłoszone zdarzenia wystąpiły u niewielkiej liczby chorych.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń naczyniowych ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

W poniższych tabelach przedstawiono obliczenia i dane szczegółowe.

Tabela 135.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	11 (9,7)	113	1,08 (0,46; 2,56)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)	115	2 (1,8)	113	0,98 (0,14; 7,10)	-0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
Nadciśnienie	1. i 2.	1 (0,9)		115	2 (1,8)	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
	3.	0 (0,0)		115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Przełom nadciśnieniowy	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zakrzepica żył głębokich	1. i 2.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 136.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	4 (10,0)	40	1,05 (0,32; 3,46)	0,004 (-0,10; 0,11)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 137.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Ogółem	16,5 mies.	12 (10,4)	115	7 (9,6)	73	1,10 (0,41; 2,93)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		2 (2,7)		0,63 (0,09; 4,56)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.12. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w tej kategorii zaburzeń były kaszel i niekardiologiczny ból w klatce piersiowej i zapalenie nosogardzieli (wszystkie o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia). Często raportowano też wysięk opłucnowy o ciężkim stopniu nasilenia. Statystycznie istotnie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej odnotowano niekardiologiczny ból w klatce piersiowej oraz zapalenie nosogardzieli. Jednak jak już wcześniej wspomniano były to zdarzenia głównie o niedużym stopniu nasilenia a parametr NNH był wysoki.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano tylko w przypadku oceny częstości występowania zapalenia nosogardzieli ogółem. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic znamienych statystycznie. W przypadku porównawczej oceny względem DOC, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano dla częstości występowania niekardiologicznego ból w klatce piersiowej ogółem oraz zapalenia nosogardzieli ogółem. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane oraz obliczenia.

Tabela 138.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ogółem	16,5 mies.	48 (41,7)	115	60 (53,1)	113	0,63 (0,37; 1,07)	-0,11 (-0,24; 0,02)	n/d	NIE	
		3.-4.		14 (12,2)	115	13 (11,5)	113	1,07 (0,48; 2,38)	0,01 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Hipoksja	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (EMA 2017)	Kaszel	Ogółem		16 (13,9)	115	18 (15,9)	113	0,85 (0,41; 1,77)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		16 (13,9)	115	17 (15,0)	113	0,91 (0,44; 1,91)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE	
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		Nacieki płucne		1. i 2.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
				3.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
				4.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)		Ogółem		15 (13,0)	115	4 (3,5)	113	4,09 (1,31; 12,73)	0,10 (0,02; 0,17)	10 (5; 50)	TAK
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	1. i 2.		14 (12,2)	115	4 (3,5)	113	3,78 (1,20; 11,85)	0,09 (0,02; 0,16)	11 (6; 50)	TAK
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Niewydolność oddechowa	3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		1. i 2.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Odma płucna	3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Śródmiąższowe zapalenie płuc	3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		1. i 2.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Wysięk opłucnowy	1. i 2.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		3.		5 (4,3)	115	3 (2,7)	113	1,67 (0,39; 7,14)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zaburzenia oddychania	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	12 (10,4)	115	1 (0,9)	113	13,05 (1,67; 102,12)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (6; 25)	TAK	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.	12 (10,4)	115	1 (0,9)	113	13,05 (1,67; 102,12)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (6; 25)	TAK	
		3.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		4.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

Tabela 139.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ogółem	16,5 mies.	48 (41,7)	115	21 (52,5)	40	0,65 (0,31; 1,34)	-0,11 (-0,29; 0,07)	n/d	NIE				
		3.-4.		14 (12,2)		2 (5,0)		2,63 (0,57; 12,14)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE				
	Kaszel	Ogółem		16 (13,9)		6 (15,0)		0,92 (0,33; 2,53)	-0,01 (-0,14; 0,12)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE				
	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Ogółem		15 (13,0)		2 (5,0)		2,85 (0,62; 13,06)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE				
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE				
	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem		12 (10,4)		1 (2,5)		4,54 (0,57; 36,12)	0,08 (0,01; 0,15)	12 (6; 100)	TAK				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 140.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ogółem	16,5 mies.	48 (41,7)	115	39 (53,4)	73	0,62 (0,35; 1,13)	-0,12 (-0,26; 0,03)	n/d	NIE				
		3.-4.		14 (12,2)		11 (15,1)		0,78 (0,33; 1,83)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE				
	Kaszel	Ogółem		16 (13,9)		12 (16,4)		0,82 (0,36; 1,85)	-0,03 (-0,13; 0,08)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		1 (1,4)		0,08 (0,001; 4,25)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE				
	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Ogółem		15 (13,0)		2 (2,7)		5,33 (1,18; 24,02)	0,10 (0,03; 0,18)	10 (5; 33)	TAK				
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE				
	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem		12 (10,4)		0 (0,0)		5,68 (1,72; 18,80)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (6; 25)	TAK				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.13. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia żołądka i jelit ogółem występowały częściej wśród chorych stosujących CER niż w grupie badanej. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Biegunka (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), ból brzucha (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), ból nadbrzusza, nudności (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) oraz wymioty (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej certynibem w porównaniu do grupy leczonej docetakselem lub pemetrekselem. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku zdarzeń o ciężkim stopniu nasilenia parametr NNH był wysoki.

Zapalenie jamy ustnej (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) występowało zaś częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego żołądka i jelit ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano w przypadku oceny częstości występowania tych zaburzeń ogółem, biegunki, wymiotów i nudności ogółem (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), bólu brzucha o podejrzanym związku z leczeniem ogółem i bólu nadbrzusza ogółem. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano zaś w przypadku częstości występowania zapalenia jamy ustnej ogółem o podejrzanym związku z leczeniem. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic znamiennych statystycznie. W przypadku porównawczej oceny względem DOC, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano w przypadku oceny częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit ogółem, biegunki, wymiotów, bólu brzucha i nudności (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) i bólu nadbrzusza ogółem. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano zaś w przypadku częstości występowania zapalenia jamy ustnej ogółem o podejrzanym związku z leczeniem. W pozostałych przypadkach nie wykazano różnic znamiennych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 141.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	16,5 mies.	108 (93,9)	115	65 (57,5)	113	11,39 (4,87; 26,67)	0,36 (0,26; 0,46)	NNH=2 (2; 3)	TAK
		3.-4.		19 (16,5)	115	6 (5,3)	113	3,53 (1,35; 9,20)	0,11 (0,03; 0,19)	NNH=9 (5; 33)	TAK
ASCEND-5 (EMA 2017)	Biegunka o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		73 (63,5)	115	15 (13,3)	113	11,36 (5,85; 22,03)	0,50 (0,39; 0,61)	NNH=2 (1; 2)	TAK
		3.-4.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Biegunka	Ogółem		83 (72,2)	115	20 (17,7)	113	12,06 (6,41; 22,70)	0,54 (0,44; 0,65)	NNH=1 (1; 2)	TAK
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		78 (67,8)	115	19 (16,8)	113	10,43 (5,56; 19,57)	0,51 (0,40; 0,62)	1 (1; 2)	TAK
		3.		5 (4,3)	115	1 (0,9)	113	5,09 (0,59; 44,28)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ból brzucha o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		15 (13,0)	115	2 (1,8)	113	8,32 (1,86; 37,31)	0,11 (0,05; 0,18)	NNH=9 (5; 20)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)	115	(0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ból brzucha	Ogółem		25 (21,7)	115	11 (9,7)	113	2,58 (1,20; 5,53)	0,12 (0,03; 0,21)	NNH=8 (4; 33)	TAK
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		24 (20,9)	115	10 (8,8)	113	2,72 (1,23; 5,98)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
		3.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ból nadbrzusza	Ogółem		18 (15,7)	115	5 (4,4)	113	4,01 (1,43; 11,21)	0,11 (0,04; 0,19)	NNH=9 (5; 25)	TAK	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		17 (14,8)	115	5 (4,4)	113	3,75 (1,33; 10,54)	0,10 (0,03; 0,18)	10 (5; 33)	TAK	
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		Dysfagia	1. i 2.		2 (1,7)	115	3 (2,7)	113	0,65 (0,11; 3,96)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
			3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Fekaloma	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Stolec smolisty	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
	3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
	Krwawe wymioty	4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		1. i 2.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	Niedrożność przewodu pokarmowego	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	ASCEND-5 (EMA 2017)	Nudności o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		70 (60,9)	115	18 (15,9)	113	8,21 (4,38; 15,38)	0,45 (0,34; 0,56)	NNH=2 (1; 2)	TAK
			3.-4.		8 (7,0)	115	2 (1,8)	113	4,15 (0,86; 19,99)	0,05 (-0,0006; 0,10)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Nudności	Ogółem		76 (66,1)	115	26 (23,0)	113	6,52 (3,64; 11,69)	0,43 (0,31; 0,55)	NNH=2 (1; 3)	TAK	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		67 (58,3)	115	24 (21,2)	113	5,18 (2,89; 9,28)	0,37 (0,25; 0,49)	2 (2; 4)	TAK	
		3.		9 (7,8)	115	2 (1,8)	113	4,71 (1,00; 22,32)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	Perforacja przewodu	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
	pokarmowego	3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (EMA 2017)	Wymioty o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		55 (47,8)	115	3 (2,7)	113	33,61 (10,08; 112,02)	0,45 (0,36; 0,55)	NNH=2 (1; 2)	TAK	
		3.-4.		7 (6,1)	115	0 (0,0)	113	7,66 (1,71; 34,40)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK	
ASCEND-5 (EMA 2017)	Wymioty	Ogółem		60 (52,2)	115	6 (5,3)	113	19,45 (7,91; 47,85)	0,47 (0,37; 0,57)	NNH=2 (1; 2)	TAK	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		51 (44,3)	115	5 (4,4)	113	17,21 (6,53; 45,37)	0,40 (0,30; 0,50)	2 (2; 3)	TAK	
		3.		9 (7,8)	115	1 (0,9)	113	9,51 (1,18; 76,35)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		Zapalenie jelita grubego		1. i 2.	0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
				3.	0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	4.			0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaparcia	Ogółem		22 (19,1)	115	15 (13,3)	113	1,55 (0,76; 3,16)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE	
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		22 (19,1)	115	15 (13,3)	113	1,55 (0,76; 3,16)	0,06 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE	
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zapalenie jamy ustnej o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		2 (1,7)	115	15 (13,3)	113	0,12 (0,03; 0,52)	-0,12 (-0,18; -0,05)	NNT=9 (6; 20)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)	115	(0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie jamy ustnej	Ogółem		5 (4,3)	115	15 (13,3)	113	0,30 (0,10; 0,85)	-0,09 (-0,16; -0,02)	NNT=12 (7; 50)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)	115	(0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 142.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	16,5 mies.	108 (93,9)	115	23 (57,5)	40	11,40 (4,24; 30,65)	0,36 (0,20; 0,52)	NNH=2 (1; 5)	TAK
		3.-4.		19 (16,5)		2 (5,0)		3,76 (0,84; 16,93)	0,12 (0,02; 0,21)	NNH=8 (4; 50)	TAK
	Biegunka o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		73 (63,5)		1 (2,5)		67,79 (8,98; 511,45)	0,61 (0,51; 0,71)	NNH=1 (1; 1)	TAK
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Biegunka	Ogółem		83 (72,2)		1 (2,5)		101,16 (13,33; 767,44)	0,70 (0,60; 0,79)	NNH=1 (1; 1)	TAK
		3.-4.		5 (4,3)		0 (0,0)		3,99 (0,52; 30,37)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
	Nudności o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		70 (60,9)		8 (20,0)		6,22 (2,63; 14,71)	0,41 (0,26; 0,56)	NNH=2 (1; 3)	TAK
		3.-4.		8 (7,0)		1 (2,5)		2,92 (0,35; 24,07)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
	Nudności	Ogółem		76 (66,1)		14 (35,0)		3,62 (1,70; 7,71)	0,31 (0,14; 0,48)	NNH=3 (2; 7)	TAK
		3.-4.		9 (7,8)		1 (2,5)		3,31 (0,41; 27,00)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
	Wymioty o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		55 (47,8)		0 (0,0)		7,97 (3,77; 16,86)	0,48 (0,38; 0,58)	NNH=2 (1; 2)	TAK
		3.-4.		7 (6,1)		0 (0,0)		4,07 (0,72; 22,86)	0,06 (0,005; 0,12)	NNH=16 (8; 200)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Wymioty	Ogółem		60 (52,2)		2 (5,0)		20,73 (4,77; 89,99)	0,47 (0,36; 0,59)	NNH=2 (1; 2)	TAK
		3.-4.		9 (7,8)		1 (2,5)		3,31 (0,41; 27,00)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
	Ból brzucha o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		15 (13,0)		1 (2,5)		5,85 (0,75; 45,80)	0,11 (0,03; 0,18)	NNH=9 (5; 33)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Ból brzucha	Ogółem		25 (21,7)		5 (12,5)		1,94 (0,69; 5,48)	0,09 (-0,03; 0,22)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Zaparcia	Ogółem		22 (19,1)		6 (15,0)		1,34 (0,50; 3,59)	0,04 (-0,09; 0,17)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Ból nadbrzusza	Ogółem		18 (15,7)		1 (2,5)		7,24 (0,93; 56,09)	0,13 (0,05; 0,21)	NNH=7 (4; 20)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Zapalenie jamy ustnej o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		2 (1,7)		6 (15,0)		0,10 (0,02; 0,52)	-0,13 (-0,25; -0,02)	NNT=8 (4; 50)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Zapalenie jamy ustnej	Ogółem		5 (4,3)		6 (15,0)		0,26 (0,07; 0,90)	-0,11 (-0,22; 0,01)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 143.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	16,5 mies.	108 (93,9)	115	42 (57,5)	73	11,39 (4,66; 27,85)	0,36 (0,24; 0,49)	NNH=2 (2; 4)	TAK
		3.-4.		19 (16,5)		4 (5,5)		3,41 (1,11; 10,48)	0,11 (0,02; 0,20)	NNH=9 (5; 50)	TAK
	Biegunka o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		73 (63,5)		14 (19,2)		7,32 (3,65; 14,68)	0,44 (0,32; 0,57)	NNH=2 (1; 3)	TAK
		3.-4.		2 (1,7)		1 (1,4)		1,27 (0,11; 14,31)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
	Biegunka	Ogółem		83 (72,2)		19 (26,0)		7,37 (3,80; 14,31)	0,46 (0,33; 0,59)	NNH=2 (1; 3)	TAK
		3.-4.		5 (4,3)		1 (1,4)		3,27 (0,37; 28,59)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
	Nudności o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		70 (60,9)		10 (13,7)		9,80 (4,56; 21,06)	0,47 (0,35; 0,59)	NNH=2 (1; 2)	TAK
		3.-4.		8 (7,0)		1 (1,4)		5,38 (0,66; 43,97)	0,06 (0,002; 0,11)	NNH=16 (9; 500)	TAK
	Nudności	Ogółem		76 (66,1)		12 (16,4)		9,91 (4,78; 20,55)	0,50 (0,38; 0,62)	NNH=2 (1; 2)	TAK
		3.-4.		9 (7,8)		1 (1,4)		6,11 (0,76; 49,30)	0,06 (0,01; 0,12)	NNH=16 (8; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Wymioty o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		55 (47,8)		3 (4,1)		21,39 (6,36; 71,88)	0,44 (0,34; 0,54)	NNH=2 (1; 2)	TAK
		3.-4.		7 (6,1)		0 (0,0)		5,41 (1,15; 25,38)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
	Wymioty	Ogółem		60 (52,2)		4 (5,5)		18,82 (6,44; 54,99)	0,47 (0,36; 0,57)	NNH=2 (1; 2)	TAK
		3.-4.		9 (7,8)		0 (0,0)		5,52 (1,40; 21,71)	0,08 (0,02; 0,13)	NNH=12 (7; 50)	TAK
	Ból brzucha o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		15 (13,0)		1 (1,4)		10,80 (1,39; 83,62)	0,12 (0,05; 0,18)	NNH=8 (5; 20)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Ból brzucha	Ogółem		25 (21,7)		6 (8,2)		3,10 (1,21; 7,98)	0,14 (0,04; 0,23)	NNH=7 (4; 25)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		1 (1,4)		0,63 (0,04; 10,26)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
	Zaparcia	Ogółem		22 (19,1)		9 (12,3)		1,68 (0,73; 3,89)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Ból nadbrzusza	Ogółem		18 (15,7)		4 (5,5)		3,20 (1,04; 9,87)	0,10 (0,02; 0,19)	NNH=10 (5; 50)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Zapalenie jamy ustnej o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		2 (1,7)		9 (12,3)		0,13 (0,03; 0,60)	-0,11 (-0,19; -0,03)	NNT=10 (6; 34)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Zapalenie jamy ustnej	Ogółem		5 (4,3)		9 (12,3)		0,32 (0,10; 1,01)	-0,08 (-0,16; 0,004)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.14. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Niewydolność wątroby oraz zakażenie dróg żółciowych odnotowano tylko u pojedynczych chorych uczestniczących w badaniu *ASCEND-5*. Obydwa zdarzenia miały ciężki stopień nasilenia. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między ocenianymi grupami.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

W poniższych tabelach przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 144.
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	9 (7,8)	115	4 (3,5)	113	2,31 (0,69; 7,74)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)	115	2 (1,8)	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Niewydolność wątroby	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zakażenie dróg żółciowych	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 145.
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	9 (7,8)	115	1 (2,5)	40	3,31 (0,41; 27,00)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 146.

Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	9 (7,8)	115	3 (4,1)	73	1,98 (0,52; 7,57)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		2 (2,7)		0,31 (0,03; 3,50)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.15. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Spośród zaburzeń skóry i tkanki podskórnej istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano w odniesieniu do częstości występowania łysienia o podejrzanym związku z leczeniem ogółem, łysienia ogółem i o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Różnica świadczyła o przewadze certynibu nad ocenianą chemioterapią a parametr NNT był niski. W przypadku pozostałych rejestrowanych zdarzeń niepożądanych w ramach tej kategorii zaburzeń nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano zaś w przypadku porównania względem DOC dla częstości występowania łysienia ogółem (w tym o podejrzanym związku z leczeniem). Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach przedstawiono szczegółowe dane i obliczenia.

Tabela 147.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Ogółem	16,5 mies.	39 (33,9)	115	39 (34,5)	113	0,97 (0,56; 1,68)	-0,01 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Łysienie o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		3 (2,6)	115	22 (19,5)	113	0,11 (0,03; 0,38)	-0,17 (-0,25; -0,09)	6 (4; 12)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Łysienie	Ogółem		6 (5,2)	115	24 (21,2)	113	0,20 (0,08; 0,52)	-0,16 (-0,25; -0,07)	7 (4; 15)	TAK
		1. i 2.		6 (5,2)	115	24 (21,2)	113	0,20 (0,08; 0,52)	-0,16 (-0,25; -0,07)	7 (4; 15)	TAK
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Świąd	1. i 2.		10 (8,7)	115	5 (4,4)	113	2,06 (0,68; 6,22)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ogółem		13 (11,3)	115	12 (10,6)	113	1,07 (0,47; 2,46)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		13 (11,3)	115	12 (10,6)	113	1,07 (0,47; 2,46)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 148.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Ogółem	16,5 mies.	39 (33,9)	115	10 (25,0)	40	1,54 (0,68; 3,47)	0,09 (-0,07; 0,25)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE				
	Wysypka	Ogółem		13 (11,3)		6 (15,0)		0,72 (0,25; 2,05)	-0,04 (-0,16; 0,09)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE				
	Łysienie o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		3 (2,6)		1 (2,5)		1,04 (0,11; 10,34)	0,0011 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE				
	Łysienie	Ogółem		6 (5,2)		1 (2,5)		2,15 (0,25; 18,40)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 149.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Ogółem	16,5 mies.	39 (33,9)	115	29 (39,7)	73	0,78 (0,42; 1,43)	-0,06 (-0,20; 0,08)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		1 (1,4)		0,08 (0,001; 4,25)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE				
	Wysypka	Ogółem		13 (11,3)		6 (8,2)		1,42 (0,52; 3,93)	0,03 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE				
	Łysienie o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		3 (2,6)		21 (28,8)		0,07 (0,02; 0,23)	-0,26 (-0,37; -0,15)	4 (3; 7)	TAK				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE				
	Łysienie	Ogółem		6 (5,2)		23 (31,5)		0,12 (0,05; 0,31)	-0,26 (-0,38; -0,15)	4 (3; 7)	TAK				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.16. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Najczęściej występującymi zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej wśród chorych uczestniczących w badaniu *ASCEND-5* były ból pleców, ból kończyny oraz ból stawów. Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej występował ból pleców ogółem i o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Ból mięśni ogółem występował zaś częściej w grupie kontrolnej niż badanej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie.

W przypadku porównawczej analizy częstości występowania mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i względem grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamiennych statystycznie dla częstości występowania tych zaburzeń ogółem. Dla poszczególnych zdarzeń, jedynie w przypadku bólu pleców wykazano, że występował on częściej w grupie stosującej CER niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej wykazano zaś w przypadku porównania względem DOC dla częstości występowania bólu mięśni ogółem. W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 150.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ogółem	16,5 mies.	50 (43,5)	115	47 (41,6)	113	1,08 (0,64; 1,83)	0,02 (-0,11; 0,15)	n/d	NIE
		3.-4.		5 (4,3)	115	9 (8,0)	113	0,53 (0,17; 1,62)	-0,04 (-0,10; 0,03)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Ból kończyny	1. i 2.		5 (4,3)	115	5 (4,4)	113	0,98 (0,28; 3,49)	-0,0008 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	2 (1,8)	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ból pleców	Ogółem		25 (21,7)	115	8 (7,1)	113	3,65 (1,57; 8,48)	0,15 (0,06; 0,24)	NNH=6 (4; 16)	TAK
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		24 (20,9)	115	5 (4,4)	113	5,70 (2,09; 15,53)	0,16 (0,08; 0,25)	NNH=6 (4; 12)	TAK
		3.		1 (0,9)	115	3 (2,7)	113	0,32 (0,03; 3,14)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ból stawów	Ogółem		12 (10,4)	115	13 (11,5)	113	0,90 (0,39; 2,06)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		12 (10,4)	115	10 (8,8)	113	1,20 (0,50; 2,90)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	3 (2,7)	113	0,13 (0,01; 1,27)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Osłabienie mięśni	4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		1. i 2.		2 (1,7)	115	4 (3,5)	113	0,48 (0,09; 2,69)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ogółem		4 (3,5)	115	13 (11,5)	113	0,28 (0,09; 0,88)	-0,08 (-0,15; -0,01)	NNT=13 (7; 100)	TAK
ASCEND-5 (EMA 2017)	Ból mięśni	3.-4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 151.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ogółem	16,5 mies.	50 (43,5)	115	16 (40,0)	40	1,15 (0,55; 2,40)	0,03 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
		3.-4.		5 (4,3)		4 (10,0)		0,41 (0,10; 1,61)	-0,06 (-0,16; 0,04)	n/d	NIE
	Ból pleców	Ogółem		25 (21,7)		3 (7,5)		3,43 (0,97; 12,04)	0,14 (0,03; 0,25)	7 (4; 33)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		1 (2,5)		0,34 (0,02; 5,60)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
	Ból stawów	Ogółem		12 (10,4)		3 (7,5)		1,44 (0,38; 5,38)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		2 (5,0)		0,02 (0,0008; 0,49)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
	Ból mięśni	Ogółem		4 (3,5)		2 (5,0)		0,68 (0,12; 3,89)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 152.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS				
				n (%)	N	n (%)	N								
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ogółem	16,5 mies.	50 (43,5)	115	31 (42,5)	73	1,04 (0,58; 1,89)	0,01 (-0,14; 0,16)	n/d	NIE				
		3.-4.		5 (4,3)		5 (6,8)		0,62 (0,17; 2,21)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE				
	Ból pleców	Ogółem		25 (21,7)		5 (6,8)		3,78 (1,38; 10,38)	0,15 (0,05; 0,24)	NNH=6 (4; 20)	TAK				
		3.-4.		1 (0,9)		2 (2,7)		0,31 (0,03; 3,50)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE				
	Ból stawów	Ogółem		12 (10,4)		10 (13,7)		0,73 (0,30; 1,80)	-0,03 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE				
		3.-4.		0 (0,0)		1 (1,4)		0,08 (0,001; 4,25)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE				
	Ból mięśni	Ogółem		4 (3,5)		11 (15,1)		0,20 (0,06; 0,66)	-0,12 (-0,20; -0,03)	NNT=9 (5; 34)	TAK				
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE				
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna														

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.17. Zaburzenia dróg moczowych

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia dróg moczowych ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

U jednego chorego leczonego certynibem zgłoszono przewlekłą niewydolność nerek, obliczenia nie wskazują jednak na statystycznie istotną różnicę między grupami.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń dróg moczowych ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 153.
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	10 (8,7)	115	6 (5,3)	113	1,70 (0,60; 4,84)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Przewlekła niewydolność nerek	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 154.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	10 (8,7)	115	4 (10,0)	40	0,86 (0,25; 2,90)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 155.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	10 (8,7)	115	2 (2,7)	73	3,38 (0,72; 15,89)	0,06 (-0,004; 0,12)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.18. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

W badaniu *ASCEND-5* zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zestawiono szczegółowe dane.

Tabela 156.
Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia oka											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	Ogółem	16,5 mies.	2 (1,7)	115	2 (1,8)	113	0,98 (0,14; 7,10)	-0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 157.

Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	Ogółem	16,5 mies.	2 (1,7)	115	1 (2,5)	40	0,69 (0,06; 7,82)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 158.

Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	Ogółem	16,5 mies.	2 (1,7)	115	1 (1,4)	73	1,27 (0,11; 14,31)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.19. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) występowały w badaniu istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących DOC lub PEM niż w grupie otrzymującej CER.

Spośród wszystkich zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w tej kategorii najczęściej występowały zmęczenie, astenia oraz złe samopoczucie. Większość z nich miała jednak nasilenie łagodne do umiarkowanego. W przypadku żadnego z zareportowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano przewagi którejkolwiek z ocenianych terapii.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 159.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ogółem	16,5 mies.	71 (61,7)	115	71 (62,8)	113	0,95 (0,56; 1,63)	-0,01 (-0,14; 0,11)	n/d	NIE
		3.-4.		21 (18,3)	115	15 (13,3)	113	1,46 (0,71; 3,00)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
	Astenia o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		15 (13,0)	115	13 (11,5)	113	1,15 (0,52; 2,55)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		4 (3,5)	115	2 (1,8)	113	2,00 (0,36; 11,14)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Astenia	Ogółem		26 (22,6)	115	21 (18,6)	113	1,28 (0,67; 2,44)	0,04 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
		1. i 2.		20 (17,4)	115	14 (12,4)	113	1,49 (0,71; 3,12)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
		3.		6 (5,2)	115	6 (5,3)	113	0,98 (0,31; 3,14)	-0,0009 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Ból	1. i 2.		4 (3,5)	115	3 (2,7)	113	1,32 (0,29; 6,04)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Gorączka		Ogółem	19 (16,5)	115	17 (15,0)	113	1,12 (0,55; 2,28)	0,01 (-0,08; 0,11)	n/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (Shaw 2017)		1. i 2.		17 (14,8)	115	17 (15,0)	113	0,98 (0,47; 2,03)	-0,003 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Objawy grypopodobne	1. i 2.		1 (0,9)	115	3 (2,7)	113	0,32 (0,03; 3,14)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		4 (3,5)	115	2 (1,8)	113	2,00 (0,36; 11,14)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Złe samopoczucie	1. i 2.		6 (5,2)	115	5 (4,4)	113	1,19 (0,35; 4,01)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zmęczenie o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		20 (17,4)	115	27 (23,9)	113	0,67 (0,35; 1,28)	-0,07 (-0,17; 0,04)	n/d	NIE
		3.-4.		3 (2,6)	115	4 (3,5)	113	0,73 (0,16; 3,34)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zmęczenie	Ogółem		31 (27,0)	115	32 (28,3)	113	0,93 (0,52; 1,67)	-0,01 (-0,13; 0,10)	n/d	NIE
		1. i 2.		25 (21,7)	115	27 (23,9)	113	0,88 (0,48; 1,64)	-0,02 (-0,13; 0,09)	n/d	NIE
		3.		6 (5,2)	115	5 (4,4)	113	1,19 (0,35; 4,01)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 160.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ogółem	16,5 mies.	71 (61,7)	115	25 (62,5)	40	0,97 (0,46; 2,03)	-0,01 (-0,18; 0,17)	n/d	NIE
		3.-4.		21 (18,3)		6 (15,0)		1,27 (0,47; 3,40)	0,03 (-0,10; 0,16)	n/d	NIE
	Zmęczenie o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		20 (17,4)		12 (30,0)		0,49 (0,21; 1,13)	-0,13 (-0,28; 0,03)	n/d	NIE
		3.-4.		3 (2,6)		2 (5,0)		0,51 (0,08; 3,16)	-0,02 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
	Zmęczenie	Ogółem		31 (27,0)		14 (35,0)		0,69 (0,32; 1,48)	-0,08 (-0,25; 0,09)	n/d	NIE
		3.-4.		6 (5,2)		2 (5,0)		1,05 (0,20; 5,40)	0,002 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
	Astenia o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		15 (13,0)		4 (10,0)		1,35 (0,42; 4,34)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
		3.-4.		4 (3,5)		1 (2,5)		1,41 (0,15; 12,96)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
	Astenia	Ogółem		26 (22,6)		8 (20,0)		1,17 (0,48; 2,84)	0,03 (-0,12; 0,17)	n/d	NIE
		3.-4.		6 (5,2)		4 (10,0)		0,50 (0,13; 1,85)	-0,05 (-0,15; 0,05)	n/d	NIE
	Gorączka	Ogółem		19 (16,5)		4 (10,0)		1,78 (0,57; 5,59)	0,07 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		3,88 (0,16; 93,15)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 161.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ogółem	16,5 mies.	71 (61,7)	115	46 (63,0)	73	0,95 (0,52; 1,74)	-0,01 (-0,15; 0,13)	n/d	NIE
		3.-4.		21 (18,3)		9 (12,3)		1,59 (0,68; 3,69)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
	Zmęczenie o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		20 (17,4)		15 (20,5)		0,81 (0,39; 1,71)	-0,03 (-0,15; 0,08)	n/d	NIE
		3.-4.		3 (2,6)		2 (2,7)		0,95 (0,16; 5,83)	-0,001 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
	Zmęczenie	Ogółem		31 (27,0)		18 (24,7)		1,13 (0,58; 2,21)	0,02 (-0,10; 0,15)	n/d	NIE
		3.-4.		6 (5,2)		3 (4,1)		1,28 (0,31; 5,30)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
	Astenia o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		15 (13,0)		9 (12,3)		1,07 (0,44; 2,58)	0,01 (-0,09; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		4 (3,5)		1 (1,4)		2,59 (0,28; 23,68)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
	Astenia	Ogółem		26 (22,6)		13 (17,8)		1,35 (0,64; 2,83)	0,05 (-0,07; 0,16)	n/d	NIE
		3.-4.		6 (5,2)		3 (4,1)		1,28 (0,31; 5,30)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
	Gorączka	Ogółem		19 (16,5)		13 (17,8)		0,91 (0,42; 1,98)	-0,01 (-0,12; 0,10)	n/d	NIE
		3.-4.		2 (1,7)		0 (0,0)		5,17 (0,30; 89,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											
*badanie	nie	zostało	zaprojektowane	w	celu	porównania	CER	względem	DOC		

3.13.5.20. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej CER niż w grupie badanej.

Statystycznie istotnie rzadziej w grupie przyjmującej certynib zamiast chemioterapii raportowano zagrażające życiu zmniejszenie liczby neutrofilów. Z kolei statystycznie istotnie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej zgłaszano wydłużenie odcinka QT (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), zmniejszenie masy ciała (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), zwiększoną aktywność ALAT i AspAT (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), fosfatazy alkalicznej (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), GGT (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) i kreatyniny we krwi (w tym o podejrzanym związku z leczeniem). W większości były to zdarzenia o łagodnym do umiarkowanego stopnia nasilenia.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC wykazano iż, zaburzenia ogółem, wydłużenie odcinka QT (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), zmniejszenie masy ciała (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), zwiększoną aktywność ALAT i AspAT (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), fosfatazy alkalicznej (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), GGT (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) i kreatyniny we krwi (w tym o podejrzanym związku z leczeniem) występowały częściej w grupie badanej, niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

Tabela 162.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	85 (73,9)	115	39 (34,5)	113	5,38 (3,04; 9,50)	0,39 (0,28; 0,51)	NNH=2 (1; 3)	TAK
		3.-4.		50 (43,5)	115	19 (16,8)	113	3,81 (2,06; 7,04)	0,27 (0,15; 0,38)	NNH=3 (2; 6)	TAK
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Odwrócenie załamków T	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Wydłużenie odcinka QT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		13 (11,3)	115	0 (0,0)	113	8,11 (2,65; 24,79)	0,11 (0,05; 0,17)	NNH=9 (5; 20)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Wydłużenie odcinka QT	Ogółem		13 (11,3)	115	0 (0,0)	113	8,11 (2,65; 24,79)	0,11 (0,05; 0,17)	NNH=9 (5; 20)	TAK
		1. i 2.		12 (10,2)	115	0 (0,0)	113	8,03 (2,52; 25,63)	0,10 (0,05; 0,16)	NNH=10 (6; 20)	TAK
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	Zmniejszenie klirensu kreatyniny w nerkach	1. i 2.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	1. i 2.		2 (1,7)	115	2 (1,8)	113	0,98 (0,14; 7,10)	-0,0003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	3 (2,7)	113	0,13 (0,01; 1,27)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	2 (1,8)	113	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	Zmniejszenie liczby limfocytów	1. i 2.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zmniejszenie liczby neutrofilów	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	2 (1,8)	113	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	6 (5,3)	113	0,13 (0,03; 0,64)	-0,05 (-0,10; -0,01)	NNT=20 (10; 100)	TAK
	Zmniejszenie liczby trombocytów	1. i 2.		0 (0,0)	115	2 (1,8)	113	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zmniejszenie masy ciała o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		21 (18,3)	115	3 (2,7)	113	8,19 (2,37; 28,32)	0,16 (0,08; 0,23)	NNH=6 (4; 12)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zmniejszenie masy ciała	Ogółem		34 (29,6)	115	7 (6,2)	113	6,36 (2,68; 15,07)	0,23 (0,14; 0,33)	NNH=4 (3; 7)	TAK
		1. i 2.		31 (27,0)	115	6 (5,3)	113	6,58 (2,62; 16,51)	0,22 (0,13; 0,31)	NNH=4 (3; 7)	TAK
		3.		3 (2,6)	115	1 (0,9)	113	3,00 (0,31; 29,28)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zwiększona aktywność ALAT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		48 (41,7)	115	9 (8,0)	113	8,28 (3,81; 17,98)	0,34 (0,23; 0,44)	NNH=2 (2; 4)	TAK
		3-4.		24 (20,9)	115	2 (1,8)	113	14,64 (3,37; 63,59)	0,19 (0,11; 0,27)	NNH=5 (3; 9)	TAK
	Ogółem		49 (42,6)	115	10 (8,8)	113	7,65 (3,62; 16,14)	0,34 (0,23; 0,44)	NNH=2 (2; 4)	TAK	
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zwiększona aktywność ALAT	1. i 2.		25 (21,7)	115	8 (7,1)	113	3,65 (1,57; 8,48)	0,15 (0,06; 0,24)	NNH=6 (4; 16)	TAK
		3.		22 (19,1)	115	2 (1,8)	113	13,13 (3,01; 57,30)	0,17 (0,10; 0,25)	NNH=5 (4; 10)	TAK
		4.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zwiększona aktywność AspAT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		41 (35,7)	115	5 (4,4)	113	11,97 (4,52; 31,71)	0,31 (0,22; 0,41)	NNH=3 (2; 4)	TAK
		3-4.		15 (13,0)	115	1 (0,9)	113	16,80 (2,18; 129,48)	0,12 (0,06; 0,19)	NNH=8 (5; 16)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zwiększona aktywność AspAT	Ogółem		42 (36,5)	115	5 (4,4)	113	12,43 (4,69; 32,90)	0,32 (0,23; 0,42)	NNH=3 (2; 4)	TAK	
		1. i 2.		26 (22,6)	115	4 (3,5)	113	7,96 (2,68; 23,66)	0,19 (0,11; 0,27)	NNH=5 (3; 9)	TAK	
		3.		15 (13,0)	115	1 (0,9)	113	16,80 (2,18; 129,48)	0,12 (0,06; 0,19)	NNH=8 (5; 16)	TAK	
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi	1. i 2.		3 (2,6)	115	1 (0,9)	113	3,00 (0,31; 29,28)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE	
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	ASCEND-5 (EMA 2017)	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		21 (18,3)	115	1 (0,9)	113	25,02 (3,30; 189,51)	0,17 (0,10; 0,25)	NNH=5 (4; 10)	TAK
			3.-4.		5 (4,3)	115	0 (0,0)	113	7,52 (1,28; 44,12)	0,04 (0,003; 0,08)	NNH=25 (12; 333)	TAK
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Ogółem		26 (22,6)	115	1 (0,9)	113	32,72 (4,36; 245,81)	0,22 (0,14; 0,30)	NNH=4 (3; 7)	TAK	
		1. i 2.		19 (16,5)	115	1 (0,9)	113	22,17 (2,91; 168,66)	0,16 (0,09; 0,23)	NNH=6 (4; 11)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		3.		7 (6,1)	115	0 (0,0)	113	7,66 (1,71; 34,40)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zwiększona aktywność GGT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		18 (15,7)	115	1 (0,9)	113	20,78 (2,72; 158,55)	0,15 (0,08; 0,22)	NNH=6 (4; 12)	TAK
		3.-4.		17 (14,8)	115	0 (0,0)	113	8,44 (3,15; 22,63)	0,15 (0,08; 0,21)	NNH=6 (4; 12)	TAK
	Ogółem	26 (22,6)		115	2 (1,8)	113	16,21 (3,75; 70,17)	0,21 (0,13; 0,29)	NNH=4 (3; 7)	TAK	
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zwiększona aktywność GGT	1. i 2.		2 (1,7)	115	1 (0,9)	113	1,98 (0,18; 22,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		3.		21 (18,3)	115	0 (0,0)	113	8,79 (3,59; 21,54)	0,18 (0,11; 0,25)	NNH=5 (4; 9)	TAK
		4.		3 (2,6)	115	1 (0,9)	113	3,00 (0,31; 29,28)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Zwiększona aktywność transaminazy	1. i 2.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie amylazy	1. i 2.		2 (1,7)	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		3.		2 (1,7)	115	3 (2,7)	113	0,65 (0,11; 3,96)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		4.		3 (2,6)	115	0 (0,0)	113	7,39 (0,76; 71,77)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	1. i 2.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	1. i 2.		1 (0,9)	115	1 (0,9)	113	0,98 (0,06; 15,90)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		20 (17,4)	115	0 (0,0)	113	8,70 (3,48; 21,75)	0,17 (0,10; 0,24)	NNH=5 (4; 10)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Ogółem		22 (19,1)	115	0 (0,0)	113	8,89 (3,70; 21,37)	0,19 (0,12; 0,26)	NNH=5 (3; 8)	TAK
		1. i 2.		22 (19,1)	115	0 (0,0)	113	8,89 (3,70; 21,37)	0,19 (0,12; 0,26)	NNH=5 (3; 8)	TAK
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 163.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	85 (73,9)	115	13 (32,5)	40	5,88 (2,69; 12,86)	0,41 (0,25; 0,58)	2 (1; 4)	TAK
		3.-4.		50 (43,5)		5 (12,5)		5,38 (1,97; 14,74)	0,31 (0,17; 0,45)	3 (2; 5)	TAK
	Zwiększona aktywność ALAT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		48 (41,7)		7 (17,5)		3,38 (1,38; 8,27)	0,24 (0,09; 0,39)	4 (2; 11)	TAK
		3.-4.		24 (20,9)		2 (5,0)		5,01 (1,13; 22,26)	0,16 (0,06; 0,26)	6 (3; 16)	TAK
	Zwiększona aktywność ALAT	Ogółem		49 (42,6)		8 (20,0)		2,97 (1,26; 7,01)	0,23 (0,07; 0,38)	4 (2; 14)	TAK
		3.-4.		24 (20,9)		2 (5,0)		5,01 (1,13; 22,26)	0,16 (0,06; 0,26)	6 (3; 16)	TAK
	Zwiększona aktywność AspAT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		41 (35,7)		3 (7,5)		6,83 (1,98; 23,54)	0,28 (0,16; 0,40)	3 (2; 6)	TAK
		3.-4.		15 (13,0)		1 (2,5)		5,85 (0,75; 45,80)	0,11 (0,03; 0,18)	9 (5; 33)	TAK
	Zwiększona aktywność AspAT	Ogółem		42 (36,5)		3 (7,5)		7,10 (2,06; 24,43)	0,29 (0,17; 0,41)	3 (2; 5)	TAK
		3.-4.		16 (13,9)		1 (2,5)		6,30 (0,81; 49,16)	0,11 (0,03; 0,19)	9 (5; 33)	TAK
	Zmniejszenie masy ciała o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		21 (18,3)		0 (0,0)		4,71 (1,65; 13,42)	0,18 (0,10; 0,26)	5 (3; 10)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Zmniejszenie masy ciała	Ogółem		34 (29,6)		1 (2,5)		16,37 (2,16; 124,02)	0,27 (0,17; 0,37)	3 (2; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		3.-4.		3 (2,6)		0 (0,0)		3,92 (0,29; 52,91)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		21 (18,3)		0 (0,0)		4,71 (1,65; 13,42)	0,18 (0,10; 0,26)	5 (3; 10)	TAK
		3.-4.		5 (4,3)		0 (0,0)		3,99 (0,52; 30,37)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Ogółem		26 (22,6)		0 (0,0)		5,00 (1,91; 13,05)	0,23 (0,14; 0,31)	4 (3; 7)	TAK
		3.-4.		7 (6,1)		0 (0,0)		4,07 (0,72; 22,86)	0,06 (0,005; 0,12)	16 (8; 200)	TAK
	Zwiększona aktywność GGT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		18 (15,7)		0 (0,0)		4,55 (1,49; 13,94)	0,16 (0,08; 0,23)	6 (4; 12)	TAK
		3.-4.		17 (14,8)		0 (0,0)		4,50 (1,43; 14,18)	0,15 (0,07; 0,22)	6 (4; 14)	TAK
	Zwiększona aktywność GGT	Ogółem		26 (22,6)		0 (0,0)		5,00 (1,91; 13,05)	0,23 (0,14; 0,31)	4 (3; 7)	TAK
		3.-4.		24 (20,9)		0 (0,0)		4,88 (1,81; 13,14)	0,21 (0,13; 0,29)	4 (3; 7)	TAK
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		20 (17,4)		0 (0,0)		4,65 (1,60; 13,56)	0,17 (0,10; 0,25)	5 (4; 10)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Ogółem		22 (19,1)		0 (0,0)		4,76 (1,70; 13,31)	0,19 (0,11; 0,27)	5 (3; 9)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Wydłużenie odcinka QT o	Ogółem		13 (11,3)		0 (0,0)		4,31 (1,18; 15,73)	0,11 (0,05; 0,18)	9 (5; 20)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	podejrzewany związek z leczeniem	3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Wydłużenie odcinka QT	Ogółem		13 (11,3)		0 (0,0)		4,31 (1,18; 15,73)	0,11 (0,05; 0,18)	9 (5; 20)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 164.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	Ogółem	16,5 mies.	85 (73,9)	115	26 (35,6)	73	5,12 (2,72; 9,66)	0,38 (0,25; 0,52)	2 (1; 4)	TAK
		3.-4.		50 (43,5)		14 (19,2)		3,24 (1,63; 6,46)	0,24 (0,12; 0,37)	4 (2; 8)	TAK
	Zwiększona aktywność ALAT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		48 (41,7)		2 (2,7)		25,43 (5,95; 108,79)	0,39 (0,29; 0,49)	2 (2; 3)	TAK
		3.-4.		24 (20,9)		0 (0,0)		6,45 (2,68; 15,50)	0,21 (0,13; 0,29)	4 (3; 7)	TAK
	Zwiększona aktywność ALAT	Ogółem		49 (42,6)		2 (2,7)		26,36 (6,16; 112,71)	0,40 (0,30; 0,50)	2 (2; 3)	TAK
		3.-4.		24 (20,9)		0 (0,0)		6,45 (2,68; 15,50)	0,21 (0,13; 0,29)	4 (3; 7)	TAK
	Zwiększona aktywność AspAT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		41 (35,7)		2 (2,7)		19,67 (4,59; 84,37)	0,33 (0,23; 0,42)	3 (2; 4)	TAK
		3.-4.		15 (13,0)		0 (0,0)		5,85 (1,99; 17,23)	0,13 (0,07; 0,20)	7 (5; 14)	TAK
	Zwiększona aktywność AspAT	Ogółem		42 (36,5)		2 (2,7)		20,42 (4,76; 87,57)	0,34 (0,24; 0,43)	2 (2; 4)	TAK
		3.-4.		16 (13,9)		0 (0,0)		5,91 (2,07; 16,87)	0,14 (0,07; 0,21)	7 (4; 14)	TAK
	Zmniejszenie masy ciała o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		21 (18,3)		3 (4,1)		5,21 (1,50; 18,17)	0,14 (0,06; 0,23)	7 (4; 16)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Zmniejszenie masy ciała	Ogółem		34 (29,6)		6 (8,2)		4,69 (1,86; 11,84)	0,21 (0,11; 0,32)	4 (3; 9)	TAK
		3.-4.		3 (2,6)		1 (1,4)		1,93 (0,20; 18,90)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		21 (18,3)		1 (1,4)		16,09 (2,11; 122,40)	0,17 (0,09; 0,24)	5 (4; 11)	TAK
		3.-4.		5 (4,3)		0 (0,0)		5,31 (0,86; 32,74)	0,04 (0,0005; 0,09)	25 (11; 2000)	TAK
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Ogółem		26 (22,6)		1 (1,4)		21,03 (2,79; 158,77)	0,21 (0,13; 0,29)	4 (3; 7)	TAK
		3.-4.		7 (6,1)		0 (0,0)		5,41 (1,15; 25,38)	0,06 (0,01; 0,11)	16 (9; 100)	TAK
	Zwiększona aktywność GGT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		18 (15,7)		1 (1,4)		13,36 (1,74; 102,41)	0,14 (0,07; 0,21)	7 (4; 14)	TAK
		3.-4.		17 (14,8)		0 (0,0)		5,98 (2,15; 16,57)	0,15 (0,08; 0,22)	6 (4; 12)	TAK
	Zwiększona aktywność GGT	Ogółem		26 (22,6)		2 (2,7)		10,37 (2,38; 45,18)	0,20 (0,11; 0,28)	5 (3; 9)	TAK
		3.-4.		24 (20,9)		1 (1,4)		18,99 (2,51; 143,74)	0,19 (0,12; 0,27)	5 (3; 8)	TAK
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		20 (17,4)		0 (0,0)		6,17 (2,39; 15,93)	0,17 (0,10; 0,25)	5 (4; 10)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Ogółem		22 (19,1)		0 (0,0)		6,31 (2,54; 15,67)	0,19 (0,12; 0,27)	5 (3; 8)	TAK
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Wydłużenie odcinka QT o podejrzanym związku z leczeniem	Ogółem		13 (11,3)		0 (0,0)		5,74 (1,81; 18,17)	0,11 (0,05; 0,17)	9 (5; 20)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Wydłużenie odcinka QT	Ogółem		13 (11,3)		0 (0,0)		5,74 (1,81; 18,17)	0,11 (0,05; 0,17)	9 (5; 20)	TAK
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.21. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W badaniu *ASCEND-5* urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

W tej kategorii zaburzeń zgłaszano jedynie pojedyncze przypadki zdarzeń w obydwu grupach biorących udział w badaniu *ASCEND-5*. Żadne z zareportowanych zdarzeń nie zagrażało życiu chorych i nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między ocenianymi grupami.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniższe tabele zawierają szczegółowe dane.

Tabela 165.
Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ogółem	16,5 mies.	8 (7,0)	115	6 (5,3)	113	1,33 (0,45; 3,97)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)	115	2 (1,8)	113	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Obrzęk mózgu	1. i 2.	1 (0,9)		115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	3.	0 (0,0)		115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
Pęknięcie pęcherza moczowego	1. i 2.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	3.	1 (0,9)		115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
Złamanie kości biodrowej	1. i 2.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
	3.	0 (0,0)		115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE	
	4.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
Złamanie kości udowej	1. i 2.	0 (0,0)		115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		3.		0 (0,0)	115	1 (0,9)	113	0,13 (0,003; 6,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Złamanie patologiczne	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		4.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 166.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ogółem	16,5 mies.	8 (7,0)	115	1 (2,5)	40	2,92 (0,35; 24,07)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		0 (0,0)		Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 167.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ASCEND-5 (EMA 2017)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ogółem	16,5 mies.	8 (7,0)	115	5 (6,8)	73	1,02 (0,32; 3,24)	0,001 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
		3.-4.		0 (0,0)		2 (2,7)		0,08 (0,004; 1,30)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.13.5.22. Procedury medyczne i chirurgiczne

W badaniu *ASCEND-5* procedury medyczne i chirurgiczne ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) wykonano ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie).

Operacja została przeprowadzona u jednego chorego w grupie certynibu. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami.

Także w przypadku porównawczej analizy częstości wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych ogółem (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia) w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM i grupy otrzymującej DOC, nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

Poniżej w tabelach zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 168.
Częstość wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Procedury medyczne i chirurgiczne											
ASCEND-5 (EMA 2017)	Procedury medyczne i chirurgiczne ogółem	Ogółem	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		3.-4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
ASCEND-5 (Shaw 2017)	Operacja	1. i 2.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		3.		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		4.		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

Tabela 169.

Częstość wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych – analiza *post hoc* (porównanie względem PEM)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
ASCEND-5 (EMA 2017)	Procedury medyczne i chirurgiczne ogółem	Ogółem	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	40	3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		3,85 (0,04; 339,35)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem PEM

Tabela 170.

Częstość wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych – analiza *post hoc* (porównanie względem DOC)*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
ASCEND-5 (EMA 2017)	Procedury medyczne i chirurgiczne ogółem	Ogółem	16,5 mies.	1 (0,9)	115	0 (0,0)	73	5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		3.-4.		1 (0,9)		0 (0,0)		5,13 (0,09; 286,10)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania CER względem DOC

3.14. Ocena bezpieczeństwa certynibu (badania jednoramienne eksperymentalne)

Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP 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.

Ocena bezpieczeństwa certynibu została wykonana także na podstawie wyników eksperymentalnych badań jednoramiennych przedstawionych w następujących publikacjach:

- ⊕ badanie ASCEND-1 (Kim 2016, EMA 2015, Shaw 2014, Tan 2014, Shaw 2014b, Felip 2016, Felip 2014 i Shaw 2014a);
- ⊕ badanie ASCEND-2 (Crino 2016, EMA 2015, Mok 2015, Felip 2016 i Park 2015).

W publikacjach tych podawano wyniki dla różnych dat odcięcia danych – przyjęto więc założenie, że wyniki uwzględniane będą jedynie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (wyjątek stanowiło badanie ASCEND-1, w którym po dacie odcięcia danych 02.08.2013 dołączono nowych chorych do grupy leczonej w dawce 750 mg/dobę – uwzględniano zatem wyniki z datą odcięcia 02.08.2013, a kolejne wyniki jedynie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji).

Analizie poddawano jedynie wyniki dla grup najbardziej zbliżonych do populacji docelowej – przykładowo, jeśli ten sam punkt końcowy oceniany był w dwóch populacjach, uwzględniano jedynie wynik dla chorych, którzy najlepiej odpowiadali populacji docelowej, czyli największy odsetek chorych spełniał kryteria włączenia do analizy. Podobne założenie przyjęto

w przypadku dawki certynibu, a dodatkowo przedstawiano jedynie wyniki dla grup, w których chorzy leczeni dawką 750 mg/dobę stanowili co najmniej połowę.

W przypadku, gdy nie podano okresu obserwacji, w tabelach przedstawiano okres leczenia.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Wyniki przedstawione zostały w poniższych rozdziałach.

3.14.1. Zgony

W ramach oceny bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów spowodowanych leczeniem, odnotowano natomiast jeden zgon w badaniu ASCEND-1, który był spowodowany zdarzeniem niepożądanym (śródmiażdżową chorobą płuc). Zgony ogółem odnotowano u 28-33% chorych, a zgony w czasie trwania leczenia u 12-16% chorych.

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 171.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-2 (EMA 2015)	Zgony ogółem*		Ogółem	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	39 (27,9)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)				10,2 mies.	83 (32,5)	255
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zgony w czasie trwania leczenia**	Ogółem	Ogółem	10,2 mies.	41 (16,1)	255
		Związane z chorobą podstawową (ang. <i>deaths attributed to study indication</i>)			26 (10,2)	255
		Inne			15 (5,9)***	255
ASCEND-2 (EMA 2015)	Zgony w czasie trwania leczenia**	Ogółem	Ogółem	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	17 (12,1)	140
Związane z chorobą podstawową (ang. <i>deaths attributed to study indication</i>)		15 (10,7)			140	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	CER	
				n (%)	N
	Inne			2 (1,4) [^]	140
Zgony spowodowane leczeniem					
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zgony spowodowane leczeniem	Ogółem	9,5 mies.	0 (0,0)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)			10,2 mies.	1 (0,4) ^{^^}	163
ASCEND-1 (Shaw 2014b)		Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	0 (0,0)	98
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna					

*zgony raportowane podczas trwania leczenia oraz >30 dni od podania ostatniej dawki leku

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

***2 zgony zostały uznane przez badaczy za związane ze stosowanym leczeniem, 1 ze zgonów spowodowany był przez śródmiąższową chorobę płuc, natomiast 2 przez niewydolność wielonarządową, której przyczyną było zakażenie i zapalenie wątroby

[^]1 zgon został uznany przez badaczy za związany ze stosowanym leczeniem i nastąpił w związku z rozwojem zapalenia płuc

^{^^}zgon spowodowany śródmiąższową chorobą płuc

3.14.2. Działania niepożądane

Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 51% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia była zwiększona aktywność ALAT (ang. *alanine transaminase* – aminotransferaza alaninowa) (16%) oraz zwiększona aktywność GGT (ang. *gamma-glutamyl transferase* – gamma-glutamylotranspetydaza) (9%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 172.

Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Działania niepożądane					
ASCEND-1 (Kim 2016)	Działania niepożądane ogółem	3. i 4.	10,2 mies.	125 (50,8)	246
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Hiperglikemia	3. i 4.	11,3 mies.	0 (0,0)	140
Zaburzenia serca					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Bradykardia	3. i 4.	11,3 mies.	0 (0,0)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Biegunka	3. i 4.	11,3 mies.	9 (6,4)	140
	Nudności			8 (5,7)	140
	Wymioty			6 (4,3)	140
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Zwiększona aktywność ALAT	3. i 4.	11,3 mies.	22 (15,7)	140
	Zwiększona aktywność GGT			13 (9,3)	140
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem

Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem występowały u 12-17% chorych. Do najczęstszych z nich zaliczono zapalenie pęcherzyków płucnych (3%) oraz zapalenie płuc, nudności i wymioty (2%).

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie.

Tabela 173.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	CER	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem	10,2 mies.	29 (11,8)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	24 (17,1)	140
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zapalenie płuc	10,2 mies.	1 (0,4)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	3 (2,1)	140
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Hiperglikemia	10,2 mies.	2 (0,8)	246
	Zmniejszenie łaknienia		1 (0,4)	246
Zaburzenia serca				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zapalenie osierdzia	10,2 mies.	2 (0,8)	246

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	CER	
			n (%)	N
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Dodatkowe skurcze nadkomorowe	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Duszność		1 (0,4)	246
	Wysięk osierdziowy		1 (0,4)	246
	Zastoinowa niewydolność serca		1 (0,4)	246
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zapalenie pęcherzyków płucnych	10,2 mies.	7 (2,8)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból opłucnej	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Choroba śródmiąższowa płuc		1 (0,4)	246
	Nacieki w płucach		1 (0,4)	246
	Niedotlenienie		1 (0,4)	246
	Niewydolność oddechowa		1 (0,4)	246
Zaburzenia żołądka i jelit				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Biegunka	10,2 mies.	2 (0,8)	246
			2 (0,8)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)	Nudności	11,3 mies.	3 (2,1)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból brzucha	10,2 mies.	1 (0,4)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból nadbrzusza	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Podnieżność jelit		1 (0,4)	246
			1 (0,4)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)	Wymioty	11,3 mies.	3 (2,1)	140
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Cholestatyczne zapalenie wątroby	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Uszkodzenie wątroby wywołane przez leki		1 (0,4)	246
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ostra niewydolność nerek	10,2 mies.	1 (0,4)	246
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Astenia	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Niewydolność wielonarządowa		1 (0,4)	246
	Zmęczenie		1 (0,4)	246

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	CER	
			n (%)	N
ASCEND-2 (Mok 2015)	Gorączka	11,3 mies.	2 (1,4)	140
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zwiększona aktywność ALAT	10,2 mies.	2 (0,8)	246
	Zwiększona aktywność AspAT (ang. <i>aspartate transaminase</i> – aminotransferaza asparaginianowa)		1 (0,4)	246
	Zwiększone stężenie kreatyniny		1 (0,4)	246
	Zwiększone stężenie mocznika we krwi		1 (0,4)	246
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna				

3.14.4. Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem

Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem w dowolnym stopniu występowały u 96-97% chorych nasilenia, natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia u 46-57% chorych. Do najczęstszych zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia z nich zaliczono wydłużenie odstępu QT (8%), natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia zwiększoną aktywność ALAT (24%) oraz zwiększoną aktywność AspAT (12%).

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 174.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem					
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem	Dowolny	10,2 mies.	238 (96,7)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)			11,3 mies.	135 (96,4)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)		3. lub 4.	9,5 mies.	46 (56,8)	81
ASCEND-1 (Felip 2014)			10,2 mies.	130 (51,0)	255
ASCEND-2 (Crino 2016)			11,3 mies.	64 (45,7)	140
Zaburzenia serca					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
ASCEND-2 (Crino 2016)	Wydłużenie odstępu QT	Dowolny	11,3 mies.	11 (7,9)	140
		3.		1 (0,7)	140
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Hiperglikemia	3. lub 4.	9,5 mies.	3 (3,7)	81
	Hipofosfatemia			2 (2,5)	81
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Dowolny	11,3 mies.	2 (1,4)	140
		4.		1 (0,7)	140
Zaburzenia żołądka i jelit					
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Biegunka	3. lub 4.	9,5 mies.	6 (7,4)	81
	Nudności			6 (7,4)	81
	Wymioty			5 (6,2)	81
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zmęczenie	3. lub 4.	9,5 mies.	5 (6,2)	81
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zwiększona aktywność ALAT	3. lub 4.	9,5 mies.	19 (23,5)	81
	Zwiększona aktywność AspAT			10 (12,3)	81
	Zwiększona aktywność lipazy			8 (9,9)	81
	Zwiększona aktywność amylazy			2 (2,5)	81
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi			2 (2,5)	81
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W publikacji EMA 2015 wyodrębniono kategorię zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania. Zdarzenia te mogą powtarzać się w innych kategoriach zdarzeń niepożądanych.

3.14.5.1. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nie odnotowano zgonów związanych z hiperglikemią, a zdarzenia związane z hiperglikemią prawdopodobnie związane z leczeniem obserwowano u 1-3% chorych. Z kolei ciężkie zdarzenia związane z hiperglikemią wystąpiły u maksymalnie 3% chorych. Do najczęstszych

z zaburzeń metabolizmu i odżywiania zaliczono zdarzenia związane z hiperglikemią, które odnotowano u 13% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 175.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
Zgony związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zgony związane z hiperglikemią	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania prawdopodobnie związane z leczeniem					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z hiperglikemią prawdopodobnie związane z leczeniem	Dowolny	10,2 mies.	7 (2,7)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	2 (1,4)	140
Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Ciężkie zdarzenia związane z hiperglikemią	Dowolny	10,2 mies.	7 (2,7)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Hiperglikemia	Dowolny	10,2 mies.	6 (2,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Cukrzycowa kwasica ketonowa	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Cukrzyca	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z hiperglikemią	Dowolny	10,2 mies.	32 (12,5)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	11 (7,9)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)		3. i 4.	10,2 mies.	17 (6,7)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	5 (3,6)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
ASCEND-1 (EMA 2015)	Hiperglikemia	Dowolny	10,2 mies.	21 (8,2)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	6 (4,3)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Cukrzyca		10,2 mies.	10 (3,9)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Cukrzycowa kwasica ketonowa		10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-2 (EMA 2015)	Cukrzyca typu II	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.5.2. Zaburzenia układu nerwowego

Utrata przytomności rozpatrywana jako zaburzenie układu nerwowego prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiła zaledwie u 1 chorego (0,4%). Taki sam wynik obserwowano w przypadku utraty przytomności rozpatrywanej jako ciężkie zaburzenie układu nerwowego.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 176.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego prawdopodobnie związane z leczeniem					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Utrata przytomności	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Utrata przytomności	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.5.3. Zaburzenia serca

Nie odnotowano zgonów ani ciężkich zdarzeń związanych z bradykardią, a zdarzenia związane z bradykardią prawdopodobnie związane z leczeniem obserwowano u 5-6% chorych. Z kolei ciężkie zdarzenia związane z hiperglikemią wystąpiły u maksymalnie 3% chorych. Do najczęstszych z zaburzeń serca szczególnego zainteresowania zaliczono zdarzenia związane z bradykardią, które odnotowano u 8% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 177.
Częstość występowania zaburzeń serca szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
Zgony związane z zaburzeniami serca					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zgony związane z bradykardią	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia serca prawdopodobnie związane z leczeniem					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z bradykardią prawdopodobnie związane z leczeniem	Dowolny	10,2 mies.	13 (5,1)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	9 (6,4)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Bradykardia zatokowa	Dowolny	10,2 mies.	3 (1,1)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Bradykardia	Dowolny	10,2 mies.	2 (0,8)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Blok prawej odnogi pęczka Hisa	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Arytmia komorowa	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Blok przedsionkowo-komorowy	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
Ciężkie zaburzenia serca prawdopodobnie związane z leczeniem					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Ciężkie zdarzenia związane z bradykardią	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zatrzymanie akcji serca		10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia serca					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z bradykardią	Dowolny	10,2 mies.	21 (8,2)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	10 (7,1)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)		3. i 4.	10,2 mies.	6 (2,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Bradykardia	Dowolny	10,2 mies.	4 (1,6)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Bradykardia zatokowa		10,2 mies.	4 (1,6)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Omdlenie	Dowolny	10,2 mies.	4 (1,6)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)		3. i 4.	10,2 mies.	3 (1,2)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Blok prawej odnogi pęczka Hisa	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zatrzymanie akcji serca		10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)		3. i 4.	10,2 mies.	1 (0,4)	255

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Arytmia komorowa	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Blok przedsionkowo-komorowy		10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.5.4. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Odnotowano tylko jeden zgon (0,4%) związany ze śródmiąższową chorobą płuc lub zapaleniem pęcherzyków płucnych, a zdarzenia związane z tymi zaburzeniami prawdopodobnie związane z leczeniem obserwowano u 1-4% chorych. Z kolei ciężkie zdarzenia z tej kategorii wystąpiły u 2-5% chorych. Do najczęstszych z zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia szczególnego zainteresowania zaliczono zdarzenia związane ze śródmiąższową chorobą płuc / zapaleniem pęcherzyków płucnych, które odnotowano u 5% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 178.

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

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
Zgony związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zgony związane ze śródmiąższową chorobą płuc / zapaleniem pęcherzyków płucnych	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia prawdopodobnie związane z leczeniem					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane ze śródmiąższową chorobą płuc / zapaleniem pęcherzyków płucnych związane z leczeniem	Dowolny	10,2 mies.	11 (4,3)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	2 (1,4)	140
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER		
				n (%)	N	
ASCEND-1 (EMA 2015)	Ciężkie zdarzenia związane ze śródmiąższową chorobą płuc / zapaleniem pęcherzyków płucnych	Dowolny	10,2 mies.	12 (4,7)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zapalenie pęcherzyków płucnych		10,2 mies.	9 (3,5)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)	Śródmiąższowa choroba płuc		10,2 mies.	2 (0,8)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)	Naciek płucny		10,2 mies.	1 (0,4)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane ze śródmiąższową chorobą płuc / zapaleniem pęcherzyków płucnych	Dowolny	10,2 mies.	12 (4,7)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)		3. i 4.	10,2 mies.	9 (3,5)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Dowolny	10,2 mies.	9 (3,5)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)	Śródmiąższowa choroba płuc		10,2 mies.	2 (0,8)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)	Naciek płucny		10,2 mies.	1 (0,4)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.14.5.5. Zaburzenia żołądka i jelit

Nie odnotowano zgonów związanych z zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty), a zdarzenia związane z tymi zaburzeniami prawdopodobnie związane z leczeniem obserwowano u 95% chorych. Z kolei ciężkie zdarzenia z tej kategorii wystąpiły u 4%

chorych. Do najczęstszych z zaburzeń żołądka i jelit szczególnego zainteresowania szczególnego zainteresowania zaliczono biegunkę, wymioty oraz nudności, które odnotowano odpowiednio u 80-87%, 80-83% i 62% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 179.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
Zgony związane z zaburzeniami żołądka i jelit					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zgony związane z zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty)	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia żołądka i jelit prawdopodobnie związane z leczeniem					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty) prawdopodobnie związane z leczeniem	Dowolny	10,2 mies.	214 (94,5)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	133 (95,0)	140
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Ciężkie zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty)	Dowolny	10,2 mies.	11 (4,3)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	5 (3,6)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Nudności	Dowolny	10,2 mies.	6 (2,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Biegunka	Dowolny	10,2 mies.	3 (1,2)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Wymioty	Dowolny	10,2 mies.	3 (1,2)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140
Zaburzenia żołądka i jelit					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty)	Dowolny	10,2 mies.	246 (96,5)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	134 (95,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty)	3. i 4.	10,2 mies.	34 (13,3)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	18 (12,9)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Biegunka	Dowolny	10,2 mies.	221 (86,7)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	112 (80,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Nudności	Dowolny	10,2 mies.	211 (82,7)	255

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
ASCEND-2 (EMA 2015)	Wymioty		Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	111 (79,3)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)			10,2 mies.	157 (61,6)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	87 (62,1)	140
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.5.6. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie odnotowano zgonów związanych z hepatotoksycznością, a zdarzenia związane z tymi zaburzeniami prawdopodobnie związane z leczeniem obserwowano u 46-49% chorych. Z kolei ciężkie zdarzenia z tej kategorii wystąpiły u 2-3% chorych. Do najczęstszych z zaburzeń wątroby i dróg żółciowych szczególnego zainteresowania zaliczono zdarzenia związane z hepatotoksycznością, które odnotowano u 49-52% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 180.
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
Zgony związane z zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zgony związane z hepatotoksycznością	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych prawdopodobnie związane z leczeniem					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z hepatotoksycznością prawdopodobnie związane z leczeniem	Dowolny	10,2 mies.	117 (45,9)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	68 (48,6)	140
Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Ciężkie zdarzenia związane z hepatotoksycznością	Dowolny	10,2 mies.	5 (2,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	4 (2,9)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Encefalopatia wątrobowa	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
ASCEND-1 (EMA 2015)	Nieprawidłowa czynność wątroby		10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Uszkodzenie komórek wątroby		10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Cholestatyczne zapalenie wątroby		10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Polekowe uszkodzenie wątroby		10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zapalenie wątroby		10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z hepatotoksycznością	Dowolny	10,2 mies.	126 (49,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	73 (52,1)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)		3. i 4.	10,2 mies.	82 (32,2)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	35 (25,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Nieprawidłowa czynność wątroby	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	4 (2,9)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Wodobrzusze	Dowolny	10,2 mies.	2 (0,8)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Asteriksje	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Cholestatyczne zapalenie wątroby	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
ASCEND-1 (EMA 2015)	Encefalopatia wątrobowa	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Hepatotoksyczność	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Hiperbilirubinemia	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Niedokrwienne zapalenie wątroby	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Polekowe uszkodzenie wątroby	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Uszkodzenie komórek wątroby	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Żółtaczka	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zapalenie wątroby	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140

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

3.14.5.7. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Nie odnotowano zgonów związanych z wydłużeniem odstępu QT, a zdarzenia związane z tymi zaburzeniami prawdopodobnie związane z leczeniem obserwowano u 4-6% chorych. Z kolei ciężkie zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych wystąpiły u maksymalnie 2% chorych. Do najczęstszych z zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania zaliczono zwiększoną aktywność ALAT oraz AspAT, które odnotowano odpowiednio u 40-44% i 30-33% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 181.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
Zgony związane z zaburzeniami w wynikach badań diagnostycznych					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zgony związane z wydłużeniem odstępu QT	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych prawdopodobnie związane z leczeniem					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z wydłużeniem odstępu QT prawdopodobnie związane z leczeniem	Dowolny	10,2 mies.	9 (3,5)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	8 (5,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Wydłużenie odstępu QT	Dowolny	10,2 mies.	9 (3,5)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	8 (5,7)	140
Ciężkie zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększona aktywność ALAT	Dowolny	10,2 mies.	4 (1,6)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	10,2 mies.	2 (0,8)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Ciężkie zdarzenia z wydłużeniem odstępu QT	Dowolny	10,2 mies.	2 (0,8)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększona aktywność ALAT	Dowolny	10,2 mies.	112 (43,9)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	56 (40,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	10,2 mies.	83 (32,5)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	42 (30,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększona aktywność GGT	Dowolny	10,2 mies.	14 (5,5)	255

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	25 (17,9)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zdarzenia związane z wydłużeniem odstępu QT	Dowolny	10,2 mies.	16 (6,3)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	9 (6,4)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)		3. i 4.	10,2 mies.	7 (2,7)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)			10,2 mies.	3 (1,2)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)	Wydłużenie odstępu QT	Dowolny	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)			10,2 mies.	10 (3,9)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)		3. i 4.	10,2 mies.	3 (1,2)	255
ASCEND-1 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększona aktywność transaminaz	Dowolny	10,2 mies.	9 (3,5)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Dowolny	10,2 mies.	9 (3,5)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększone stężenie bilirubiny sprzężonej	Dowolny	10,2 mies.	3 (1,2)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Dowolny	10,2 mies.	2 (0,8)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS (mediana)	CER	
				n (%)	N
ASCEND-1 (EMA 2015)	Upośledzona tolerancja glukozy	Dowolny	10,2 mies.	1 (0,4)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zwiększone stężenie amoniaku	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 41-48% chorych ogółem oraz u 59% chorych z przerzutami do mózgu. Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono zapalenie płuc oraz drgawki, które odnotowano u 7% chorych z przerzutami do mózgu.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 182.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Stopień nasilenia	OBS	CER	
					n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ogółem	Dowolny	10,2 mies.	117 (47,6)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	57 (40,7)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014b)		Przerzuty do mózgu		9,8 mies.	73 (58,9)	124
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Zapalenie płuc	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,8 mies.	9 (7,3)	124
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Hiperglikemia	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,8 mies.	5 (4,0)	124
Zaburzenia układu nerwowego						
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Drgawki	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,8 mies.	9 (7,3)	124
Zaburzenia serca						
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Duszność	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,8 mies.	5 (4,0)	124

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Stopień nasilenia	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych						
<i>ASCEND-1 (Kim 2016)</i>	Zwiększona aktywność lipazy	Ogółem	3. i 4.	10,2 mies.	0 (0,0)	246
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna						

3.14.7. Zdarzenia niepożądane

3.14.7.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia odnotowano u wszystkich chorych (ogółem oraz w podgrupach), natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia obserwowano je u 70-81% chorych ogółem oraz u 78% chorych rasy kaukaskiej.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 183.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem						
<i>ASCEND-1 (Shaw 2014)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	81 (100,0)	81
<i>ASCEND-1 (Kim 2016)</i>				10,2 mies.	246 (100,0)	246
<i>ASCEND-2 (Crino 2016)</i>				11,3 mies.	140 (100,0)	140
<i>ASCEND-1 (Kim 2016)</i>				10,2 mies.	200 (81,3)	246
<i>ASCEND-2 (Crino 2016)</i>				11,3 mies.	100 (71,4)	140
<i>ASCEND-1 (Tan 2014)</i>		Dowolny	Rasa kaukaska	4,5 mies.	156 (100,0)	156
		3. i 4.			123 (77,8)	156
<i>ASCEND-1 (Shaw 2014a)</i>		Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,5 mies.	98 (100,0)	98
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna						

3.14.7.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W populacji ogółem do najczęściej występujących zakażeń i zarażeń pasożytniczych w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono zapalenie płuc (7-11%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (7-10%), natomiast w 3. i 4 stopniu nasilenia zapalenie płuc (4-5%).

Wyniki

w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 184.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zapalenie płuc	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	9 (11,1)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	25 (10,2)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	10 (7,1)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3. i 4.		10,2 mies.	12 (4,9)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	5 (3,6)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)				Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	9,5 mies.
ASCEND-1 (EMA 2015)	10,2 mies.	25 (9,8)	255			
ASCEND-2 (EMA 2015)	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	11 (7,9)	140			
ASCEND-1 (EMA 2015)	3. i 4.	10,2 mies.	0 (0,0)		255	
ASCEND-2 (EMA 2015)		Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)		140	
ASCEND-1 (Kim 2016)		Posocznica	3. i 4.		10,2 mies.	2 (0,8)
	Zakażenie płuc	2 (0,8)		246		
	Posocznica bakteryjna	1 (0,4)		246		
	Ropniak	1 (0,4)		246		
	Wstrząs posocznicowy	1 (0,4)		246		
	Zakażenie układu oddechowego	1 (0,4)		246		
	Zakażenie związane z urządzeniem	1 (0,4)		246		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
	Zapalenie oskrzeli				1 (0,4)	246
	Zapalenie tkanki łącznej				1 (0,4)	246
	Zapalenie płuc	Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	15 (12,1)	124
		3 .i 4.			8 (6,5)	124
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

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

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone występowały u mniej niż 1% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 185.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
ASCEND-1 (Kim 2016)	Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego	3. i 4.	10,2 mies.	2 (0,8)	246
	Nowotwór złośliwy w obrębie tułowia			1 (0,4)	246
	Przerzuty do opon mózgowych			1 (0,4)	246
	Wysięk opłucnowy o charakterze złośliwym			1 (0,4)	246
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.7.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń krwi i układu chłonnego zaliczono niedokrwistość (11-16%) w dowolnym stopniu nasilenia oraz w 3. i 4 stopniu nasilenia (2-5%). Wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 186.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Niedokrwistość	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	9 (11,1)	81

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	30 (12,2)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	22 (15,7)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	12 (4,9)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	3 (2,1)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Neutropenia	3. i 4.		10,2 mies.	4 (1,6)	246
	Leukopenia				1 (0,4)	246
	Gorączka neutropeniczna				1 (0,4)	246
	Granulocytopenia				1 (0,4)	246
	Posocznica neutropeniczna				1 (0,4)	246
	Żółtaczką				1 (0,4)	246
	Niedokrwistość				Dowolny	Przerzuty do mózgu
	3. i 4.	11 (8,9)	124			
Neutropenia	Dowolny	4 (3,2)	124			
	3. i 4.	3 (2,4)	124			
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.14.7.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń metabolizmu i odżywiania w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono zmniejszenie łaknienia (32-41%), hipokaliemię (6-17%), hipofosfatemię (5-11%) oraz obrzęk obwodowy (9-11%). Z kolei do najczęstszych zdarzeń w 3. i 4 stopniu nasilenia zaliczono hiperglikemię (3-6%). Wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 187.
Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	26 (32,1)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	93 (37,8)	246

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER				
					n (%)	N			
ASCEND-2 (Crino 2016)		3 .i 4.		11,3 mies.	57 (40,7)	140			
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	4 (1,6)	246			
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	5 (3,6)	140			
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Hipokaliemia	Dowolny		9,5 mies.	14 (17,3)	81			
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	28 (11,4)	246			
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	8 (5,7)	140			
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 .i 4.		10,2 mies.	11 (4,5)	246			
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	4 (2,9)	140			
ASCEND-1 (Shaw 2014)				9,5 mies.	9 (11,1)	81			
ASCEND-1 (Kim 2016)	Hipofosfatemia	Dowolny		10,2 mies.	16 (6,5)	246			
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	7 (5,0)	140			
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 .i 4. stopień		10,2 mies.	8 (3,3)	246			
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	3 (2,1)	140			
ASCEND-1 (Shaw 2014)				9,5 mies.	7 (8,6)	81			
ASCEND-1 (EMA 2015)	Obrzęk obwodowy	Dowolny		10,2 mies.	28 (11,0)	255			
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	13 (9,3)	140			
ASCEND-1 (EMA 2015)		3 .i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	255			
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140			
ASCEND-1 (Shaw 2014)				Hiperglikemia	Dowolny		9,5 mies.	8 (9,9)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)							10,2 mies.	21 (8,5)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)	11,3 mies.	7 (5,0)	140						
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 .i 4.	10,2 mies.	15 (6,1)		246				
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	4 (2,9)		140				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Hipomagnezemia	Dowolny		9,5 mies.	6 (7,4)	81
ASCEND-1 (EMA 2015)				10,2 mies.	23 (9,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	7 (5,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)		3 .i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Hiponatremia		Dowolny		9,5 mies.
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.		19 (7,7)			246
ASCEND-2 (EMA 2015)	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.		0 (0,0)			140
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 .i 4.		10,2 mies.	11 (4,5)		246
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)		140
ASCEND-1 (Shaw 2014)			Odwodnienie	Dowolny		9,5 mies.
ASCEND-2 (Crino 2016)	11,3 mies.	5 (3,6)			140	
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 .i 4.	10,2 mies.		2 (0,8)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.		3 (2,1)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)	Cukrzycowa kwasica ketonowa	3 .i 4.		10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Kwasica metaboliczna				1 (0,4)	246
	Upośledzona tolerancja glukozy				1 (0,4)	246
	Zasadowica metaboliczna				1 (0,4)	246
ASCEND-1 (Tan 2014)	Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	Rasa kaukaska	4,5 mies.	39 (25,0)	156
		3 .i 4.			2 (1,3)	156
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	44 (35,5)	124
		3 .i 4.			0 (0,0)	124
		Dowolny			18 (14,5)	124
	Hipokaliemia	3 .i 4.			7 (5,6)	124
		Dowolny			14 (11,3)	124
	Hipomagnezemia	3 .i 4.			0 (0,0)	124

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
	Obrzęk obwodowy	Dowolny			13 (10,5)	124
		3 .i 4.			0 (0,0)	124
	Hiperglikemia	Dowolny			12 (9,7)	124
		3 .i 4.			9 (7,3)	124
	Hipofosfatemia	Dowolny			10 (8,1)	124
		3 .i 4.			7 (5,6)	124
	Hiponatremia	Dowolny			7 (5,6)	124
		3 .i 4.			6 (4,8)	124

GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna

3.14.7.6. Zaburzenia psychiczne

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń psychicznych w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono bezsenność (9-15%), depresję oraz dysfonię (10%), a także lęk (6-10%). Zdarzenia niepożądane w 3. i 4 stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u 1% chorych. Wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 188.
Częstość występowania zaburzeń psychicznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia psychiczne						
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Bezsenność	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	12 (14,8)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	37 (15,0)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)		Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.		12 (8,6)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 .i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Depresja		Dowolny	9,5 mies.	8 (9,9)
	Dysfonia	8 (9,9)	81			
	Lęk (ang. <i>anxiety</i>)	8 (9,9)	81			
ASCEND-1 (EMA 2015)			10,2 mies.	20 (7,8)	255	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER			
					n (%)	N		
ASCEND-2 (EMA 2015)		3 i 4.		Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	8 (5,7)	140		
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	2 (0,8)	246		
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140		
ASCEND-1 (Kim 2016)				Stan splątania	3 i 4.	10,2 mies.	2 (0,8)	246
				Senność	3 i 4.		1 (0,4)	246
				Zaburzenia mowy	3 i 4.		1 (0,4)	246
	Zaburzenia snu	3 i 4.	1 (0,4)	246				
	Zespół odstawienia leku	3 i 4.	1 (0,4)	246				
Bezsennaść	Dowolny	3 i 4.	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	17 (13,7)	124		
				0 (0,0)	124			

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

3.14.7.7. Zaburzenia układu nerwowego

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń układu nerwowego w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono ból głowy (14-21%), zawroty głowy (6-14%), a także drżenie (11%). Zdarzenia niepożądane w 3. i 4 stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u 3% chorych. Wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 189.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego						
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Ból głowy	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	12 (14,8)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	51 (20,7)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	20 (14,3)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	4 (1,6)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
				3 i 4.		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zawroty głowy	Dowolny		9,5 mies.	11 (13,6)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	31 (12,6)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	8 (5,7)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 .i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Drżenie		Ogółem		9,5 mies.
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Drgawki	Dowolny			6 (7,4)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				3 .i 4.	10,2 mies.	15 (6,1)
					8 (3,3)	246
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zaburzenia smaku	Dowolny		9,5 mies.	5 (6,2)	81
ASCEND-1 (EMA 2015)				10,2 mies.	18 (7,1)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	10 (7,1)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)		3 .i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ataksja	3 .i 4.		10,2 mies.	2 (0,8)	246
	Porażenie poprzeczne				2 (0,8)	246
	Amnezja				1 (0,4)	246
	Encefalopatia toksyczna				1 (0,4)	246
	Krwotok w obrębie rdzenia kręgowego				1 (0,4)	246
	Napady pierwotne uogólnione				1 (0,4)	246
	Ostra niewydolność nerek				1 (0,4)	246
	Padaczka				1 (0,4)	246
	Pobudzenie				1 (0,4)	246
	Porażenie jednej części ciała/kończyny				1 (0,4)	246
	Ucisk na rdzeń kręgowy				1 (0,4)	246
	Wodogłowie				1 (0,4)	246
	Zaburzenia chodu				1 (0,4)	246

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
	Zaburzenie układu nerwowego				1 (0,4)	246
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Ból głowy	Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	29 (29,6)	98
		3 .i 4.			4 (4,1)	98
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zawroty głowy	Dowolny			19 (15,3)	124
		3 .i 4.			0 (0,0)	124
	Drgawki	Dowolny			13 (10,5)	124
		3 .i 4.			6 (4,8)	124
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna						

3.14.7.8. Zaburzenia w obrębie oka

Zaburzenia w obrębie oka występowały u mniej niż 1% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 190.
Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Zaburzenia w obrębie oka					
ASCEND-1 (Kim 2016)	Nacieki na rogówce	3 .i 4.	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego			1 (0,4)	246
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.7.9. Zaburzenia serca

W populacji ogółem duszność zaliczono do najczęściej występujących zaburzeń serca w dowolnym stopniu nasilenia (15-26%) oraz w 3. i 4 stopniu nasilenia (4-6%). Wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 191.
Częstość występowania zaburzeń serca

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia serca						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER		
					n (%)	N	
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Duszność	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	12 (14,8)	81	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	62 (25,2)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	29 (20,7)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)				3. i 4.	10,2 mies.	10 (4,1)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)					11,3 mies.	8 (5,7)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		Skorygowany odstęp QT > 60ms		Dowolny	10,2 mies.	8 (3,3)	246
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Duszność wysiłkowa			9,5 mies.	5 (6,2)	81
ASCEND-2 (Crino 2016)		Wysiłek osierdziowy		3. i 4.	11,3 mies.	5 (3,6)	140
						5 (3,6)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		Skorygowany odstęp QT > 500ms		Dowolny	10,2 mies.	4 (1,6)	246
	Tamponada serca	3. i 4.	0 (0,0)	246			
	Zachłystowe zapalenie płuc		2 (0,8)*	246			
	Zapalenie osierdzia		2 (0,8)	246			
	Zatorowość płucna		2 (0,8)	246			
	Ból w klatce piersiowej		1 (0,4)	246			
	Migotanie przedsionków		1 (0,4)	246			
	Zatrzymanie akcji serca		1 (0,4)	246			
	Bradykardia		0 (0,0)	246			
	ASCEND-1 (Shaw 2014a)		Duszność	Dowolny		Przerzuty do mózgu	9,8 mies.
	3. i 4.	4 (4,1)		98			
ASCEND-1 (Kim 2016)	Wysiłek osierdziowy	Dowolny	4 (3,2)	124			
		3. i 4.	3 (2,4)	124			

GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna

*w publikacji podano wyniki dla tego punktu końcowego dwukrotnie, tj. tamponada serca wystąpiła u 1 chorego (0,4%)

3.14.7.10. Zaburzenia naczyniowe

W dostępnych źródłach częstość występowania zaburzeń naczyniowych przedstawiono jedynie w 3. lub 4. stopniu nasilenia w populacji ogółem. Zdarzenia te nie występowały częściej niż u 1% chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 192.
Częstość występowania zaburzeń naczyniowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe					
ASCEND-1 (Kim 2016)	Nadciśnienie	3 i 4.	10,2 mies.	3 (1,2)	246
	Omdlenie			3 (1,2)	246
	Krwioplucie			2 (0,8)	246
	Zakrzepica w żyłach podobojczykowej			1 (0,4)	246
	Zakrzepowe zapalenie żył			1 (0,4)	246
	Zator			1 (0,4)	246
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.7.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono kaszel (21-29%) oraz niekardiologiczny ból w klatce piersiowej (10-16%). Zdarzenia niepożądane w 3. i 4 stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u 3% chorych, a wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 193.
Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Kaszel	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	20 (24,7)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	71 (28,9)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	30 (21,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	0 (0,0)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER		
					n (%)	N	
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Dowolny		9,5 mies.	10 (12,3)	81	
ASCEND-1 (EMA 2015)				10,2 mies.	26 (10,2)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	23 (16,4)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)				3 .i 4.	10,2 mies.	2 (0,8)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)					Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Kaszel efektywny	Dowolny		10,2 mies.	24 (9,4)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	3 (2,1)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)				3 .i 4.	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)					Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zapalenie nosogardzieli	Dowolny		10,2 mies.	19 (7,5)	255	
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	6 (4,3)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)				3 .i 4.	10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)					Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Dowolny		10,2 mies.	8 (3,3)	246	
					7 (2,8)	246	
	Niewydolność oddechowa	Dowolny			10,2 mies.	6 (2,4)	246
						6 (2,4)	246
	Odma opłucnowa	3 .i 4.			10,2 mies.	4 (1,6)	246
	Ostra niewydolność oddechowa					2 (0,8)	246
	Wysięk opłucnowy					2 (0,8)	246
	Gruźlica płuc					1 (0,4)	246
	Niedotlenienie					1 (0,4)	246
	Obturacja oskrzeli					1 (0,4)	246
Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,4)					246	
ASCEND-1 (Tan 2014)	Kaszel					Ogółem	Rasa kaukaska
		3 .i 4.	0 (0,0)	156			
		Ogółem	Przerzuty	9,8 mies.	39 (31,5)	124	
ASCEND-1	Ogółem						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
(Kim 2016)	Niewydolność oddechowa	3 i 4.	do mózgu		0 (0,0)	124
		Ogółem			4 (3,2)	124
		3 i 4.			4 (3,2)	124
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna						

3.14.7.12. Zaburzenia żołądka i jelit

W populacji ogółem zaburzenia żołądka i jelit ogółem obserwowano u 99% chorych. Do najczęstszych z nich w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono biegunkę (80-87%), nudności (81-83%) oraz wymioty (61-65%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3. i 4 stopniu nasilenia zaliczono biegunkę i nudności (6%). Wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 194.
Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit						
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Dowolny	Ogółem	10,2 mies.	243 (98,8)	246
ASCEND-1 (Shaw 2014)				9,5 mies.	67 (82,7)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)	Biegunka	Dowolny		10,2 mies.	213 (86,6)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	112 (80,0)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 i 4.		10,2 mies.	15 (6,1)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	9 (6,4)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Nudności	Dowolny		9,5 mies.	67 (82,7)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	205 (83,3)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	114 (81,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 i 4.		10,2 mies.	15 (6,1)	246

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER		
					n (%)	N	
ASCEND-2 (Crino 2016)	Wymioty	Dowolny		11,3 mies.	9 (6,4)	140	
ASCEND-1 (Shaw 2014)				9,5 mies.	53 (65,4)	81	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	150 (61,0)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	88 (62,9)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)				3 i 4.	10,2 mies.	11 (4,5)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)					11,3 mies.	6 (4,3)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Ból brzucha		Dowolny	9,5 mies.	31 (38,3)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)					10,2 mies.	94 (38,2)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)					11,3 mies.	44 (31,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)				3 i 4.	10,2 mies.	3 (1,2)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)					11,3 mies.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)					Zaparcia	Dowolny	9,5 mies.
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.	75 (30,5)	246				
ASCEND-2 (Crino 2016)	11,3 mies.	40 (28,6)	140				
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 i 4.	10,2 mies.	0 (0,0)	246			
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	3 (2,1)	140			
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Ból nadbrzusza	Dowolny	9,5 mies.		9 (11,1)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.			59 (24,0)	246		
ASCEND-2 (EMA 2015)	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.			16 (11,4)	140		
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 i 4.		10,2 mies.	2 (0,8)	246		
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140		
ASCEND-1 (Shaw 2014)			Niestrawność	Dowolny	9,5 mies.	9 (11,1)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.	31 (12,6)			246		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER		
					n (%)	N	
ASCEND-2 (EMA 2015)	Zapalenie jamy ustnej	3 i 4.		Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	7 (5,0)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	1 (0,4)	246	
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140	
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Dowolny			9,5 mies.	9 (11,1)	81
ASCEND-1 (EMA 2015)					10,2 mies.	13 (5,1)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)					Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	10 (7,1)	140
ASCEND-1 (EMA 2015)					10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)					3 i 4.	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Ból jamy ustnej i gardła	Dowolny		9,5 mies.	5 (6,2)	81	
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Choroba refluksowa przełyku				5 (6,2)	81	
ASCEND-1 (Kim 2016)	Krwotok do górnego odcinka układu pokarmowego	3 i 4.		10,2 mies.	1 (0,4)	246	
	Krwotok do jamy brzusznej				1 (0,4)	246	
	Perforacja wyrostka robaczkowego				1 (0,4)	246	
	Zaburzenia polykania				1 (0,4)	246	
	Zapalenie wyrostka robaczkowego				1 (0,4)	246	
ASCEND-1 (Tan 2014)	Nudności	Dowolny	Rasa kaukaska	4,5 mies.	127 (81,4)	156	
		3 i 4.			10 (6,4)	156	
	Biegunka	Dowolny			125 (80,1)	156	
		3 i 4.			9 (5,8)	156	
	Wymioty	Dowolny			82 (52,6)	156	
		3 i 4.			6 (3,8)	156	
	Ból brzucha	Dowolny			54 (34,6)	156	
		3 i 4.			3 (1,9)	156	
	Zaparcia	Dowolny			44 (28,2)	156	
		3 i 4.			0 (0,0)	156	
	Ból nadbrzusza	Dowolny			25 (16,0)	156	
		3 i 4.			1 (0,6)	156	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Shaw 2014a, Felip 2016)	Biegunka	Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	75 (76,5)	98
ASCEND-2 (Felip 2016)				11,2 mies.	82 (82,0)	100
ASCEND-1 (Shaw 2014a, Felip 2016)	Nudności	3 i 4.		9,8 mies.	5 (5,1)	98
ASCEND-2 (Felip 2016)		Dowolny		11,2 mies.	82 (83,7)	98
ASCEND-1 (Shaw 2014a, Felip 2016)		3 i 4.		9,8 mies.	6 (6,1)	98
ASCEND-2 (Felip 2016)		Dowolny		11,2 mies.	82 (82,0)	100
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Wymioty	Dowolny		9,8 mies.	59 (60,2)	98
ASCEND-2 (Felip 2016)				11,2 mies.	64 (64,0)	100
ASCEND-1 (Shaw 2014b)				3 i 4.	9,8 mies.	8 (8,2)
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zaparcia	Dowolny		10,2 mies.	42 (33,9)	124
		3 i 4.			0 (0,0)	124
	Ból nadbrzusza	Dowolny			29 (23,4)	124
		3 i 4.	0 (0,0)		124	
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Ból brzucha	Dowolny	9,8 mies.		30 (30,6)	98
		3 i 4.			0 (0,0)	98
ASCEND-1 (Kim 2016)	Niestrówność	Dowolny			15 (12,1)	124
		3 i 4.			0 (0,0)	124

GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna

3.14.7.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono nieprawidłową czynność wątroby (3%). Zdarzenia niepożądane w 3. i 4 stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u 2% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 195.
Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Nieprawidłowa czynność wątroby	Dowolny	11,3 mies.	4 (2,9)	140
		3 i 4.		3 (2,1)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Przypadki reguły Hy'a	Dowolny	10,2 mies.	0 (0,0)	246
	Hipoalbuminemia	3 i 4.		1 (0,8)	246
	Cholestatyczne zapalenie wątroby			1 (0,4)	246
	Niedrożność dróg żółciowych			1 (0,4)	246
	Obrzęk pęcherzyka żółciowego			1 (0,4)	246
	Perforacja pęcherzyka żółciowego			1 (0,4)	246
	Przetoka pęcherzyka żółciowego			1 (0,4)	246
	Uszkodzenie wątroby wywołane przez leki			1 (0,4)	246
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego			1 (0,4)	246
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.7.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono wysypkę (10-14%). Zdarzenia niepożądane w 3. i 4 stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u 1% chorych, a wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 196.
Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Wysypka	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	8 (9,9)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	33 (13,4)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	20 (14,3)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Świąd	Dowolny		9,5 mies.	7 (8,6)	81
ASCEND-1 (EMA 2015)				10,2 mies.	17 (6,7)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	6 (4,3)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 i 4.		10,2 mies.	1 (0,4)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)				Dowolny	9,5 mies.	6 (7,4)
ASCEND-1 (EMA 2015)	10,2 mies.	17 (6,7)	255			
ASCEND-2 (EMA 2015)	Suchość skóry	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	9 (6,4)		140	
ASCEND-1 (EMA 2015)		3 i 4.	10,2 mies.		0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.		0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Wysypka grudkowa		3 i 4.		10,2 mies.	1 (0,4)
ASCEND-1 (Kim 2016)	Wysypka	Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	15 (12,1)	124
		3 i 4.			0 (0,0)	124

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

3.14.7.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono ból pleców (12-20%) oraz ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej (5-17%). Zdarzenia niepożądane w 3. i 4 stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u 1% chorych, a wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 197.
Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Ból pleców	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	10 (12,3)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	50 (20,3)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	18 (12,9)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 i 4.		10,2 mies.	1 (0,4)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	1 (0,7)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)				Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Dowolny	9,5 mies.
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.	26 (10,6)				246
ASCEND-2 (EMA 2015)	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	7 (5,0)				140
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 i 4.	10,2 mies.			0 (0,0)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)		Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.			0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Ból mięśniowo-szkieletowy			Dowolny	9,5 mies.
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.			36 (14,6)		246
ASCEND-2 (EMA 2015)	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.		8 (5,7)	140		
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	246	
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140	
ASCEND-1 (Shaw 2014)			Ból stawów	Dowolny	9,5 mies.	10 (12,3)
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.	26 (10,6)			246	
ASCEND-2 (EMA 2015)	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	11 (7,9)			140	
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 i 4.	10,2 mies.		0 (0,0)	246	
ASCEND-2 (EMA 2015)		Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.		0 (0,0)	140	
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Ból kończyn		Dowolny	9,5 mies.	9 (11,1)
ASCEND-1 (EMA 2015)	10,2 mies.		19 (7,5)		255	
ASCEND-2 (EMA 2015)	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.		7 (5,0)		140	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (EMA 2015)		3 i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Ból szyi	Dowolny		9,5 mies.	6 (7,4)	81
	Dreszcze				8 (9,9)	81
	Skurcz mięśni				8 (9,9)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)	Złamanie kręgosłupa	3 i 4.		10,2 mies.	1 (0,4)	246
ASCEND-1 (Kim 2016)	Złamanie kręgu w odcinku piersiowym kręgosłupa				1 (0,4)	246
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból mięśniowo-szkieletowy	Dowolny			21 (16,9)	124
		3 i 4.			0 (0,0)	124
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Ból pleców	Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	19 (19,4)	98
		3 i 4.			1 (1,0)	98
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból stawów	Dowolny			16 (12,9)	124
		3 i 4.			0 (0,0)	124

GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna

3.14.7.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń nerek i dróg moczowych w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono zakażenie dróg moczowych (3-9%). Zdarzenia niepożądane w 3. i 4 stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u 1% chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 198.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	9,5 mies.	7 (8,6)	81
ASCEND-1 (EMA 2015)			10,2 mies.	18 (7,1)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	4 (2,9)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 i 4.	10,2 mies.	2 (0,8)	246

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
ASCEND-2 (EMA 2015)			Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Azotemia		10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Białkomocz			1 (0,4)	246
	Niedrożność przewodu moczowego			1 (0,4)	246
	Nietrzymanie moczu			1 (0,4)	246
	Skąpomocz			1 (0,4)	246
	Zmniejszenie wskaźnika przesączania kłębuszkowego			1 (0,4)	246
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.7.17. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Ból miednicy w 3. lub 4. stopniu nasilenia był jedynym odnotowanym zaburzeniem układu rozrodczego i piersi i odnotowano go u 1 chorego (0,4%).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 199.
Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból miednicy	3 .i 4.	10,2 mies.	1 (0,4)	246
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.14.7.18. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono zmęczenie (43-51%), gorączkę (15-21%) oraz astenię (18-20%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3. i 4 stopniu nasilenia zaliczono zmęczenie (5-36%). Wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 200.
Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER		
					n (%)	N	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zmęczenie	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	41 (50,6)	81	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	106 (43,1)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)		3 i 4.		11,3 mies.	51 (36,4)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	12 (4,9)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	9 (6,4)	140	
ASCEND-1 (Shaw 2014)				Dowolny	9,5 mies.	16 (19,8)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)		10,2 mies.			37 (15,0)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)		3 i 4.			11,3 mies.	29 (20,7)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)					10,2 mies.	0 (0,0)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)					11,3 mies.	4 (2,9)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Gorączka	Dowolny	Ogółem	9,5 mies.	16 (19,8)	81	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	47 (19,1)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)		3 i 4.		11,3 mies.	25 (17,9)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	2 (0,8)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	6 (4,3)	140	
ASCEND-1 (Shaw 2014)				Dowolny	9,5 mies.	3 (3,7)	81
ASCEND-2 (Crino 2016)		Dowolny			11,3 mies.	4 (2,9)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)						3 i 4.	4 (2,9)
		Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego			4 (1,6)		246
					Niewydolność wielonarządowa		2 (0,8)
	Obniżenie stanu sprawności		2 (0,8)	246			
Kacheksja	1 (0,4)	246					

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (Tan 2014)	Zmęczenie	Dowolny	Rasa kaukaska	4,5 mies.	64 (41,0)	156
		3 i 4.			7 (4,5)	156
	Astenia	Dowolny			21 (13,5)	156
		3 i 4.			2 (1,3)	156
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Astenia	Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	20 (20,4)	98
		3 i 4.			1 (1,0)	98
	Zmęczenie	Dowolny			37 (37,8)	98
		3 i 4.			7 (7,1)	98
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna						

3.14.7.19. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

W populacji ogółem do najczęściej występujących zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych w dowolnym stopniu nasilenia zaliczono obniżone stężenie hemoglobiny (84%), zwiększoną aktywność ALAT (41-44%) oraz zwiększoną aktywność AspAT (27-32%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3. i 4 stopniu nasilenia zaliczono zwiększoną aktywność ALAT (17-30%). Wyniki w podgrupach były zbliżone do wyników w populacji ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 201.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS, mediana	CER		
					n (%)	N	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
ASCEND-1 (Kim 2014)	Obniżone stężenie hemoglobiny	Dowolny	Ogółem	7 mies.	214 (83,9)	255	
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 .i 4.		10,2 mies.	1 (0,4)	246	
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zwiększona aktywność ALAT	Dowolny		9,5 mies.	33 (40,7)	81	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	109 (44,3)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)				3 .i 4.	11,3 mies.	61 (43,6)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)					10,2 mies.	73 (29,7)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)					11,3 mies.	24 (17,1)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)					Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	9,5 mies.
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.	81 (32,9)		246			
ASCEND-2 (Crino 2016)	3 .i 4.	11,3 mies.		45 (32,1)			140
ASCEND-1 (Kim 2016)		10,2 mies.		25 (10,2)			246
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.		7 (5,0)			140
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Zmniejszenie masy ciała		Dowolny			9,5 mies.
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.				45 (18,3)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)	3 .i 4.				11,3 mies.	48 (34,3)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)					10,2 mies.	4 (1,6)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)					11,3 mies.	6 (4,3)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)					Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Dowolny	9,5 mies.
ASCEND-1 (Kim 2016)	10,2 mies.	44 (17,9)		246			
ASCEND-2 (Crino 2016)	3 .i 4.	11,3 mies.		21 (15,0)			140
ASCEND-1 (Kim 2016)		10,2 mies.	13 (5,3)	246			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	4 (2,9)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zwiększona aktywność GGT	Dowolny		10,2 mies.	14 (5,7)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	25 (17,9)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 .i 4.		10,2 mies.	7 (2,8)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	17 (12,1)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)				9,5 mies.	12 (14,8)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Dowolny		10,2 mies.	42 (17,1)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	20 (14,3)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 .i 4.		10,2 mies.	0 (0,0)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Kim 2014)				Zwiększone stężenie glukozy we krwi	3 .i 4.	7 mies.
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zwiększona aktywność lipazy	Dowolny		9,5 mies.	8 (9,9)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	24 (9,8)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)		3 .i 4.		10,2 mies.	16 (6,5)	246
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Shaw 2014)				Zwiększona aktywność amylazy	Dowolny	9,5 mies.
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 .i 4.	10,2 mies.	18 (7,3)		246	
ASCEND-1 (Shaw 2014)		Wydłużenie odstępu QT na podstawie EKG	Dowolny			8 (3,3)
ASCEND-1 (EMA 2015)	9,5 mies.				5 (6,2)	81
ASCEND-1 (EMA 2015)	10,2 mies.				10 (3,9)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.		9 (6,4)		140	
ASCEND-1 (Kim 2016)	3 .i 4.		10,2 mies.		3 (1,2)	246

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
ASCEND-2 (EMA 2015)				Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	0 (0,0)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Hiperurykemia			10,2 mies.	3 (1,2)	246
	Zmniejszenie liczby neutrofilów				3 (1,2)	246
	Zmniejszenie liczby płytek krwi				3 (1,2)	246
	Zwiększona aktywność transaminaz				3 (1,2)	246
	Hiperkaliemia				3 (1,2)	246
	Hiperkalcemia				1 (0,4)	246
	Hipoglikemia				1 (0,4)	246
	Hipokalcemia				1 (0,4)	246
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej				1 (0,4)	246
	Zmniejszenie liczby limfocytów				1 (0,4)	246
	Zwiększenie liczby granulocytów				1 (0,4)	246
	Zwiększenie liczby granulocytów				1 (0,4)	246
	Zwiększenie masy ciała				1 (0,4)	246
	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego we krwi				1 (0,4)	246
	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi				1 (0,4)	246
	Zwiększone stężenie bilirubiny sprzężonej				1 (0,4)	246
Zwiększona wartość międzynarodowego znormalizowanego współczynnika			1 (0,4)	246		
ASCEND-1 (Tan 2014)	Zwiększona aktywność ALAT	Dowolny	Rasa kaukaska	4,5 mies.	72 (46,2)	156
		3 .i 4.			40 (25,6)	156
	Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny			57 (36,5)	156
		3 .i 4.			13 (8,3)	156
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Zwiększona aktywność ALAT	Dowolny	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	40 (40,8)	98
		3 .i 4.			26 (26,5)	98
		3 .i 4.			18 (18,0)	100
ASCEND-2 (Park 2015)				11,2 mies.	18 (18,0)	100
ASCEND-1	Zwiększona aktywność	Dowolny		9,8 mies.	28 (28,6)	98

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Podgrupa	OBS, mediana	CER	
					n (%)	N
(Shaw 2014a)	AspAT	3 .i 4.			10 (10,2)	98
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Dowolny			20 (16,1)	124
		3 .i 4.			0 (0,0)	124
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Zmniejszenie masy ciała	Dowolny			23 (23,5)	98
		3 .i 4.			1 (1,0)	98
	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	Dowolny			19 (19,4)	98
		3 .i 4.			6 (6,1)	98
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zwiększona aktywność lipazy	Dowolny			12 (9,7)	124
		3 .i 4.			7 (5,6)	124
	Zwiększona aktywność amylazy	Dowolny			11 (8,9)	124
		3 .i 4.			3 (2,4)	124
	Zwiększona aktywność GGT	Dowolny			7 (5,6)	124
		3 .i 4.			4 (3,2)	124
ASCEND-2 (Park 2015)				11,2 mies.	10 (10,0)	100
GRADE: jakość danych – średnia (niska w przypadku abstraktów konferencyjnych), waga punktu końcowego – krytyczna						

3.14.7.20. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach w 3. i 4. stopniu nasilenia występowały u pojedynczych chorych (0,4%).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 202.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
ASCEND-1 (Kim 2016)	Pęknięcie śledziony	3 .i 4.	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Toksyczność wywołana różnymi czynnikami			1 (0,4)	246
	Złamanie kości ramiennej			1 (0,4)	246
	Złamanie miednicy			1 (0,4)	246
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

3.15. Ocena bezpieczeństwa certynibu (badania jednoramienne obserwacyjne)

Ocena bezpieczeństwa certynibu została wykonana na podstawie wyników badań *Cadranel 2018*, *Bendaly 2017* i badania *Metro 2017*.

W badaniu bezpieczeństwo oceniano w czasie leczenia, które trwało 3,9 miesiąca (mediana) oraz dodatkowo co najmniej przez 28 dni od podania ostatniej dawki (dla zachowania przejrzystości w tabelach okres obserwacji dla tego badania opisywani jako 3,9 miesiąca).

3.15.1. Zgon

W badaniu *Metro 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych wśród chorych stosujących CER, natomiast w badaniu *Cadranel 2018* odnotowano 8 zgonów (3,8%) z powodu działań niepożądanych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 203.
Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
<i>Cadranel 2018</i>	Zgon z powodu działań niepożądanych	3,9 mies.	8 (3,8)	208
<i>Metro 2017</i>		7,4 mies.	0 (0,0)	70

GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna

3.15.2. Działania niepożądane

W badaniu *Cadranel 2018* działania niepożądane ogółem obserwowano u około 57% chorych, a działania niepożądane o ciężkim nasileniu u około 36%.

W badaniu *Metro 2017* większość działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Wśród działań o 3. i 4. stopniu nasilenia najczęściej występował wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej.

Wśród 65 chorych, u których CER w chwili rozpoczęcia badania podawano w dawce 750 mg/dobę, redukcję dawki z powodu działań niepożądanych zastosowano u 33 (50,8%)

chorych, w tym do dawki 600 mg/dobę u 17 (26,2%) chorych, do 450 mg/dobę u 10 (15,4%) chorych i do 300 mg/dobę u 6 (9,2%) chorych. Najczęściej redukcję dawki stosowano z powodu wzrostu stężenia aminotransferaz – u 13 chorych i z powodu nudności i/lub wymiotów - u 9 chorych. Wśród 5 chorych, u których w chwili rozpoczęcia badania podano CER w dawce poniżej 750 mg/dobę, w czasie trwania badania dawkę zwiększono do 750 mg u 1 chorego. U 1 chorego zredukowano dawkę CER z 450 mg/dobę do 300 mg/dobę z powodu wystąpienia wysypki i obrzęku o 2. stopniu nasilenia.

Podawanie CER z powodu wystąpienia działań niepożądanych przerwano u 4 (5,7%) chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 204.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS, mediana	CER	
				n (%)	N
Działania niepożądane ogółem					
<i>Cadranel 2018</i>	Działania niepożądane	Ogółem	3,9 mies.	118 (56,7)	208
	Działania niepożądane o ciężkim nasileniu			74 (35,6)	208
<i>Metro 2017</i>	Działania niepożądane wymagające redukcji dawki CER (z dawki początkowej 750 mg/dobę)	Ogółem	7,4 mies.	33 (50,8)	65
	Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku badanego			4 (5,7) [^]	70
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
<i>Metro 2017</i>	Obrzęk kończyn	1.	7,4 mies.	1 (1,4)	70
		2.		1 (1,4)	
		3.		0 (0,0)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
<i>Metro 2017</i>	Zapalenie płuc	1.	7,4 mies.	0 (0,0)	70
		2.		0 (0,0)	
		3.		1 (1,4)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Metro 2017</i>	Nudności	1.	7,4 mies.	11 (15,7)	70
		2.		25 (35,7)	
		3.		4 (5,7)	
		4.		0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS, mediana	CER	
				n (%)	N
	Wymioty	1.	7,4 mies.	11 (15,7)	70
		2.		16 (22,9)	
		3.		3 (4,3)	
		4.		0 (0,0)	
	Biegunka	1.	7,4 mies.	21 (30,0)	70
		2.		11 (15,7)	
		3.		1 (1,4)	
		4.		0 (0,0)	
	Ból brzucha	1.	7,4 mies.	18 (25,7)	70
		2.		0 (0,0)	
		3.		2 (2,9)	
		4.		0 (0,0)	
	Zaparcia	1.	7,4 mies.	6 (8,6)	70
		2.		5 (7,1)	
		3.		0 (0,0)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Metro 2017	Wysypka	1.	7,4 mies.	1 (1,4)	70
		2.		1 (1,4)	
		3.		0 (0,0)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Metro 2017	Zmęczenie	1.	7,4 mies.	17 (24,3)	70
		2.		17 (24,3)	
		3.		6 (8,6)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
Metro 2017	Zwiększona aktywność AIAT	1.	7,4 mies.	13 (18,6)	70
		2.		7 (10,0)	
		3.		12 (17,1)	
		4.		1 (1,4)	
	Zwiększona aktywność AspAT	1.	7,4 mies.	14 (20,0)	70
		2.		8 (11,4)	
		3.		11 (15,7)	
		4.		0 (0,0)	
	Zwiększona aktywność GGT	1.	7,4 mies.	1 (1,4)	70
		2.		1 (1,4)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS, mediana	CER		
				n (%)	N	
		3.		1 (1,4)		
		4.		0 (0,0)		
		1.		0 (0,0)		
		2.		1 (1,4)*		
	Zwiększone stężenie kreatyniny	3.	7,4 mies.	1 (1,4)**	70	
		4.	0 (0,0)			
		1.	7,4 mies.	0 (0,0)		70
		2.		1 (1,4)		
3.	0 (0,0)					
4.	0 (0,0)					
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna						

^w tym u 1 chorego z powodu nawrotu zwiększenia aktywności aminotransferazy, u 1 chorego z powodu zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej o 4. stopniu nasilenia, u 1 chorego z powodu nawrotu bólu brzucha o 3. stopniu nasilenia i u 1 chorego z powodu nawrotu wymiotów o 3. stopniu nasilenia

*u chorego wcześniej występowała łagodna przewlekła choroba nerek. Po przerwaniu podawania CER stopień nasilenia działania niepożądanego obniżył się do ≤ 1 . i nie odnotowano nawrotu po wznowieniu podawania CER w obniżonej dawce

**u chorego wystąpił ostry wzrost stężenia kreatyniny. Po przerwaniu podawania CER stopień nasilenia działania niepożądanego obniżył się do ≤ 1 . i nie odnotowano nawrotu po wznowieniu podawania CER w obniżonej dawce

3.15.3. Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem

W badaniu *Cadranel 2018* spośród zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu odnotowano u około 51% chorych, a zdarzenia niepożądane ogółem u około 66%. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem, które wymagały redukcji dawki lub przerwy w leczeniu wystąpiły u około 32%, z kolei u około 6% chorych doprowadziły do całkowitego przerwania terapii CER. Spośród wszystkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem najczęściej obserwowano biegunkę (22%), hepatotoksyczność (20%) oraz nudności (17%), z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem o ciężkim nasileniu zaliczono hepatotoksyczność (13%), biegunkę oraz ból brzucha (6% w przypadku obu tych zdarzeń).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tabela 205.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem				
<i>Cadranel 2018</i>	Zdarzenia niepożądane	3,9 mies.	138 (66,3)	208
	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu		105 (50,5)	208
	Zdarzenia niepożądane wymagające redukcji dawki CER lub przerwy w leczeniu		67 (32,2)	208
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku badanego		13 (6,3)	208
Zaburzenia krwi i układu chłonnego o podejrzanym związku z leczeniem				
<i>Cadranel 2018</i>	Trombocytopenia	3,9 mies.	4 (1,9)	208
	Trombocytopenia o ciężkim nasileniu		3 (1,4)	208
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o podejrzanym związku z leczeniem				
<i>Cadranel 2018</i>	Zmniejszenie łaknienia	3,9 mies.	9 (4,3)	208
	Zmniejszenie łaknienia o ciężkim nasileniu		5 (2,4)	208
	Hiperglikemia		3 (1,4)	208
	Hiperglikemia o ciężkim nasileniu		2 (1,0)	208
	Odwodnienie		2 (1,0)	208
	Odwodnienie o ciężkim nasileniu		2 (1,0)	208
Zaburzenia serca podejrzanym związku z leczeniem				
<i>Cadranel 2018</i>	Tamponada serca/wysiłek osierdziowy	3,9 mies.	5 (2,4)	208
	Tamponada serca/wysiłek osierdziowy o ciężkim nasileniu		3 (1,4)	208
	Duszność		3 (1,4)	208
	Duszność o ciężkim nasileniu		3 (1,4)	208
Zaburzenia żołądka i jelit o podejrzanym związku z leczeniem				
<i>Cadranel 2018</i>	Biegunka	3,9 mies.	46 (22,1)	208
	Biegunka o ciężkim nasileniu		12 (5,8)	208
	Nudności		35 (16,8)	208
	Nudności o ciężkim nasileniu		11 (5,3)	208
	Wymioty		34 (16,3)	208
	Wymioty o ciężkim nasileniu		11 (5,3)	208
	Ból brzucha		12 (5,8)	208
	Ból brzucha o ciężkim nasileniu		1 (0,5)	208
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych o podejrzanym związku z leczeniem				
<i>Cadranel 2018</i>	Hepatotoksyczność (zwiększona aktywność AIAT/AspAT lub inne)	3,9 mies.	41 (19,7)	208
	Hepatotoksyczność o ciężkim nasileniu (zwiększona aktywność AIAT/AspAT lub inne)		26 (12,5)	208

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o podejrzanym związku z leczeniem				
Cadranel 2018	Zaburzenia skóry	3,9 mies.	2 (1,0)	208
	Zaburzenia skóry o ciężkim nasileniu		0 (0,0)	208
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania o podejrzanym związku z leczeniem				
Cadranel 2018	Astenia	3,9 mies.	10 (4,8)	208
	Astenia o ciężkim nasileniu		7 (3,4)	208
	Zmęczenie		6 (2,9)	208
	Zmęczenie o ciężkim nasileniu		2 (1,0)	208
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych o podejrzanym związku z leczeniem				
Cadranel 2018	Zwiększone stężenie kreatyniny/niewydolność nerek	3,9 mies.	14 (6,7)	208
	Zwiększone stężenie kreatyniny/niewydolność nerek o ciężkim nasileniu		8 (3,8)	208
	Zmniejszenie masy ciała		12 (5,8)	208
	Zmniejszenie masy ciała o ciężkim nasileniu		5 (2,4)	208
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.15.4. Zdarzenia niepożądane

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit.

Zaburzenia żołądka i jelit odnotowano u 22% chorych stosujących CER. Częstość ta jest mniejsza niż odnotowana w badaniach eksperymentalnych włączonych do analizy.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 206.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit				
Bendaly 2017	Ogółem	3 mies.	9 (22,0)	41
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Na podstawie dokumentu (ang. *Risk Management Plan, Plan Zarządzania Ryzykiem*) wydanego przez EMA w 2017 roku można wyszczególnić następujące zagrożenia związane ze stosowaniem certynibu:

Rozpoznane zagrożenia:

- ⊗ uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność);
- ⊗ zmiany w elektrycznej aktywności serca (wydłużenie odstępu QT);
- ⊗ zapalenia płuc (śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie pęcherzyków płucnych);
- ⊗ wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia);
- ⊗ nudności, wymioty i biegunka (toksyczność w obrębie układu pokarmowego);
- ⊗ spowolnienie akcji serca (bradykardia);
- ⊗ zapalenie trzustki.

Potencjalne zagrożenia:

- ⊗ uszkodzenie nerwów (neuropatia);
- ⊗ stosowanie certynibu z innymi lekami, które mogą wpłynąć niekorzystnie na chorego (silne inhibitory CYP3A lub silne induktory CYP3A, leki redukujące wydzielanie kwasów żołądkowych).

W zakresie wymienionym poniżej dane są niepełne:

- ⊗ stosowanie certynibu u chorych z upośledzeniem czynności wątroby;
- ⊗ stosowanie certynibu u chorych z upośledzeniem czynności nerek o ciężkim nasileniu;
- ⊗ stosowanie certynibu u chorych z upośledzeniem czynności serca o ciężkim nasileniu;
- ⊗ stosowanie certynibu u chorych w podeszłym wieku;
- ⊗ stosowanie certynibu u dzieci;
- ⊗ stosowanie certynibu u kobiet w ciąży i karmiących oraz u planujących zajść w ciążę;
- ⊗ długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa;
- ⊗ wpływ certynibu na inne leki (substraty CYP3A, CYP2C9, CYP2A6 lub CYP2E1 oraz leki, które mogą wydłużać odstępn QT).

W publikacji *EMA 2017* podano informację, że w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, korzyści związane ze stosowaniem certynibu przewyższają ryzyko, a stosunek korzyści do ryzyka należy ocenić jako korzystny.

3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia[®]* (dodatkowo uwzględniono zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla komparatorów na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych Docetaxel Accord[®], Gemcitabine Actavis[®] i Navirel[®]*);
- ⊕ FDA 2017;
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;

3.17.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych przypadki hepatotoksyczności występowały u 1,1% chorych otrzymujących certynib. Wzrost aktywności AIAT 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 pacjentów wykonując badania laboratoryjne wątroby (w tym oznaczenie AIAT, AspAT 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 / zapalenia płuc u chorych leczonych certynibem. W większości 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 certynibu 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, ang. *beats per minute*)), chorych z wydłużeniem QTc w wywiadzie lub skłonnością do wydłużenia QTc, chorych przyjmujących leki antyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT oraz u chorych z istotną współistniejącą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitów. Zaleca się okresowe monitorowanie stanu chorego badaniem EKG 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 niemiarowości, należy przerwać stosowanie certynibu 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 \leq 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 certynibu 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 certynibu 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 certynibu. W przypadku bradykardii stanowiącej zagrożenie życia, certynib 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 certynibu 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 certynibem 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 działanie na układ pokarmowy

W badaniach klinicznych z certynibem bardzo często zgłaszano występowanie biegunki, nudności i wymiotów. Zdarzenia stopnia 3. lub 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 certynibu 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. lub 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 certynibem, 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 certynibu, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych. U chorych leczonych certynibem zgłaszano przypadki zapalenia trzustki.

Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania certynibu i do 3 miesięcy po okresie leczenia. Certynibu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania certynibu.

Nie wiadomo, czy certynib / metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka / niemowlęcia. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie certynibu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zykadia® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny podczas leczenia, ponieważ u chorych może wystąpić uczucie zmęczenia lub zaburzenia widzenia.

3.17.1.1. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Opisane poniżej działania niepożądane dotyczą ekspozycji na produkt leczniczy Zykadia[®] 925 chorych z ALK dodatnim zaawansowanym NDRP leczonych początkową dawką 750 mg przyjmowaną doustnie raz na dobę w siedmiu badaniach klinicznych, w tym dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych substancją czynną (badania A2301 i A2302). Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Zykadia[®] wyniosła 44,9 tygodnia (zakres: 0,1 do 200,1 tygodni).

Działania niepożądane leku o częstości występowania $\geq 10\%$ obejmowały biegunkę, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, ból w jamie brzusznej, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zaparcie, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, wysypkę, niedokrwistość i zaburzenia przełyku.

Działania niepożądane stopnia 3-4 występujące z częstością $\geq 5\%$ obejmowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, uczucie zmęczenia, wymioty, hiperglikemię, nudności i biegunkę.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane z uwzględnieniem częstości ich występowania, zgłaszane u chorych leczonych początkową dawką 750 mg certynibu w siedmiu badaniach klinicznych. Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych dla certynibu oraz wybranych komparatorów znajduje się w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [17].

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów). W obrębie każdego układu działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych. Ponadto, przy każdym działaniu niepożądany zaznaczono kategorię częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 207.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Zykadia®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często
	Hiperglikemia; hipofosfatemia	Często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia serca	Zapalenie osierdzia; bradykardia	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka; nudności; wymioty; ból w jamie brzusznej; zaburzenia przełyku; zaparcia	Bardzo często
	Zapalenie trzustki	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby	Często
	Hepatotoksyczność	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek; zaburzenia czynności nerek	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby	Bardzo często
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym; wzrost aktywności amylazy; wzrost aktywności lipazy	Często

3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA z lipca 2017 roku zamieszczono informację, że stosowanie certynibu u chorych na ALK+ niedrobnokomórkowego raka, leczonych wcześniej kryzotyribem może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Toksyczność w obrębie układu pokarmowego o ciężkim nasileniu lub utrzymująca się

Certynib może powodować perforację przewodu pokarmowego o ciężkim stopniu nasilenia.

Biegunkę, nudności, wymioty oraz ból brzucha odnotowywano u 95% chorych biorących udział w badaniach klinicznych, 14% z nich oceniono na 3-4 stopień nasilenia. Z powodu tych zdarzeń niepożądanych modyfikacja dawki lub przerwanie leczenia było konieczne u 36% chorych. Konieczne było zakończenie leczenia u 1,6% chorych.

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych występowała hepatotoksyczność indukowaną certynibem. Aktywność ALAT i AspAT przekroczyła pięciokrotnie GGN (górną granicę normy) odpowiednio u 28% i 16% chorych. Równocześnie zwiększoną aktywność ALAT i stężenie bilirubiny przekraczające odpowiednio trzy – i dwukrotnie GGN wraz ze wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej <2 GGN obserwowano u 0,3% chorych. Około 1% chorych wymagał trwałego przerwania leczenia z powodu hepatotoksyczności.

Należy monitorować wyniki badań laboratoryjnych wątroby co najmniej raz w miesiącu.

Śródmiąższowa choroba płuc / Zapalenie płuc

W trakcie leczenia certynibem mogą wystąpić zagrażające życiu, o ciężkim nasileniu lub kończące się zgonem śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc, występowały one u 2,4% chorych w badaniach klinicznych. Natomiast w stopniu 3. lub 4. u 1,3 % chorych. U 0,2% zakończyły się one zgonem. Z kolei u 10 chorych konieczne było zakończenie leczenia certynibem.

Należy na stałe zakończyć leczenie certynibem w przypadku wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc o definitywnym związku z leczeniem.

Wydłużenie odcinka QT

W badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QT mogące prowadzić do wielokształtnego częstoskurczu komorowego lub nagłego zgonu. W badaniach klinicznych zdarzenia te odnotowywano u 6% chorych (wydłużenie o 60 ms), a u chorych przyjmujących CER w dawce 750 mg u 1,3% stwierdzono wydłużenie o 500 ms (a wtedy należy zakończyć leczenie). Na podstawie badania farmakokinetycznego / farmakodynamicznego wykazano związek dawki z występowaniem tego zdarzenia. U 0,2% chorych konieczne było zakończenie leczenia certynibem. Jeśli jest to możliwe, należy unikać podawania certynibu u chorych z wrodzonym wydłużeniem odcinka QT. Należy także okresowo monitorować badaniem EKG

oraz sprawdzać stężenie elektrolitów u chorych z zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią, zaburzeniami elektrolitowymi oraz u chorych, którzy przyjmują inne leki mogące wydłużać odcinek QT.

Hiperglikemia

W badaniach klinicznych odnotowano występowanie hiperglikemii u chorych leczonych certynibem. U 13% zdarzenie obserwowano w 3. lub 4. stopniu. Przed rozpoczęciem leczenia certynibem, jak i w jego trakcie należy monitorować stężenie glukozy na czczo we krwi. Jeżeli optymalna kontrola glikemii nie jest możliwa pomimo obniżenia dawki certynibu (o 150 mg), należy zaprzestać leczenia.

Bradykardia

Bradykardię (<50 BPM) obserwowano u 1% chorych jako nowe zdarzenie niepożądane. Także u 1% chorych bradykardię uznano za związaną z leczeniem. U żadnego chorego nie było jednak konieczne zakończenie leczenia, natomiast u 0,1% wymagane było przerwanie leczenia z późniejszą redukcją dawki. Należy unikać podawania certynibu łącznie z lekami spowalniającymi akcję serca. Konieczne jest regularne monitorowanie pracy serca i ciśnienia krwi. W razie konieczności zmniejszyć dawkę, wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia zdarzenia niepożądanego lub całkowicie zaprzestać leczenia certynibem.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, w tym kończące się zgonem, wystąpiło u mniej niż 1% chorych otrzymujących certynib w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność lipazy i amylazy trzustkowej w stopniu 3. lub 4 odnotowano u odpowiednio 14% i 7% chorych. Należy monitorować aktywność enzymów trzustkowych zarówno przed, jak i w trakcie leczenia certynibem.

Embriofetotoksyczność

Certynib może powodować uszkodzenia płodu (na podstawie badań na zwierzętach). Kobiety i mężczyźni w okresie rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia certynibem, jak i przez odpowiednio 6 i 3 miesiące od jego zakończenia.

3.17.3. 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 koniecznie 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	171
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13
Zaburzenia układu immunologicznego	5
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	56
Zaburzenia psychiczne	11
Zaburzenia układu nerwowego	34
Zaburzenia oka	5
Zaburzenia ucha i błędnika	4
Zaburzenia serca	39
Zaburzenia naczyniowe	5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	54
Zaburzenia żołądka i jelit	149
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	45
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	17
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	19
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	143
Badania diagnostyczne	85
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	18

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Uwarunkowania społeczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	5

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 przypadki).

4. Ograniczenia

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

- ⊗ W badaniu *ASCEND-5* w grupie kontrolnej chorzy stosowali docetaksel lub pemetreksed – wyniki dla tych leków podano łącznie, więc nie odzwierciedlają w pełni skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu i pemetreksedu odrębnie. W raporcie uwzględniono wyniki przedstawione oddzielnie dla grupy stosującej PEM i DOC, odnalezione w głównej publikacji do badania *ASCEND-5* i publikacji *EMA 2017*. Należy jednak podkreślić, iż dane te należy traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).
- ⊗ W badaniu *ASCEND-5* chorzy z grupy kontrolnej po progresji choroby mogli rozpocząć leczenie certynibem. Stanowi to ograniczenie dla wyniku czasu przeżycia całkowitego, a interpretacja tego punktu końcowego jest utrudniona.
- ⊗ Interpretacja wyników dotyczących jakości życia w badaniu *ASCEND-5* po 13. cyklu leczenia była często niemożliwa ze względu na zmniejszającą się liczbę chorych przyjmujących DOC/PEM (nawet poniżej 10 chorych).
- ⊗ W badaniu *ASCEND-5* część wyników przedstawiono w sposób uniemożliwiający ocenę istotności statystycznej między grupami.
- ⊗ W badaniu *ASCEND-1* (publikacja *Shaw 2014*) w grupie chorych na NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem, liczącej 80 chorych, 50 chorych stosowało dawkę 750 mg/dobę. Pozostali chorzy stosowali dawkę od 400 do 700 mg/dobę.
- ⊗ W badaniu *Bendaly 2017* ponad 70% włączonych chorych przyjmowało dawkę CER zgodną z kryteriami włączenia (750 mg). Dodatkowo CER w dawce 450 mg (druga dawka dla badanej interwencji zgodna z kryteriami włączenia do analizy) otrzymało w badaniu 6 chorych (około 10% populacji ogólnej);
- ⊗ W badaniu *ASCEND-1* wyniki w podgrupach w podziale na region, wiek, płeć, rasę, stan sprawności ECOG, obciążenie chorobą oraz spełnianie kryteriów ALK+ w ocenie

metodą FISH z użyciem sondy Vysis (przyjęta definicja $\geq 15\%$ komórek nowotworowych) przedstawiono dla chorych, których 32,8% nie było wcześniej leczonych kryzotynibem.

- ⊗ W badaniu *ASCEND-1* wyniki w podgrupie chorych z nieobecnyymi przerzutami do mózgu przedstawiono spośród grupy liczącej 180 chorych, z których 32,3% nie było leczonych kryzotynibem.
 - ⊗ W badaniu *ASCEND-1* w podgrupie chorych rasy kaukaskiej liczącej 156 chorych, 69,2% chorych nie było wcześniej leczonych kryzotynibem.
 - ⊗ W badaniu *ASCEND-1* w podgrupie chorych z niemierzalnymi przerzutami do mózgu liczącej 45 chorych, 22,2% chorych nie było wcześniej leczonych kryzotynibem.
 - ⊗ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania *ASCEND-1* dla chorych w grupie liczącej 255 chorych zostały przedstawione dla szerszej populacji niż populacja docelowa:
u 3,4% chorych rozpoznano raka innego niż raka płuca, a 36,1% nie było uprzednio leczonych kryzotynibem.
 - ⊗ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania *ASCEND-1* dla chorych w grupie liczącej 246 chorych zostały przedstawione dla szerszej populacji niż populacja docelowa: 33,7% nie było uprzednio leczonych kryzotynibem.
 - ⊗ W badaniu *ASCEND-1* wśród chorych w podgrupie z przerzutami do mózgu, liczącej 124 chorych, 21% chorych nie było leczonych wcześniej kryzotynibem.
 - ⊗ W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań oceniających winorelbinę i gemcytabinę, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy – odnaleziono natomiast badanie oceniające docetaksel lub pemetreksed w porównaniu bezpośrednim z certynibem.
 - ⊗ W badaniu *ASCEND-1* u 23,2% chorych odnotowano nieprawidłowości związane z protokołem badania.
 - ⊗ Charakterystyka chorych z pierwszej części badania *ASCEND-1* (publikacja *Shaw 2014*) została przedstawiona dla szerszej populacji: u 6,2% chorych rozpoznano raka
-

innego niż rak płuca, 37,7% chorych stosowało dawkę certynibu inną niż 750 mg/dobę, a 61,5% chorych nie było leczonych wcześniej kryzotynibem.

- ⊕ W badaniu *Chiari 2015* w grupie badanej 4 chorych (18,2%) leczonych było alektynibem. Pozostali chorzy stosowali certynib. W poprzednich liniach 2 chorych (2,9%) leczonych było certynibem – pozostali chorzy stosowali kryzotynib.
 - ⊕ W badaniu *Gainor 2015* według charakterystyki chorych, 2,7% w chwili rozpoznania było w I lub II stopniu zaawansowania raka. Przyjmując jednak, że badanie dotyczyło chorych uprzednio leczonych, można założyć, że w czasie leczenia certynibem stopień zaawansowania choroby był wyższy.
 - ⊕ W badaniu *Gainor 2015* w przypadku wyników przedstawionych dla populacji ogólnej 23,3% chorych było leczonych dawką certynibu inną niż 750 mg/dobę. Wyniki przedstawiono także w populacji bardziej dopasowanej do populacji docelowej.
 - ⊕ W badaniu *Metro 2017 5* (7,1%) chorych w chwili rozpoczęcia badania otrzymało CER w dawce innej niż 750 mg/dobę.
 - ⊕ W badaniu *Metro 2017* wcześniejsze leczenie kryzotynibem w ramach ostatnio stosownego schematu leczenia, zastosowano u 68,6% chorych;
 - ⊕ W badaniu *Cadranel 2018* u 228 (94,2%) chorych z 242 występował ALK+ NDRP (u pozostałych chorych występował NDRP ROS1 lub inny nowotwór ALK-dodatni);
 - ⊕ W badaniu *Cadranel 2018* u 7,0% chorych z populacji ogólnej zastosowano uprzednio tylko 1 terapię (kryzotynib);
 - ⊕ W badaniu *Cadranel 2018* wcześniejsze leczenie kryzotynibem w ramach ostatnio stosownego schematu leczenia, zastosowano u 73,2% chorych.
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo certynibu na podstawie badania randomizowanego (w porównaniu z docetakselem i pemetreksedem) oraz na podstawie badań jednoramiennych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie certynibu w praktyce klinicznej.

Ocena skuteczności eksperymentalnej CER w porównaniu z DOC i PEM (badanie randomizowane)

U chorych leczonych certynibem nastąpiło istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy LCSS i EORTC-QLQ-LC13 w porównaniu z docetakselem lub pemetreksedem. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że pomimo tego, iż pogorszenie jakości życia jest nieuniknione (brak różnic w odsetkach chorych o których wystąpiło to pogorszenie), zastosowanie CER pozwala na znacznie wydłużenie czasu przeżycia w dobrej jakości. Potwierdzeniem powyższych wniosków o lepszej jakości życia wiążącej się ze stosowaniem certynibu są oceny za pomocą innych kwestionariuszy, takich jak EORTC-QLQ-C30 czy EQ-5D-5L. W opinii analityków uzyskane różnice między ocenianymi lekami są klinicznie istotne.

Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do długości czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną certynibem a grupą leczoną docetakselem lub pemetreksedem. 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. Po 6 miesiącach trwania badania *ASCEND-5* odsetek chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosił w grupie CER 82%, a w grupie DOC/PEM odsetek ten wynosił 76,2%. Po 12 miesiącach trwania badania *ASCEND-5* odsetek chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosił w grupie CER około 67%. W przypadku grupy DOC/PEM odsetek ten wynosił 59,6%.

Z kolei czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych certynibem w porównaniu do chorych leczonych docetakselem lub pemetreksedem. Należy ponadto uznać, że różnica w PFS między grupą leczoną certynibem a grupą leczoną docetakselem lub pemetreksedem jest istotna klinicznie. W badaniu *ASCEND-5* progresję choroby lub zgon w ocenie niezależnej komisji odnotowano

u około 72% chorych stosujących CER oraz u około 77% chorych stosujących DOC lub PEM. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny częstości występowania progresji choroby lub zgonu, wykonanej przez badacza.

Odpowiedź na leczenie wśród chorych biorących udział w badaniu *ASCEND-5* była szybka i trwała, jednak podczas stosowania certynibu odpowiedź ta była uzyskiwana szybciej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Kontrolę choroby uzyskało 77-80% chorych w grupie leczonej certynibem, a w grupie kontrolnej jedynie 36-38%. Całkowity odsetek odpowiedzi odnotowano u 39-43% chorych leczonych certynibem oraz 6-7% leczonych docetakselem lub pemetreksedem. Z kolei całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu odnotowano u 26% i 4% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. W przypadku każdego z powyższych wyników różnica między grupami była istotna statystycznie, a niska wartość NNT (3 -5) wskazuje na dużą siłę interwencji. Wartości parametrów NNT należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ, mimo że w badaniu podano wspólną medianę okresu obserwacji dla grupy badanej i kontrolnej, to czas leczenia certynibem i docetakselem lub pemetreksedem się różniły. Odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących CER niż w grupie kontrolnej (także w przypadku analizy dla chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania). W badaniu *ASCEND-5* przedstawiono także wyniki analiz przeprowadzonych oddzielnie dla porównań względem DOC i PEM. Badanie nie zostało jednak zaprojektowane tak, aby wyniki te były równie wiarygodne, jak porównanie względem dwóch grup, dla których przeprowadzona była randomizacja. Dane te należy więc traktować z ostrożnością. Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść badanej interwencji, wykazano w przypadku częstości występowania kontroli choroby, całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby (zarówno w przypadku porównania CER vs DOC jak i porównania CER vs PEM).

Po przerwaniu terapii CER stosowanym w ramach badania, w grupie badanej terapię przeciwnowotworową otrzymało ogółem 40 (34,8%) chorych. Chemioterapię otrzymało 17 (14,8%) chorych, w tym PEM 8 (7,0%) chorych a 6 chorych otrzymało DOC. W grupie kontrolnej, po przerwaniu terapii PEM lub DOC stosowanym w ramach badania klinicznego, terapię przeciwnowotworową otrzymało ogółem 85 (73,3%) chorych, w tym inhibitor CER otrzymało 69,8% chorych. Częstość zastosowania pierwszej terapii przeciwnowotworowej po

przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania ogółem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie badanej niż kontrolnej.

Ocena skuteczności eksperymentalnej certynibu (badania jednoramienne)

W jednoramiennych badaniach eksperymentalnych uzyskano zbliżone wartości w przypadku czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie (DC oraz ORR). Porównanie wyników w odniesieniu do jakości życia było utrudnione ze względu na odmienną prezentację danych (czas do pogorszenia jakości życia lub różnica średnich między grupami w badaniu *ASCEND-5* i zmiana względem wartości początkowych kwestionariuszy w badaniach jednoramiennych).

Według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 chorzy w czasie badania, w porównaniu z wartością początkową, doświadczali pogorszenia w zakresie zaburzeń żołądka i jelit. W czasie badania wynik dla biegunki utrzymywał się na stałym poziomie. Mimo że wynik dla nudności i wymiotów przez cały okres badania był gorszy w porównaniu z wartościami początkowymi, zaobserwowano złagodzenie zaburzeń w późniejszych cyklach leczenia. Ogółem, wyniki utrzymywały się na zbliżonym poziomie w czasie leczenia, w związku z czym i w przypadku wyniku całkowitego nie odnotowano znacznych zmian w porównaniu z wartością początkową. Chorzy nie zgłaszali pogorszenia objawów związanych z rakiem płuc w czasie leczenia, a nawet raportowano pewną poprawę w przypadku takich objawów jak kaszel, ból czy duszność w porównaniu z wartościami początkowymi

Odsetek chorych, u których nie odnotowano zgonu ani progresji choroby po 3 miesiącach wynosił 76%, po 6 miesiącach 54-62%, po 12 miesiącach 26-38%. Wynik nie był możliwy do wskazania po 18 miesiącach. Odsetki te były zbliżone w ocenie niezależnej komisji – po 6 miesiącach odsetek wynosił 62%, a po 12 miesiącach od 30% do 38% zależnie od ocenianej populacji.

Kontrolę choroby w zakresie przerzutów do mózgu obserwowano u 58-85% chorych, a całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu u 29-45% chorych. Odpowiedź całkowitą obserwowano u nielicznych chorych, tj. u od 0% do 3%, natomiast całkowitą odpowiedź w zakresie przerzutów do mózgu u 0-10% chorych. Odpowiedź częściową odnotowano znacznie częściej, tj. u od 36% do 56%, a w przypadku częściowej odpowiedzi w zakresie przerzutów u 29-36% chorych. Stabilizację choroby uzyskało od 16% do 41%, a stabilizację choroby w zakresie przerzutów do mózgu 29-46%. Z kolei progresja

wystąpiła u od 10% do 20% chorych, a progresja zakresie przerzutów do mózgu u 0-25% chorych.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie mieściła się w zakresie od 7 do ok. 10 miesięcy. Prawdopodobieństwo uzyskania 6-miesięcznej odpowiedzi na leczenie wynosiło 56-59%, z kolei prawdopodobieństwo uzyskania 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie 26-38%. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił w populacji ogółem od 6 do 8 miesięcy.

Wyniki przedstawiane w podgrupach często były trudne w interpretacji i odbiegały od wyników w populacji ogólnej, jednak w każdej z podgrup można było obserwować korzyść kliniczną.

Ocena skuteczności praktycznej certynibu (badania jednoramienne)

Mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych leczonych wcześniej inhibitorem ALK wynosiła od 15,5 do 22 miesięcy. Mediana ta może być nieznacznie dłuższa niż w przypadku badań eksperymentalnych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 7-13 miesięcy. Prawdopodobieństwo 6- i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło odpowiednio około 70% i 56%, a prawdopodobieństwo 6- i 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby odpowiednio około 54% i 33%. Mediany te mogą być nieznacznie dłuższe niż mediany PFS odnotowanych w czasie badań eksperymentalnych. W jednym z badań zgon nastąpił u 40% chorych w czasie 7,4 mies. W badaniu *Cadranel 2018* w czasie leczenia trwającego ok. 4 miesięcy kontrolę choroby odnotowano u około 75% chorych, a ORR wynosiło około 52%, z czego u około 5% chorych wystąpiła odpowiedź całkowita, a odpowiedź częściowa u 47%. Stabilizację choroby odnotowano u około 23%, a progresję choroby u około 13% chorych. Podczas długotrwałej terapii (14 mies.) korzyść kliniczną (kontrolę choroby) w czasie leczenia certynibem uzyskało 91% chorych, a częściową odpowiedź na leczenie 86%. Stabilizację choroby oraz progresję choroby odnotowano odpowiednio u 9% i 5% chorych. Z kolei przy stosowaniu CER przez 3 miesiące, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 65,7 (odpowiednio 5,7% dla CR i 60% dla PR). Stabilizacja choroby została osiągnięta u 28,6 % chorych a progresję odnotowano u 5,7% chorych. W badaniu *Metro 2017*, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 7,4 miesiąca, kontrolę choroby odnotowano u 67,2% chorych, ogólną odpowiedź na leczenie u 40,6% chorych a chorobę stabilną u 26,6% chorych. W badaniu *Metro 2017*, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,5 miesiąca.

Ocena bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z DOC lub PEM (badanie randomizowane)

Bezpieczeństwo stosowania certynibu można uznać za porównywalne względem chemioterapii. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic między badanymi grupami w ocenie częstości występowania zgonów z powodu progresji choroby, działań lub zdarzeń niepożądanych. Różnic nie odnotowano także podczas analizy ciężkich działań jak i zdarzeń niepożądanych ogółem.

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, w większości przypadków nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą stosującą CER a grupą kontrolną (w tym także osobno dla porównania CER vs PEM i CER vs DOC). Znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie stosującej PEM/DOC występowały jedynie ciężkie wymioty i ciężkie nudności ogółem.

W badaniu *ASCEND-5* zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie). Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku i zdarzenia niepożądane wymagające np. opóźnienia podania leku ogółem odnotowano częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku o 3.-4. stopniu nasilenia wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących CER niż w grupie kontrolnej. W przypadku porównawczej analizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej CER względem grupy stosującej PEM, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem o 3.-4. stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem, zdarzeń niepożądanych wymagających dostosowania dawki leku (tylko ogółem) i zdarzeń niepożądanych wymagających np. opóźnienia podania leku. W pozostałych przypadkach nie wykazano między grupami różnic znamienych statystycznie. W przypadku porównawczej oceny względem DOC, istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy kontrolnej wykazano w przypadku zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem (ogółem) i zdarzeń niepożądanych wymagających np. opóźnienia podania leku. Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku o 3.-4. stopniu nasilenia występowały zaś istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących DOC niż w grupie badanej. Dane te należy jednak traktować z ostrożnością (badanie nie zostało

zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).

W ramach poszczególnych zdarzeń niepożądanych, wykazano iż leczenie CHEM wiązało się z częstszym występowaniem gorączki neutropenicznej o ciężkim stopniu nasilenia, zagrażającej życiu neutropenii i neutropenii ogółem o podejrzanym związku z leczeniem, niedokrwistości (w tym o 3.-4. stopniu nasilenia), zapalenia jamy ustnej ogółem, łysienia ogółem (w tym o podejrzanym związku z leczeniem), bólu mięśni ogółem oraz zagrażającym życiu zmniejszenia liczby neutrofilów.

Częściej w grupie CER niż w grupie DOC/PEM odnotowano zaś: hipokalię, zmniejszenie łaknienia, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, zapalenie nosogardzieli, biegunkę, ból brzucha i nadbrzusza, nudności, wymioty, ból pleców, wydłużenie odcinka QT, zmniejszenie masy ciała, zwiększoną aktywność ALAT, AspAT, GGT, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz zwiększone stężenie kreatyniny we krwi. Warto jednak zaznaczyć, że większość z nich była jednak o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia i/lub parametr NNH był wysoki dla oceny różnic między grupami.

Ocena bezpieczeństwa certynibu (badania jednoramienne)

W jednoramiennym badaniu eksperymentalnym w ramach oceny bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów spowodowanych leczeniem, odnotowano natomiast jeden zgon, który był spowodowany zdarzeniem niepożądany (śródmiażdżową chorobą płuc). Zgony ogółem wystąpiły u 28-33% chorych, a zgony w czasie trwania leczenia u 12-16% chorych. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia zgłaszano u 51% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia była zwiększona aktywność ALAT (16%) oraz zwiększona aktywność GGT (9%). Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem występowały u 12-17% chorych. Do najczęstszych z nich zaliczono zapalenie pęcherzyków płucnych (3%) oraz zapalenie płuc, nudności i wymioty (2%). Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem w dowolnym stopniu występowały u 96-97% chorych nasilenia, natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia u 46-57% chorych. Do najczęstszych zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia z nich zaliczono wydłużenie odstępu QT (8%), natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia zwiększoną aktywność ALAT (24%) oraz zwiększoną aktywność AspAT (12%).

W obserwacyjnym badaniu jednoramiennym *Bendaly 2017* zaburzenia żołądka i jelit odnotowano u 22% chorych stosujących CER. Częstość ta jest mniejsza niż odnotowana w badaniach eksperymentalnych włączonych do analizy.

W retrospektywnym, jednoramiennym badaniu *Metro 2017* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu działań niepożądanych wśród chorych stosujących CER. Większość działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Wśród działań o 3. i 4. stopniu nasilenia najczęściej występował wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej.

W badaniu *Cadranel 2018* u 4% chorych zgon nastąpił z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane ogółem obserwowano u około 57%, a działania niepożądane o ciężkim nasileniu u około 36%. Spośród zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu doświadczyło około 51% chorych, a zdarzeń niepożądanych ogółem około 66%. Zdarzenia o podejrzanym związku z leczeniem, które wymagały redukcji dawki lub przerwy w leczeniu obserwowano u około 32%, a u około 6% chorych doprowadziły do całkowitego przerwania terapii CER.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Do rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem certynibu zalicza się

- ⊗ uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność);
- ⊗ zmiany w elektrycznej aktywności serca (wydłużenie odstępu QT);
- ⊗ zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie pęcherzyków płucnych);
- ⊗ wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia);
- ⊗ nudności, wymioty i biegunka (toksyczność w obrębie układu pokarmowego);
- ⊗ spowolnienie akcji serca (bradykardia);
- ⊗ zapalenie trzustki.

W publikacji *EMA 2017* podano informację, że w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, korzyści związane ze stosowaniem certynibu przewyższają ryzyko, a stosunek korzyści do ryzyka należy ocenić jako korzystny.

Wnioski

Analiza skuteczności certynibu w porównaniu z docetakselem i pemetrekselem wykazała znamienne przewagę certynibu dla kluczowych efektów zdrowotnych (z wyjątkiem czasu przeżycia całkowitego). Wyniki badań jednoramiennych (eksperymentalnych oraz

obserwacyjnych) potwierdziły wyniki z badania randomizowanego, przy czym mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniach obserwacyjnych może być dłuższa niż w przypadku badań eksperymentalnych. Można zatem przypuszczać, że czas przeżycia całkowitego w czasie leczenia certynibem w praktyce klinicznej będzie korzystniejszy niż wykazany w badaniach eksperymentalnych. Analiza profilu bezpieczeństwa certynibu wykazała, że najczęściej występującymi zdarzeniami były duszność (w tym ciężka), zmniejszenie łaknienia, ból głowy, kaszel, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, zapalenie nosogardzieli, biegunka, ból brzucha i nadbrzusza, wymioty, nudności (w tym ciężkie), zaparcia, wysypka, ból pleców i stawów, astenia, gorączka, zmęczenie, wydłużenie odcinka QT, zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność ALAT, AspAT, GGT, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz zwiększone stężenie kreatyniny we krwi. Z kolei podczas stosowania chemioterapii najczęściej raportowano neutropenię, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunkę, nudności, zaparcia, łysienie, wysypkę, astenię, gorączkę i zmęczenie.

Można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa certynibu względem docetakselu i pemetreksedu jest porównywalny. Wymienione zaburzenia są znane, stosunkowo łatwo poddają się leczeniu oraz są wymienione w specjalnych ostrzeżeniach dotyczących leku. Stosunek korzyści do ryzyka certynibu uznaje się za korzystny – w analizowanej populacji chorych korzyści związane ze stosowaniem certynibu przewyższają ryzyko.

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

6. Dyskusja

Wyniki porównania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności certynibu nad docetakselem i pemetrekselem, co dodatkowo potwierdzają wyniki badań jednoramiennych dla certynibu. Ponadto profil bezpieczeństwa certynibu oraz docetakselu i pemetksedu są porównywalne w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie zaleceń GRADE jakość danych z badania *ASCEND-5* oceniono jako wysoką, a jakość danych z eksperymentalnych badań jednoramiennych, pochodzących z publikacji pełnotekstowych oceniono jako średnią (z wyjątkiem danych z abstraktów konferencyjnych dotyczących eksperymentalnych badań jednoramiennych, których jakość uznano za niską). Badaniom retrospektywnym przyznano jakość niską. Wagę wszystkich punktów końcowych oceniono jako krytyczną. Szczegółowa ocena według zaleceń GRADE znajduje się w podrozdziale 3.8.3.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Dodatkowo wykorzystano wyniki z jednoramiennych badań eksperymentalnych i obserwacyjnych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako wysoką, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne, jak i badania obserwacyjne na dużej i różnorodnej populacji chorych. Wyniki przedstawiono także w zróżnicowanych podgrupach. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych są zbliżone do wyników przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych (wyniki te są nawet korzystniejsze w badaniach obserwacyjnych), co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wyniki z badań obserwacyjnych wskazują, że mediana czasu przeżycia całkowitego może być dłuższa w praktyce klinicznej niż w badaniach eksperymentalnych.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 5 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do 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 kryzotynibu 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.

W publikacji *Zhu 2017* wykazano, że terapia lekiem certynib wiąże się z większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 w porównaniu z kryzotynibem i alektynibem. Zauważono jednak, że terapia certynibem jest związana z najniższym odsetkiem zgonów związanych z leczeniem i wynosi 0,6%, w porównaniu z 1,0% w grupie chorych leczonych kryzotynibem i 0,9% w grupie leczonych alektynibem.

Z kolei w publikacji *Drizou 2017* autorzy wskazują, że stosowanie kryzotynibu już w pierwszym roku leczenia u większości chorych skutkuje wykształceniem się oporności. Ponadto, uzyskiwano słabą odpowiedź na leczenie w obszarze OUN, a w tym miejscu obserwuje się najczęstsze przerzuty u chorych na NDRP. Nadzieją mogą być inhibitory kinazy tyrozynowej, które mogą znacząco wydłużać PFS oraz zwiększać odsetek odpowiedzi

na leczenie. Leki kolejnej generacji takie jak certynib czy alektynib nie są już związane z tak szybkim wykształcaniem oporności.

Mimo znacznego postępu leczenia, rak płuca jest nadal jednym z nowotworów najczęściej prowadzących do zgonów. Rak niedrobnokomórkowy stanowi ok. 85% wszystkich typów raka płuca, a ok. 40% chorych z tym nowotworem jest w zaawansowanym stadium choroby. Chemioterapia, w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz poprawia jakość życia, jednak u większości chorych dochodzi do progresji choroby, nawet po ok. 3 miesiącach [11]. Zaleca się aby, gdy tylko to możliwe, stosować terapie celowane (w przypadku rearanżacji genu ALK np. kryzotyning i certynib), które stanowią zindywidualizowane podejście do leczenia nowotworu i dają znacznie większe szanse na uzyskanie odpowiedzi niż chemioterapia, zwłaszcza u chorych, u których zastosowano wcześniej kilka linii leczenia. Jest to szczególnie ważne w przypadku rearanżacji genu ALK, ponieważ zwykle występuje ona u chorych młodszych, którzy wciąż prowadzą aktywne życie zawodowe (mediana rozpoznania wynosi 52 lata). Obecnie w Polsce refundowany jest kryzotyning, jednak po progresji w czasie leczenia tym lekiem lub stwierdzeniu nietolerancji, chorzy są pozbawieni realnej opcji leczenia. Certynib spełnia zatem niezaspokojoną potrzebę leczniczą.

NICE w czasie oceny certynibu na podstawie badań *ASCEND-1* i *ASCEND-2* wykorzystał do porównania z chemioterapią badanie jednoramienne *Ou 2014* [19], w którym uczestniczyli chorzy leczeni wcześniej kryzotyningiem. W badaniu tym mediana OS wynosiła zaledwie 2,2 miesiąca w porównaniu do 15-17 miesięcy mediany OS w badaniach *ASCEND-1* i *ASCEND-2*. Nie wiadomo jakie dokładnie leczenie stosowali chorzy w badaniu *Ou 2014*, w związku z czym nie włączono go do niniejszej analizy. Wyniki te potwierdzają jednak, że certynib jest znacznie skuteczniejszy niż standardowe leczenie chemioterapeutyczne. Na podstawie tego porównania NICE wydała pozytywną rekomendację dla certynibu w analizowanym wskazaniu.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków uznał, że korzyści płynące ze stosowania certynibu przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej. Chorzy, u których choroba postępuje w trakcie lub krótko po leczeniu z użyciem kryzotyningu, mają obecnie bardzo ograniczone możliwości leczenia i w związku z tym duże zapotrzebowanie na leczenie z przyczyn medycznych. Dostępne dowody były wystarczające do wykazania, że stosowanie leku w tych warunkach może być korzystne, choć w momencie podejmowania tych decyzji badanie *ASCEND-5* nie było jeszcze opublikowane. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania

działania niepożądane związane ze stosowaniem certynibu były zasadniczo możliwe do kontrolowania. Lek Zykadia[®] został warunkowo dopuszczony do obrotu, co oznacza to, że będą gromadzone dodatkowe informacje na jego temat. W dniu 26 lipca 2017 r. pozwolenie warunkowe zmieniono na pełne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu [8].

7. Załączniki

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

Tabela

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, wieloośrodkowe, otwarte, fazy II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa certynibu stosowanego doustnie u chorych na ALK dodatniego NDRP z przerzutami do mózgu i/lub opon mózgowo-rdzeniowych.	Kwiecień 2015	Kwiecień 2018 r.
A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib Study Type: Interventional	Clinical Trials: NCT02040870	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, 1R, wieloośrodkowe, otarte, fazy I/II	Analiza farmakokinetyki, bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności certynibu u chorych z ALK-dodatnim, zaawansowanym lub przerzutowym NDRP.	Marzec 2014	Grudzień 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib	EudraCT Number: 2012-005637-36 Clinical Trials: NCT01828112	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, fazy III	Porównanie aktywności przeciwnowotworowej certynibu i chemioterapii u chorych leczonych wcześniej dwulejkowym schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny i kryzotyningiem.	Czerwiec 2013	Sierpień 2018
A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of Single Agent AU922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Clinical Trials: NCT02276027	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte, fazy II	Ocena aktywności przeciwnowotworowej alpelysibu, kapmatynibu, certynibu i bimitynibu	Styczeń 2015	Kwiecień 2018
An Open-label, Multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of Oral LDK378 in Adult Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by ALK Positivity	Clinical Trials NCT01947608	Rozszerzony dostęp do leczenia – obecnie dostępny	Novartis Pharmaceuticals	Jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe	Zapewnienie chorym na ALK-dodatniego NDRP, leczonych wcześniej inhibitorem ALK terapii CER i ocena bezpieczeństwa CER	b/d	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Phase I/Ib Dose Escalation and Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) in Combination With Everolimus in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression	Clinical Trials: NCT02321501	Badanie w fazie rekrutacji chorych	M.D. Anderson Cancer Center	Eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte	Ustalenie najwyższej tolerowanej dawki certynibu i ewerolimusu u chorych na NDRP, raka szyi lub głowy oraz zbadanie bezpieczeństwa obu leków podawanych w skojarzeniu (w badaniu oceniano również certynib w monoterapii).	Czerwiec 2016	Czerwiec 2023
A Multi-center, Randomized Open Label Study to Assess the Systemic Exposure, Efficacy, and Safety of 450 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal and 600 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal as Compared With That of 750 mg Ceritinib Taken in the Fasted State in Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Clinical Trials: NCT02299505	Badanie w fazie rekrutacji chorych.	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, randomizowane, wielośrodkowe, otwarte	Oszacowanie ekspozycji ogólnoustrojowej, skuteczności i bezpieczeństwa CER w dawce 450 mg i 600 mg podawanego z niskotłuszczowym posiłkiem w porównaniu z CER w dawce 750 mg podawanym na czczo u dorosłych chorych na ALK-dodatniego NDRP z przerzutami.	Kwiecień 2015	Styczeń 2018

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, wielośrodkowe, fazy IV	Zapewnienie ciągłości terapii cerytynibem chorym leczonym dotychczas CER w ramach badania sponsorowanego przez Novartis, którzy mogą odnieść korzyści z kontynuacji leczenia.	Styczeń 2015	Styczeń 2020

Data wyszukiwania: 16.11.2017 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 208.

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 209.

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, #11, #12 i #13 dodatkowo tn, dla #15 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")	590 405	18 683	403 342
#2	(lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic)	1 211 688	74 543	1 238 463
#3	(cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*)	3 697 705	150 962	3 599 089

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, #11, #12 i #13 dodatkowo tn, dla #15 dodatkowo pt
#4	#1 AND #2 AND #3	118 174	8 727	122 295
#5	(NSCLC OR "n.s.c.l.c.")	53 991	4 830	59 065
#6	#4 OR #5	119 076	9 070	129 256
#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)	1 584	148	3 781
#8	("ALK inhibitor" OR "ALK inhibitors" OR "anaplastic lymphoma kinase inhibitor" OR "anaplastic lymphoma kinase inhibitors" OR "ALK-inhibitor" OR "ALK-inhibitors")	872	59	1 706
#9	#7 OR #8	1 971	163	4 449
#10	#6 AND #9	1 349	140	2 787
#11	(Gemcitabin* OR dFdCyd OR dFdC OR "LY 188011" OR "LY-188011" OR LY188011 OR Gemzar OR gemcite OR Gempol)	14 178	3 194	24 259
#12	(Vinorelbine* OR Nevalbine OR Vinorelbine OR "KW 2307" OR "KW-2307" OR kw2307 OR navelbine OR navirel OR NVB OR VNB OR vinbine OR vinelbine OR "anx 530" OR anx530 OR eunades OR exelbine)	4 127	1 291	6 711
#13	#11 OR #12	17 137	4 034	29 098
#14	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*	13 095 837	n/d	13 857 778
#15	#10 AND #13 AND #14	10	10^	39

^#10 AND #13 w The Cochrane Library, publikacje odnalezione w bazie CENTRAL - 7, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 3
Data wyszukiwania: 15.11.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 210.

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 OR Zykadia	445
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	ceritinib OR Zykadia	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ceritinib OR Zykadia	46
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	ceritinib OR Zykadia	34
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/	certynib OR Zykadia	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 16.11.2017 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 211.
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	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 (ASCEND-1, ASCEND-2, ASCEND-5, Lim 2017 i ASCEND-4)	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 ASCEND-8 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 AMSTAR 2: bardzo niska	Przeszukano bazę Pubmed i Embase (od stycznia 2000 r. do stycznia 2017 roku) i bazę the Cochrane Library. Przeszukano także abstrakty konferencyjne zaprezentowane na konferencji	Celem niniejszego przeglądu była ocena częstości występowania i ryzyka rozwoju zaburzeń wątroby u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 10 badań klinicznych, w tym badania dla CER (ASCEND-1 i ASCEND-4)	Zastosowanie inhibitorów ALK istotnie statystycznie zwiększa ryzyko rozwoju hepatotoksyczności. Wyniki analizy w podgrupach wskazują, iż 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

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie	Wnioski
		Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa ds. Onkologii Klinicznej (lata 2004 – 2017) oraz stronę internetową www.ClinicalTrials.gov .			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 płuca) oraz strony internetowe czasopism, na których publikowane są badania.	Celem niniejszego przeglądu była ocena częstości występowania i ryzyka rozwoju zdarzeń niepożądanych dotyczących płuca u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.	W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 53 badania kliniczne, w tym 8 badań dla CER (<i>ASCEND-1, Adam 2015, ASCEND-8, ASCEND-5, ASCEND-3 i ASCEND-4</i>).	Wyniki przeglądu wskazują, iż u chorych stosujących kryzotynib częściej może rozwijać się toksyczność w obrębie płuca (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>Zhu 2017</i>	5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA AMSTAR 2: bardzo niska	Baza The Cochrane Library; Baza Web of Science; Baza Medline; Baza Embase; Baza abstraktów ze spotkań Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej (ASCO), Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) oraz ClinicalTrials.gov	Wykonanie przeglądu badań dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych (o stopniu nasilenia ≥ 3) w przypadku terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego u chorych na NDRP.	17 publikacji włączonych w przeglądzie. Do niniejszej analizy włączono: <i>ASCEND-1</i> (badanie jednoramienne) i <i>ASCEND-2</i> (badanie jednoramienne)	Wyniki przeglądu <i>Zhu 2017</i> wskazują, że inhibitory kinazy tyrozynowej ALK są terapiami bezpiecznymi w leczeniu NDRP. Terapia cerytynibem skutkuje najniższym odsetkiem zgonów związanych z leczeniem i wynosi 0,6%, w porównaniu z 1,0% w grupie chorych leczonych kryzotynibem i 0,9% w grupie leczonych alektynibem. Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia wynosiła odpowiednio 6,9%, 4,5% i 5,8%. Częstość występowania neutropenii o stopniu

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie	Wnioski
		(Data przeszukania baz: Maj 2016 r.)			<p>nasilenia ≥ 3 była znacząco wyższa wśród chorych leczonych kryzotynibem niż wśród chorych leczonych pozostałymi ocenianymi lekami.</p> <p>Autorzy publikacji wykazali w przeglądzie, że terapia lekiem cerytynib wiąże się z większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 (takich jak hepatotoksyczność, zmęczenie, wymioty, biegunka, nudności, zwiększona aktywność amylazy i lipazy).</p> <p>Autorzy wskazują również na potrzebę dalszych badań w kierunku porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badanej grupie leków, w postaci RCT z dużą liczebnością chorych. Autorzy podkreślają też, że nie byli w stanie uzyskać wszystkich danych od autorów badań pierwotnych oraz że nie analizowali wyników badań opisywanych w języku innym niż angielski.</p>
<i>Drizou 2017</i>	<p>4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Baza Medline; The Journal of Thoracic Oncology</p> <p>Kryteria czasowe publikacji wyszukiwanych artykułów: 2007- 2016 r. (Data przeszukania baz: b/d).</p>	<p>Wykonanie przeglądu badań obejmujących poszukiwanie potencjalnych mechanizmów wykształcania oporności na terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz strategii jej pokonywania.</p>	<p>20 publikacji włączonych w przeglądzie.</p> <p>Do niniejszej analizy włączono: <i>ASCEND-1</i> (badanie jednoramienne), <i>ASCEND-2</i> (badanie jednoramienne) i <i>ANSCEND-5</i> (RCT)</p>	<p>Odkrycie inhibitorów kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego zrewolucjonizowało terapię chorych na NDRP ALK+ poprzez znaczące wydłużenie PFS oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie. Kryzotynib jako inhibitor kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego uzyskał w 2011 r. akceptację do stosowania w opisywanym wskazaniu. Okazało się jednak, że już w pierwszym roku jego stosowania u większości chorych wykształca się oporność na ten lek. Ponadto, uzyskiwano słabą odpowiedź na leczenie w obszarze OUN, a w tym miejscu obserwuje się najczęstsze przerzuty u chorych na NDRP.</p>

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 212.
Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE				
		Costa 2018	Liu 2018	Pellegrino 2018	Zhu 2017	Drizou 2017
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d	TAK	TAK	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	b/d	b/d	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
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	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena*		Publikacja				
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE				
		Costa 2018	Liu 2018	Pellegrino 2018	Zhu 2017	Drizou 2017
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	Nie dotyczy	TAK	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
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?</u> (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK/NIE	TAK	TAK	TAK	TAK/NIE
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. ASCEND-5

ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017) [55, 41]
METODYKA
<p>Badanie fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte</p> <p>Opis metody randomizacji: Chorych przydzielono losowo do przyjmowania CER lub CHEM (DOC/PEM) w proporcji 1:1 za pomocą randomizacji blokowej (blok wielkości 4) i technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>Interactive Response Technology</i>). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją, czynnikami stratyfikacyjnymi były stan sprawności wg WHO (ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia) (0 lub 1-2) oraz obecność przerzutów do mózgu (tak/nie). Kod randomizacji został ukryty poprzez stworzenie dwóch odrębnych list (listy chorych, którym przypisano numery podczas fazy przesiewowej oraz listy terapii przypisanych do danego numeru).</p> <p>Zaślepienie: brak; personel sponsora badania oraz autorzy publikacji pozostali jednak zamaskowani podczas trwania badania;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>Dla daty odcięcia 26.01.2016 r.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie CER: 115 chorych przypisano do przyjmowania CER. Wszyscy z nich otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. Łącznie 82 (71,3%) chorych przerwało leczenie: 6 (5,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (7,8%) z powodu zgonu, 5 (4,3%) z powodu decyzji lekarza, 6 (5,2%) z powodu decyzji opiekuna lub własnej, u 56 (48,7%) wystąpiła progresja; • w grupie DOC/PEM: 116 chorych przypisano do przyjmowania CHEM. 3 (2,6%) przerwało udział w badaniu przed otrzymaniem leku: 2 (1,7%) z powodu decyzji badacza, 1 (0,9%) z powodu decyzji opiekuna lub swojej. 113 (97,4%) chorych otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku i zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa. Łącznie 105 (92,9%) chorych przerwało leczenie: 8 (7,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (4,4%) z powodu zgonu, 3 (2,7%) z powodu decyzji lekarza, 7 (6,2%) z powodu decyzji opiekuna lub własnej, u 82 (72,6%) wystąpiła progresja (75 z nich w fazie przedłużenia badania rozpoczęło przyjmowanie CER). <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich chorych zrandomizowanych, w analizie bezpieczeństwa uwzględniono chorych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Corporation.</p> <p>Liczba ośrodków: 99 (20 krajów na całym świecie)</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 mies. (IQR: 11,5; 21,4)</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Po wykazaniu istotności statystycznej dla różnicy między CER a PEM/DOC w tym punkcie końcowym w dwóch wstępnych analizach (po wystąpieniu 171 oraz 196 zgonów) przystępowano do analizy OS.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>

ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017) [55, 41]

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat;
- stan sprawności WHO ≤ 2 ;
- ≥ 1 mierzalna zmiana chorobowa wg kryteriów RECIST 1.1.;
- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP w IIIB lub IV stopniu zaawansowania z rearanżacją ALK potwierdzoną za pomocą metody FISH z użyciem sond typu „break-apart” (zatwierdzonej przez FDA);
- udokumentowana kolejna progresja choroby;
- konieczność wcześniejszego przyjmowania 1 lub 2 schematów chemioterapii (w tym dwulekową chemioterapię, gdzie jednym z zastosowanych leków była pochodna platyny) oraz wcześniejsza co najmniej 21-dniowa terapia kryzotyningiem (dopuszczalna była więcej niż 1 terapia KRYZ);
- odpowiedni poziom funkcjonowania narządów i wyników testów laboratoryjnych;
- oczekiwana długość życia przynajmniej 12 tyg.;
- opanowane działania niepożądane wywołane stosowaniem poprzedniej terapii przeciwnowotworowej (do stopnia 1. lub mniej wg CTCAE).

Kryteria wykluczenia:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zastosowaną do otrzymania właściwej postaci leku zawierającego certynib;
- w wywiadzie ciężka nadwrażliwość na pemetreksed lub docetaksel lub inne leki zawierające w swoim składzie polisorbitat 80 (w zależności od przyjmowanej chemioterapii);
- wcześniejsza terapia innym inhibitorem ALK (poza kryzotyningiem);
- nowotworowe zapalenie opon mózgowych w wywiadzie;
- inny nowotwór złośliwy, który został rozpoznany i/lub wymagał leczenia w ciągu 3 ostatnich lat, za wyjątkiem całkowicie usuniętego raka podstawnokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka *in situ* dowolnego typu;
- klinicznie istotna choroba serca;
- zdarzenia sercowe w czasie ostatnich 6 miesięcy;
- zapalenie trzustki w wywiadzie;
- upośledzone funkcjonowanie przewodu pokarmowego;
- poważne operacje w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych, w tym istotne klinicznie popromienne zapalenie płuc w wywiadzie, inne o ciężkim nasileniu, ostre lub przewlekłe stany chorobowe;
- objawowe, neurologicznie przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, które uznano za niestabilne lub wymagające zwiększania dawki sterydów 2 tygodnie przed włączeniem do badania w celu kontroli choroby;
- ciąża lub karmienie piersią;
- wcześniejsze leczenie warfaryną sodu (Coumadin®) lub jakimkolwiek innym antykoagulantem pochodnym kumaryny;
- przyjmowanie niestabilnych lub zwiększających się dawek kortykosteroidów;
- leczenie jakimkolwiek antykonwulsantem indukującym enzymy, które nie mogło być przerwane przynajmniej 1 tydzień przed początkiem badania;
- radioterapia klatki piersiowej na płaty płucne w czasie 4 tygodni przed początkiem badania, radioterapia na inne części ciała (w tym żebra i kręgi piersiowe) w czasie 2 tygodni przed początkiem badania lub brak regeneracji ze stanu zdrowia związanego z toksycznością radioterapii lub jej efektami ubocznymi;
- przyjmowanie leczenia, które spełniało następujące kryteria i nie mogło być przerwane przynajmniej 1 tydzień przed początkiem badania i na czas jego trwania: silne środki hamujące lub indukujące Cytochrom P450 (CYP) 3A4/5, leki o niskim indeksie terapeutycznym pierwotnie metabolizowane przez CYP3A4/5 i/lub CYP2C9, leki o znanym ryzyku wydłużenia załamka QT lub indukowania *torsade de pointes*;
- kobiety w wieku rozrodczym, za wyjątkiem kobiet stosujących wysoce efektywne metody antykoncepcji podczas i przez 3 miesiące po zakończeniu terapii badaniem lekiem;
- aktywni seksualnie mężczyźni zobowiązani byli do stosowania prezerwatyw podczas stosunku w czasie i przez 3 miesiące po zakończeniu terapii certynibem i nie mogli w tym okresie zostać ojcami. Mężczyźni randomizowani do przyjmowania chemioterapii (DOC/PEM) nie mogli zostać ojcami przynajmniej w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku lub w czasie określonym w ulotce dołączonej do opakowania. Mężczyźni po wazektomii również zobowiązani byli do stosowania prezerwatyw w celu zapobieżenia transportu leku w płynie nasiennym.

ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017) [55, 41]			
Dane demograficzne			
Parametr		CER	Grupa kontrolna (DOC/PEM)
Liczba chorych		115	116
Mężczyźni, n (%)		47 (40,9)	55 (47,4)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	53,1 (11,96)	54,4 (11,61)
	Mediana (IQR)	54,0 (44,0; 63,0)	54,0 (47,0; 64,0)
	<65, n (%)	89 (77,4)	89 (76,7)
	≥65, n (%)	26 (22,6)	27 (23,3)
Rasa, n (%)	Kaukaska	81 (70,4)	68 (58,6)
	Azjatycka	30 (26,1)	38 (32,8)
	Inna	2 (1,7)	5 (4,3)
	Nieznana	2 (1,7)	5 (4,3)
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0	56 (48,7)	51 (44,0)
	1	50 (43,5)	60 (51,7)
	2	9 (7,8)	5 (4,3)
Palenie tytoniu	Obecnie	4 (3,5)	1 (0,9)
	Kiedyś	39 (33,9)	51 (44,0)
	Nigdy	71 (61,7)	61 (52,6)
	Brak informacji	1 (0,9)	3 (2,6)
Pierwotne umiejscowienie nowotworu w płucach, n (%)		115 (100,0)	116 (100,0)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIB	1 (0,9)	1 (0,9)
	IV	114 (99,1)	115 (99,1)
Typ histologiczny lub cytologiczny, n (%)	Gruczolakorak	111 (96,5)	113 (97,4)
	Rak płaskonabłonkowy	0 (0,0)	2 (1,7)

ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017) [55, 41]			
	Rak niezróżnicowany	3 (2,6)	1 (0,9)
	Inny	1 (0,9)	0 (0,0)
Czas od pierwotnej diagnozy do randomizacji, mediana (IQR) [miesiące]		19,4 (12,6; 28,8)	19,8 (14,4; 28,8)
Czas od ostatniego nawrotu lub progresji do randomizacji, mediana (IQR) [miesiące]		0,8 (0,5; 1,2)	0,8 (0,5; 1,3)
Czas od zakończenia ostatniej terapii kryzotynibem do rozpoczęcia terapii lekiem badanym, mediana (IQR) [miesiące]		0,7 (0,3; 2,1)	0,8 (0,3; 2,4)
Obciążenie chorobą (suma średnic ocenianych zmian) na początku badania, mediana (IQR) [mm]		42,5 (26,5; 68,0)	42,0 (28,0; 63,0)
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Nadnercze	12 (10,4)	10 (8,6)
	Kości	62 (53,9)	59 (50,9)
	Mózg	65 (56,5)	69 (59,5)
	Nerki	2 (1,7)	5 (4,3)
	Wątroba	44 (38,3)	38 (32,8)
	Płuca	115 (100,0)	115 (99,1)
	Opłucna	40 (34,8)	41 (35,3)
	Tkanki miękkie	5 (4,3)	0 (0,0)
	Węzły chłonne	59 (51,3)	62 (53,4)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem, n (%)		115 (100,0)	116 (100,0)
Leczenie kryzotynibem jako ostatnia terapia, n (%)		94 (81,7)	95 (81,9)
Wcześniejsza chemioterapia zaawansowanej choroby, n (%)	1 linia	101 (87,8)	102 (87,9)
	2 linie	13 (11,3)	14 (12,1)
Leczenie chemioterapią w czasie badania, n (%)	Docetaksel	nd	73 (62,9)
	Pemetreksed	nd	40 (34,5)

ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017) [55, 41]			
Zabieg chirurgiczny w wywiadzie, n (%)	35 (30,4)	33 (28,4)	
Radioterapia w wywiadzie, n (%)	61 (53,0)	67 (57,8)	
Leki przeciwnowotworowe stosowane uprzednio, n (%)	Bewacyzumab	12 (10,4)	19 (16,4)
	Karboplatyna	48 (41,7)	50 (43,1)
	Cisplatyna	76 (66,1)	71 (61,2)
	Kryzotyrib	115 (100,0)	116 (100,0)
	Docetaksel	4 (3,5)	5 (4,3)
	Erlotyrib	0 (0,0)	3 (2,6)
	Etopozyd	2 (1,7)	1 (0,9)
	Gefityrib	1 (0,9)	1 (0,9)
	Gemcytabina	16 (13,9)	23 (19,8)
	Lek badany	2 (1,7)	1 (0,9)
	Irynotekan	0 (0,0)	1 (0,9)
	Paklitaksel	13 (11,3)	20 (17,2)
	Pemetreksed	82 (71,3)	81 (69,8)
Winorelbina	11 (9,6)	8 (6,9)	
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: CER podawany doustnie na czczo w dawce 750 mg dziennie w 21-dniowych cyklach do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia.</p> <p>Interwencja kontrolna: PEM i.v. w dawce 500 mg/m² lub DOC i.v. w dawce 75 mg/m² co 21 dni do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia. Badacze wybierali między PEM a DOC. Chorzy, którzy przerwali leczenie ze względu na wystąpienie progresji mieli możliwość podjęcia terapii CER.</p> <p>Chorzy, u których w trakcie przyjmowania CER lub CHEM wystąpiła progresja mieli możliwość kontynuowania danej terapii, jeśli istniały przesłanki, że może to być dla nich korzystne.</p> <p>Redukcja dawki była dopuszczalna trzykrotnie, natomiast nie przewidywano zwiększania dawki.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe oceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> * czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję – pierwszorzędowy punkt końcowy; * czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza; * czas przeżycia całkowitego (OS); * jakość życia; * odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję; 			

ASCEND-5 (Shaw 2017, EMA 2017) [55, 41]

- * odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza;
- * pierwsza terapia przeciwnowotworowa po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania klinicznego;
- * profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieoceniane w analizie:

- * czas do pogorszenia stanu sprawności wg WHO;
- * publikacja *EMA 2017*: PFS i OS (percentyle), powody ocenzuowania chorych w analizie PFS, analiza PFS na wykresie *typu forest plot* (figura 6);
- * publikacja *EMA 2017*: działania niepożądane dla CER (tabela 25) - analiza z 4 badań klinicznych łącznie;
- * publikacja *EMA 2017*: szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń wymagających dostosowania dawki leku, zdarzeń wymagających podania dodatkowej terapii – przedstawiono w raporcie dane ogółem, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania przedstawionych opisowo (w tym zmian parametrów elektrokardiograficznych), zmian parametrów laboratoryjnych, profilu bezpieczeństwa w specjalnych podgrupach i danych dla chorych z fazy przedłużonej (po przejściu krzyżowym).

7.6.2. ASCEND-1

ASCEND-1 (Kim 2016, Shaw 2014, EMA 2015, Felip 2016, Kim 2014, Shaw 2014a, Tan 2014, Felip 2014, Shaw 2014b) [42, 44, 43, 35, 48, 83, 54, 52, 53, 56]
METODYKA
<p>Badanie I fazy, eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte (o ile było to możliwe, analizie poddano wyłącznie chorych leczonych dawką 750 mg/dobę oraz chorych najbardziej odpowiadających populacji docelowej)</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Shaw 2014 nie podano szczegółowych danych na temat utraty chorych jednak przedstawiono, że w chwili odcięcia danych 02.08.2013 utracono 8 (6,2%) chorych ze 130 chorych w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych; Kim 2016, Felip 2014: w chwili odcięcia danych (14.04.2014) utracono 111 (68,1%) chorych ze 163 chorych leczonych wcześniej kryzotyribem, 17 (43,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (2,5%) z powodu zgonu, 74 (45,4%) z powodu progresji choroby, 15 (9,2%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 (0,6) chorego utracono z okresu obserwacji, ogółem utracono 147 (57,6%) chorych z 255 chorych biorących udział w badaniu; Tan 2014: w chwili odcięcia danych (31.10.2016) utracono 84 (53,8%) chorych ze 156 chorych rasy białej, 52 (33,3%) z powodu progresji choroby, 20 (12,8%) chorych w wyniku wstąpienia zdarzeń niepożądanych 8 (5,1%) w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,6%) z powodu zgonu;</p> <p>NICE: 7/8;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 20 (Korea, USA, Hiszpania, Singapur, Niemcy, Belgia, Włochy, Australia, Kanada, Anglia, Holandia);</p> <p>Okres obserwacji: Shaw 2014: data odcięcia danych 02.08.2013, mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych leczonych dawkę ≥ 400 mg wynosiła 9,5 mies. (0,3; 24,4);</p> <p><u>Chorzy leczeni dawką 750 mg:</u></p> <p>Kim 2016, Felip 2014: data odcięcia danych 14.04.2014, mediana (rozstęp ćwiartkowy) okresu obserwacji dla wszystkich chorych na NDRP wynosiła 11,1 mies. (6,7; 15,2); mediana (zakres) okresu obserwacji w grupie NDRP z rearanżacją ALK, wcześniej leczonych kryzotyribem wynosiła 10,2 mies. (0,1; 24,1); Felip 2016: data odcięcia danych 14.04.2014, mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych z przerzutami do mózgu leczonych wcześniej kryzotyribem wynosiła 9,8 mies. (0,1; 22,2); Kim 2014: data odcięcia danych: 10.2013, mediana okresu obserwacji dla wszystkich chorych na NDRP wynosiła 7 mies.; Tan 2014: mediana okresu obserwacji wszystkich chorych na NDRP wynosiła 4,5 mies.</p> <p>Analiza statystyczna: opisowa; poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ (dla punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy nowotwór złośliwy z mutacją w genie ALK postępujący mimo standardowego leczenia (w tym chemioterapii lub inhibitora ALK) lub dla którego nie istnieje leczenie standardowe (dopuszczalne były nowotwory inne niż NDRP); ⊗ rearanżacja ALK potwierdzona w co najmniej 15% komórek nowotworowych za pomocą metody (fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ) FISH z wykorzystaniem sond typu „break-apart”; ⊗ ≥ 18 lat; ⊗ stan sprawności w skali ECOG ≤ 2; ⊗ odpowiednia czynność narządów; ⊗ przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni; ⊗ dopuszczalna obecność nieobjawowych leczonych i nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; ⊗ dopuszczalne stosowanie terapii co najmniej jednym inhibitorem ALK;

ASCEND-1

(Kim 2016, Shaw 2014, EMA 2015, Felip 2016, Kim 2014, Shaw 2014a, Tan 2014, Felip 2014, Shaw 2014b)
[42, 44, 43, 35, 48, 83, 54, 52, 53, 56]

- ⊛ obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany chorobowej wg kryteriów RECIST 1.0;
- ⊛ całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, hemoglobina ≥ 9 g/dl (≥ 90 g/l), liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (wyjątek: chorzy z zespołem Gilberta, dla których, dopuszczalne stężenie bilirubiny $\leq 3,0 \times$ GGN a bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ GGN), AspAT, ALAT $\leq 2,5 \times$ GGN (wyjątek: chorzy z przerzutami do wątroby, dla których dopuszczalna aktywność AspAT i ALAT $\leq 5 \times$ GGN), klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min ($\geq 0,835$ ml/s) (obliczony wg wzoru Cockcrofta-Gaulta), aktywność amylazy oraz lipazy w osoczu \leq GGN (chorych z aktywnością amylazy lub, lipazy $>$ GGN dopuszczano do badania przy braku dowodów na chorobę trzustki), glukoza na czczo ≤ 200 mg/dl ($\leq 11,1$ mmol/l);
- ⊛ brak wcześniejszego leczenia certynibem.

Kryteria wykluczenia:

- ⊛ leczenie chemioterapią, terapią biologiczną lub innymi lekami w fazie badań klinicznych 1-4 tygodni przed rozpoczęciem badania klinicznego oraz w jego trakcie (w zależności od okresu półtrwania stosowanej substancji: < 2 tyg. w przypadku stosowania substancji o okresie półtrwania ≤ 3 dni, < 4 tyg. w przypadku stosowania substancji o przedłużonym okresie półtrwania);
- ⊛ utrzymujące się nudności, wymioty, biegunka ≥ 2 stopnia wg kryteriów CTCAE;
- ⊛ upośledzenie czynności przewodu pokarmowego lub choroba układu pokarmowego znacząco wpływające na wchłanianie certynibu (np.: choroby wrzodowe, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego);
- ⊛ przebyte zapalenie trzustki bądź podwyższona aktywność amylazy lub lipazy w wywiadzie w spowodowany chorobą trzustki;
- ⊛ ostra lub przewlekła choroba wątroby, aktywna postać zapalenia wątroby w tym WZW typu A, B lub C (test na obecność WZW nie był wymagany);
- ⊛ zakażenie wirusem HIV (*human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności);
- ⊛ istotna klinicznie choroba serca, w tym zastoinowa niewydolność serca (III lub IV klasy NYHA), arytmia lub zaburzenia przewodnictwa wymagające leczenia, kardiomiopatia, klinicznie niekontrolowane nadciśnienie skurczowe > 140 mmHg i rozkurczowe > 90 mmHg);
- ⊛ inna choroba współistniejąca, niekontrolowana lub o ciężkim nasileniu, która mogłaby wpłynąć na bezpieczeństwo chorego bądź na zgodność z protokołem;
- ⊛ trwająca od ostatniego leczenia przeciwnowotworowego lub radioterapii toksyczność > 1 stopnia wg skali CTCAE (wyłączając neurotoksyczność, łysienie, ototoksyczność, limfopenię) lub niepełny powrót do zdrowia po uprzedniej operacji, chyba że sponsor i główny badacz wyrazili zgodę na uczestnictwo chorego i zostało to udokumentowane;
- ⊛ radioterapia na dużej powierzchni ciała < 2 tyg. (w tym radioterapia całego mózgowia), na małej powierzchni ciała < 1 tyg. (w tym radioterapia stereotaktycznej OUN przed rozpoczęciem badania);
- ⊛ poważny zabieg chirurgiczny < 2 tyg. przed rozpoczęciem badania;
- ⊛ niemożność przerwania kuracji silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4/5 ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem badania oraz na czas trwania badania;
- ⊛ niemożność przerwania kuracji lekami metabolizowanymi głównie przez CYP3A4/5, które mają wąski indeks terapeutyczny ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem badania oraz na czas trwania badania;
- ⊛ niemożność przerwania kuracji warfaryną i fenytoniną (CYP2C9) ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem badania oraz na czas trwania badania;
- ⊛ stosowanie leków wydłużających odstępn QT lub indukujących wielokształtny częstoskurcz komorowy;
- ⊛ leki przeciwzakrzepowe: niemożność przerwania terapii pochodnymi kumaryny ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem badania oraz na czas trwania badania (maksymalna dozwolona dawka wynosiła 2 mg), heparyny drobnocząsteczkowe były dozwolone;
- ⊛ stosowanie w czasie kwalifikacji leków w fazie badań klinicznych, radioterapii lub chemioterapii;
- ⊛ ciąża lub karmienie piersią, gdzie ciąża została zdefiniowana jako stan po zapłodnieniu i do zakończenia ciąży potwierdzony badaniem poziomu hCG;
- ⊛ kobiety w wieku rozrodczym oraz aktywni seksualnie mężczyźni, o ile nie stosowali skutecznych środków antykoncepcyjnych w trakcie trwania badania i przez 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku;
- ⊛ zażywanie nielegalnych leków;
- ⊛ inny nowotwór złośliwy przebyty bądź obecnie występujący (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ, nieczerniakowy rak skóry lub inne wyleczone nowotwory złośliwe, który nie wystąpiły (ani nie nastąpił ich nawrót) lub nie były leczone w ciągu ostatnich 3 lat);
- ⊛ objawowe, przerzuty do OUN, neurologicznie niestabilne lub wymagające zwiększania dawki sterydów w celu kontroli choroby.

Dane demograficzne

Chorzy leczeni CER (faza zwiększania dawki oraz faza przedłużona) ogółem oraz wcześniej leczeni KRYZ

ASCEND-1			
(Kim 2016, Shaw 2014, EMA 2015, Felip 2016, Kim 2014, Shaw 2014a, Tan 2014, Felip 2014, Shaw 2014b)			
[42, 44, 43, 35, 48, 83, 54, 52, 53, 56]			
(Kim 2016, EMA 2015, Felip 2014, Shaw 2014)*			
Parametr	Shaw 2014*	Kim 2016, Felip 2014 (leczeni KRYZ)	Kim 2016, Felip 2014 (wszyscy chorzy)
Liczba chorych	130	163**	83
Mężczyźni, n (%)	52 (40,0)	75 (46,0)	39 (47,0)
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	53 (22; 80)	55 (22; 80,0)
	< 65 r.ż., n (%)	b/d	66 (79,5)
	≥ 65. r.ż., n (%)	b/d	17 (20,5)
Rasa, n (%)	Biała	97 (74,6)	48 (57,8)
	Czarna	b/d	0 (0,0)
	Azjatycka	29 (22,3)	35 (37,6)
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki	b/d	0 (0,0)
	Inna	4 (3,1)	0 (0,0)
Pochodzenie, n (%)	Latynoskie	b/d	10 (12,0)
	Chiny	b/d	5 (6,0)
	Indie środkowe	b/d	3 (3,6)
	Mieszane pochodzenie	b/d	0 (0,0)
	Inne	b/d	65 (78,3)
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²], średnia (SDe)	b/d	25,1 (4,58)/N=162	23,6 (3,90)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	25 (19,2)	25 (30,1)
	1	89 (68,5)	51 (61,4)
	2	15 (11,5)	7 (8,4)
	3	1 (0,8)	0 (0,0)
Rozpoznanie, n (%)	NDRP z rearanzacją ALK	122 (93,8)	83 (100)
	Gruźlakorak odbytu	1 (0,8)	b/d
	Rak piersi	4 (3,1)	b/d
	Mięsak prążkowanokomórkowy, typ pęcherzykowy	1 (0,8)	b/d
	Zapalny guz miofibroblastyczny	1 (0,8)	b/d
	Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	1 (0,8)	b/d
	Inne	8 (6,2)	11 (6,7)
Typ histologiczny raka płuca, n (%)	Gruźlakorak	b/d	76 (91,6)
	Inny	b/d	7 (8,4)
Lokalizacja	Mózg	64 (49,2)	26 (31,3)

ASCEND-1				
(Kim 2016, Shaw 2014, EMA 2015, Felip 2016, Kim 2014, Shaw 2014a, Tan 2014, Felip 2014, Shaw 2014b)				
[42, 44, 43, 35, 48, 83, 54, 52, 53, 56]				
przerzutów, n (%)	Płuca	101 (77,7)	111 (68,1)	62 (74,7)
	Wątroba	51 (39,2)	68 (41,7)	30 (36,1)
	Kości	49 (37,7)	69 (42,3)	26 (31,3)
	Piersiowe węzły chłonne	73 (56,2)	b/d	b/d
	Opony mózgowie	1 (0,8)	b/d	b/d
Zajęcie klatki piersiowej, n (%)	Płuca lub opłucna/wysięk opłucnowy lub węzły chłonne klatki piersiowej	b/d	155 (95,1)	82 (98,8)
	Płuca	b/d	126 (77,3)	79 (95,2)
	Opłucna/wysięk opłucnowy	b/d	64 (39,3)	34 (41,0)
	Węzły chłonne klatki piersiowej	b/d	102 (62,6)	53 (63,9)
Liczba mierzalnych zmian chorobowych, n (%)	1	b/d	41 (25,2)	20 (24,1)
	2	b/d	34 (20,9)	22 (26,5)
	3	b/d	30 (18,4)	12 (14,5)
	4	b/d	25 (15,3)	12 (14,5)
	5	b/d	13 (8,0)	6 (7,2)
	6 i więcej	b/d	20 (12,3)	11 (13,3)
Obciążenie chorobą (SLD, ang. <i>sum of longest diameters</i> – suma najdłuższych średnic) [cm], średnia (SDe)		b/d	9,2 (6,80)	8,7 (6,10)
Certynib w dawce 750 mg, n (%)		81 (62,3)	163 (100,0)	83 (100)
Czas od rozpoznania do otrzymania pierwszej dawki certynibu, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [miesiące]		b/d	21,2 (13,6; 33,6)	8,1 (3,6; 20,2)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem, n (%)		50 (38,5)	163 (100)	0 (0,0)
Progresja choroby podczas terapii kryzotynibem (do 2 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki), n (%)		b/d	149 (91,4)	0 (0,0)
Palenie tytoniu w wywiadzie, n (%)	Nigdy	81 (62,3)	109 (66,9)	44 (53,0)
	W przeszłości	44 (33,8)	49 (30,1)	38 (45,8)
	Obecnie	5 (3,8)	5 (3,1)	1 (1,2)
Liczba wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych, n (%)	0	b/d	0 (0,0)	16 (19,3)
	1	b/d	26 (16,0)	38 (45,8)
	2	b/d	45 (27,6)	16 (19,3)
	3	b/d	35 (21,5)	7 (8,4)
	≥4	b/d	57 (35,0)	6 (7,2)
Podgrupa chorych z przerzutami do mózgu (na podstawie publikacji Kim 2016, Shaw2014b) oraz chorych rasy białej (na podstawie publikacji Tan 2014)				
Parametr		Przerzuty do mózgu	Przerzuty do mózgu (analiza retrospektywna)	Rasa biała
Liczba chorych		98	75	156

ASCEND-1 (Kim 2016, Shaw 2014, EMA 2015, Felip 2016, Kim 2014, Shaw 2014a, Tan 2014, Felip 2014, Shaw 2014b) [42, 44, 43, 35, 48, 83, 54, 52, 53, 56]				
Wiek, mediana (zakres) [lata]		51 (24; 80)	b/d	52,0 (22,0; 80,0)
Mężczyźni, n (%)		41 (41,8)	b/d	72 (46,2)
Rasa, n (%)	Biała	60 (61,2)	b/d	b/d
	Azjatycka	35 (35,7)	b/d	b/d
	Czarna	1 (1,0)	b/d	b/d
	Inna	2 (2,0)	b/d	b/d
Palenie tytoniu w wywiadzie, n (%)	Nigdy	65 (66,3)	b/d	96 (61,5)
	W przeszłości	32 (32,7)	b/d	54 (34,6)
	Obecnie	1 (1)	b/d	6 (3,8)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	16 (16,3)	b/d	35 (22,4)
	1	68 (69,4)	b/d	103 (66,0)
	2	13 (13,3)	b/d	18 (11,5)
	3	1 (1,0)	b/d	0 (0,0)
Rozpoznanie, n (%)	Gruzołakorak	92 (93,9)	b/d	145 (92,9)
	Rak kolczystokomórkowy skóry	b/d	b/d	2 (1,3)
	Inne	6 (6,1)	b/d	8 (5,1)
	Nieznane	b/d	b/d	1 (0,6)
Lokalizacja przerzutów poza czaszką, n (%)	Płuca	66 (67,3)	b/d	b/d
	Węzły chłonne	93 (94,9)	b/d	b/d
	Kości	46 (46,9)***	b/d	b/d
	Wątroba	43 (43,9)	b/d	b/d
Liczba wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych, n (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,1)
	1	11 (11,2)	10 (13,3)	44 (28,2)
	2	28 (28,6)	b/d	36 (23,1)
	≥2	70 (71,4)	65 (86,7)	74 (47,4)
	3	17 (17,3)	b/d	27 (17,3)
	>3	42 (42,9)	b/d	38 (24,4)
Przebyta radioterapia mózgu, n (%)		68 (69,4)	52 (69,3)	b/d
Czas od ostatniej radioterapii do rozpoczęcia leczenia certynibem, n (%)	<3 mies.	b/d	15/52 (28,8)	b/d
	3-6 mies.	b/d	7/52 (13,5)	b/d
	>6 mies.	b/d	30/52 (57,7)	b/d
Czas od radioterapii mózgu do 1. dawki certynibu, mediana (zakres) [miesiące]		6,5 (0; 38)	6,5 (03; 37,8)	b/d
Przerzuty do mózgu w badaniu RM mózgu przed rozpoczęciem leczenia, n (%)		59 (60,2)	b/d	b/d

ASCEND-1 <i>(Kim 2016, Shaw 2014, EMA 2015, Felip 2016, Kim 2014, Shaw 2014a, Tan 2014, Felip 2014, Shaw 2014b)</i> [42, 44, 43, 35, 48, 83, 54, 52, 53, 56]				
Rodzaj zmian według zaślepionej niezależnej komisji w badaniu RM, n (%) / N	Tylko mierzalne	3 (5,1)/59	3 (4,0)	b/d
	Tylko niemierzalne	35 (59,3)/59	47 (62,7)	b/d
	Mierzalne i niemierzalne	21 (35,6)/59	25 (33,3)	b/d
Mierzalne zmiany w mózgu na początku leczenia według zaślepionej niezależnej komisji w badaniu RM, n (%)		24 (24,5)	b/d	b/d
Liczba mierzalnych zmian w mózgu na początku leczenia, n (%) / N	1	12 (50,0)/24	b/d	b/d
	2	5 (20,8)/24	b/d	b/d
	≥ 3	7 (29,2)/24	b/d	b/d
Obciążenie chorobą w obszarze mózgu w ocenie zaślepionej niezależnej komisji (SLD) [mm], średnia (SDe)		36,5 (27,6)	b/d	b/d
Czas od rozpoznania do otrzymania pierwszej dawki certynibu, mediana (zakres) [miesiące]		24,2 (3; 174)	b/d	17,9 (1,0; 174,2)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem, n (%)		98 (100,0)	75 (100,0)	108 (69,2)
Stopień złośliwości histologicznej, n (%)	Wysoko zróżnicowany	b/d	b/d	5 (3,2)
	Umiarkowanie zróżnicowany	b/d	b/d	17 (10,9)
	Słabo zróżnicowany	b/d	b/d	59 (37,8)
	Niezróżnicowany	b/d	b/d	4 (2,6)
	Nieznany	b/d	b/d	71 (45,5)
INTERWENCJA				
<p>Badanie składało się z dwóch faz: faza zwiększania dawki oraz faza przedłużona, w której wszyscy chorzy przyjmowali certynib w maksymalnej dawce ustalonej w poprzedniej fazie. W fazie zwiększania dawki chorzy przyjmowali pojedynczą dawkę certynibu, po której następowała 3-dniowa ocena farmakokinetyczna. Następnie chorzy kontynuowali leczenie certynibem w przepisanej dawce.</p> <p>Interwencja badana⁴⁶:</p> <p><i>Felip 2014, Kim 2016:</i> mediana czasu leczenia (zakres) dla chorych na NDRP leczonych w dawce 750 mg (n=246) wynosiła 38,6 tyg. (0,4; 105,9); mediana czasu leczenia (zakres) dla chorych z przerzutami do mózgu przed rozpoczęciem badania (n=124) wynosiła 36,4 tyg. (0,4; 96,7) oraz dla chorych analizowanych w ramach analizy retrospektywnej 42,1 (0,4; 95,1); <i>Shaw 2014b:</i> mediana czasu leczenia dla chorych posiadających wynik RM mózgu przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 41 tyg.; <i>Tan 2014:</i> mediana czasu leczenia (zakres) dla chorych rasy białej wynosiła 25,3 tyg. (0,4; 82,3).</p> <p>Faza zwiększania dawki: certynib raz dziennie doustnie na czczo w dawce 750 mg w cyklach 21-dniowych. Początkowa dzienna dawka, przyjęta na podstawie przedklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa, wynosiła 50 mg.</p> <p>Faza przedłużona: certynib raz dziennie doustnie na czczo w dawce 750 mg w cyklach 21-dniowych. Modyfikacja dawki była możliwa w przypadku wystąpienia toksyczności ograniczającej zastosowanie dawki planowanej.</p> <p>Dozwolona była 3-krotna redukcja dawki (150 mg/ na dobę, w dzień redukcji), po której następowało przerwanie leczenia. Ponowne zwiększanie dawki pod przerwaniem leczenia było niedozwolone.</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby (chyba że zaobserwowano określone korzyści</p>				

⁴⁶ W badaniu chorzy mogli stosować CER także w innych dawkach niż 750 mg. Większość chorych otrzymała jednak dawkę 750 mg. U żadnego chorego nie podawano dawki 450 mg (pozostałe stosowane dawki wynosiły 50-300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 i 700 mg).

ASCEND-1

(Kim 2016, Shaw 2014, EMA 2015, Felip 2016, Kim 2014, Shaw 2014a, Tan 2014, Felip 2014, Shaw 2014b)
 [42, 44, 43, 35, 48, 83, 54, 52, 53, 56]

zdrowotne, początkowo leczenie po progresji było dozwolone tylko w przypadku wystąpienia progresji w obrębie OUN, jednak protokół został zmieniony 16.01.2013 – *Kim 2016*), nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody uczestnika badania bądź decyzji badacza.

Leczenie towarzyszące: towarzyszące leczenie przeciwnowotworowe (w tym radioterapia i zabieg operacyjny) było zabronione, z wyjątkiem chorych odnoszących kliniczne korzyści. Zabronione było także leczenie substratami CYP3A4/5, CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym, silnymi inhibitorami i induktorami CYP3A4/5, lekami wydłużającymi odstępek QT lub indukującymi wielokształtny częstoskurcz komórkowy a także innymi lekami w fazie badań klinicznych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe oceniane w analizie:

- ⊗ przeżycia całkowite;
- ⊗ przeżyci wolne od progresji choroby;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieoceniane w analizie:

- ⊗ punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki;
- ⊗ punkty końcowe dla populacji niespełniającej kryteriów włączenia do analizy;
- ⊗ zmiana wielkości guza;
- ⊗ dane zbiorcze z *EMA 2015* dotyczące bezpieczeństwa oraz dane dotyczące bezpieczeństwa wyłącznie dla grupy azjatyckiej.

7.6.3. ASCEND-2

ASCEND-2 <i>(Hida 2017, Crino 2016, Felip 2016, Crino 2015, EMA 2015, Mok 2015, Park 2015)</i> [39, 40, 42, 43, 46, 50, 51]
METODYKA
<p>Badanie II fazy, eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ze 140 chorych utracono 89 (63,6%), 10 (7,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,6%) z powodu zgonu, 56 (40,0%) z powodu progresji choroby, 17 (12,1%) z powodu decyzji lekarza lub chorego, 1 (0,7%) chory został utracony z okresu obserwacji;</p> <p>NICE: 7/8;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 51;</p> <p>Okres obserwacji: data odcięcia danych dla analizy pierwotnej: 26.02.2014, data odcięcia danych dla analizy pierwotnej: 13.08.2014; mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych wynosiła 11,3 mies. (0,1; 18,9), mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych z przerzutami do mózgu wynosiła 11,2 mies. (0,2; 18,9);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy ALK+ NDRP, którą potwierdzono za pomocą metody FISH; ⊗ stan sprawności WHO ≤ 2; ⊗ mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1; ⊗ wcześniejsze leczenie z przynajmniej jednym schematem leczenia opartym na pochodnych platyny oraz wcześniejsza terapia kryzotynibem; ⊗ terapia kryzotynibem jako ostatnia terapia przeciwnowotworowa przed włączeniem do badania; ⊗ progresja choroby podczas terapii kryzotynibem bądź do 30 dni po zastosowaniu ostatniej dawki. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zastosowaną do otrzymania właściwej postaci leku zawierającego certynib; ⊗ nowotworowe zapalenie opon mózgowych; ⊗ inny nowotwór złośliwy obecnie lub wywiadzie występujący, który został rozpoznany i/lub wymagał leczenia w czasie 3 ostatnich lat (wyjątek stanowią: całkowita resekcja podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego raka skóry oraz całkowita resekcja innego raka <i>in situ</i>); ⊗ istotna klinicznie, niekontrolowana choroba serca; ⊗ radioterapia klatki piersiowej (obszar płuca) ≤ 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia lub niepełne ustąpienie objawów związanych z toksycznością radioterapii, ⊗ radioterapia w obrębie mózgu < 2 tyg.; ⊗ poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania (2 tygodnie w przypadku resekcji przerzutów do mózgu) lub niepełne ustąpienie działań niepożądanych związanych z przeprowadzeniem zabiegu; ⊗ w wywiadzie: śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych, istotne klinicznie popromienne zapalenie pęcherzyków płucnych; ⊗ wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK innym niż kryzotynib; ⊗ toksyczność związana z terapią kryzotynibem > 2 stopnia wg skali CTCAE; ⊗ występowanie objawowych lub neurologicznie niestabilnych przerzutów do mózgu < 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.

ASCEND-2 (Hida 2017, Crino 2016, Felip 2016, Crino 2015, EMA 2015, Mok 2015, Park 2015) [39, 40, 42, 43, 46, 50, 51]		
Dane demograficzne		
Parametr		CER
Liczba chorych		140
Mężczyźni, n (%)		70 (50,0)
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	51 (29; 80)
	< 65 r.ż., n (%)	122 (87,1)
	≥ 65. r.ż., n (%)	18 (12,9)
Rasa, n (%)	Biała	84 (60,0)
	Azjatycka	53 (37,9)
	Inna	3 (2,1)
Stan sprawności w skali WHO/ECOG, n (%)	0	42 (30,0)
	1	78 (55,7)
	2	20 (14,3)
Typ histologiczny raka płuca, n (%)	Gruczolakorak	129 (92,1)
	Rak płaskonabłonkowy	3 (2,1)
	Gruczolakorak śluzowy	2 (1,4)
	Rak gruczolowo-płaskonabłonkowy	1 (0,7)
	Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy	1 (0,7)
	Rak surowiczny	1 (0,7)
	Rak niezróżnicowany	1 (0,7)
	Inny	2 (1,4)
IV stopień zaawansowania w chwili włączenia do badania, n (%)		140 (100)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Mózg	100 (71,4)
	Płuca	47 (33,6)
	Wątroba	52 (37,1)
	Kości	81 (57,9)
Przebyta radioterapia mózgu, n (%)	Nie	28/100 (28,0)
	Tak	72/100 (72,0)
Czas od radioterapii mózgu do 1. dawki certynibu [miesiące]	Mediana (zakres)	6,2 (0,5; 54,0)
	≤ 3, n (%)	21/72 (29,2)
	> 3, n (%)	51/72 (70,8)
Zajęcie klatki piersiowej, n (%)	Płuca lub opłucna/wysiłek opłucnowy lub węzły chłonne klatki piersiowej	129 (92,1)
	Płuca	115 (82,1)
	Opłucna/wysiłek opłucnowy	60 (42,9)
	Węzły chłonne klatki piersiowej	59 (42,1)
Liczba mierzalnych	1	60 (42,9)

ASCEND-2 (Hida 2017, Crino 2016, Felip 2016, Crino 2015, EMA 2015, Mok 2015, Park 2015) [39, 40, 42, 43, 46, 50, 51]		
zmian na początku badania, n (%)	2	38 (27,1)
	3	18 (12,9)
	4	13 (9,3)
	5	11 (7,9)
	6	b/d
Liczba mierzalnych zmian na początku badania w ocenie zaślepionej niezależnej komisji, n (%)	0	26 (18,6)
	1	37 (26,4)
	≥ 2	75 (53,6)
	Brak danych	2 (1,4)
Obciążenie chorobą (suma średnic), średnia (SDe) [cm]		6,7 (6,21)
Liczba wcześniejszych terapii (chemioterapie/terapia celowana), n (%)	2	61 (43,6)
	3	48 (34,3)
	> 3	31 (22,1)
Czas od ostatniej progresji/nawrotu choroby, mediana (miesiące) [zakres]		1,2 (02;15,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: certynib raz dziennie w dawce 750 mg w 28-dniowych cyklach.</p> <p>Mediana (zakres) czasu leczenia dla wszystkich chorych wynosiła 8,8 miesiąca (0,1; 19,4), mediana (zakres) czasu leczenia dla chorych z przerzutami do mózgu przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 8,6 miesiąca (0,1; 19,4).</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby udokumentowanej radiologicznie (RECIST 1.1.), nieakceptowalnej toksyczności lub w przypadku wycofania zgody przez chorego na uczestnictwo w badaniu. Leczenie po progresji było dozwolone dopóki chorych odnosił korzyści klinicznie z leczenia.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe oceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieoceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane zbiorcze z EMA 2015 dotyczące bezpieczeństwa oraz dane dotyczące bezpieczeństwa wyłącznie dla grupy azjatyckiej. 		

7.6.4. Cadranel 2018

Cadranel 2018 [37]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (leczenie w ramach programu „compassionate use” umożliwiającego wczesny dostęp do nowych terapii dzięki przyznaniu tymczasowego pozwolenia na stosowanie leku, tj. TAU, ang. <i>Temporary Authorisation for Use</i>⁴⁷)</p> <p>Przydział chorych do grupy: do analizy zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych w ramach programu TAU od 12 marca 2013 do 5 sierpnia 2015;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 193 chorych, którzy otrzymali leczenie⁴⁸ 117 chorych przerwało leczenie (60,6%), 68 chorych (35,2%) z powodu progresji choroby, 19 chorych (9,8%) z powodu zgonu, 13 chorych (6,7%) z nieznanego przyczyny, 10 chorych (5,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 7 (3,6%) z powodu decyzji chorego;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 106 (Francja);</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu leczenia wynosiła 3,9 mies. (zakres: 0,4; 23,0) (dla N=182) oraz 5,5 mies. (zakres: 0,4; 23,0) dla chorych, których obserwowano co najmniej 12 mies. (N=71). Chorzy nie byli obserwowani po zakończeniu leczenia certynibem. Leczenie w ramach programu trwało od 12 marca 2013 do 5 sierpnia 2015 (dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano od 24 stycznia 2014 do 7 października 2015);</p> <p>Analiza statystyczna: analiza opisowa;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaawansowany niedrobnokomórkowy ALK-dodatni (lub ROS1)⁴⁹ rak płuca lub inny nowotwór ALK-dodatni; ⊗ rearanżacja ALK potwierdzona za pomocą metody FISH i/lub IHC (ang. <i>immunohistochemistry</i> – badanie immunohistochemiczne); ⊗ brak możliwości włączenia do trwających we Francji badań <i>ASCEND-4</i> i <i>ASCEND-5</i>. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	CER	
Liczba chorych	214	
Mężczyźni, n (%)	103 (48,1)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]/N	58,5 (19,0; 89,9)/211	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%) /N	0-1	145 (70,7)/205
	≥2	60 (29,3)/205
Typ histologiczny raka płuca, n (%) /N	Gruczolakorak	199 (96,1)/207
	Rak niezróżnicowany	2 (1,0)/207

⁴⁷ TAU przyznawane jest na podstawie pozytywnej oceny korzyści do ryzyka przez francuską agencję ds. leków i bezpieczeństwa produktów leczniczych

⁴⁸ do programu przyjęto 242 chorych, jednak ostatecznie oceniano 214 chorych, a tylko 193 chorych rozpoczęło leczenie,

⁴⁹ u 228 (94,2%) chorych z 242 występował ALK+ NDRP

Cadranel 2018 [37]		
	Inny	6 (2,9)/207
Liczba przerzutów, n (%) / N	0-2	117 (66,1)/177
	≥3	60 (33,9)/177
Lokalizacja przerzutów, n (%) / N	Mózg	105 (50,0)/210
Metoda oceny rearanżacji ALK, n (%) / N	tylko FISH	107 (52,7)/203
	tylko IHC	19 (9,4)/203
	FISH i IHC	74 (36,5)/203
	Inna	3 (1,5)/203
Czas od rozpoznania do momentu włączenia do badania, mediana (zakres) [miesiące] / N		23,2 (1,7; 192,8)/206
Liczba wcześniejszych terapii (w tym leczenie kryzotynibem), n (%) / N	1 (tylko kryzotynib)	15 (7,0)/213
	2	97 (45,5)/213
	>2	101 (47,4)/213
Liczba wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych (w tym leczenie kryzotynibem), mediana (zakres) / N		2 (b/d)/213
Linia leczenia, w której był stosowany kryzotynib, n (%) / N*	1	27 (12,7)/213
	2	130 (61,0)/213
	3	35 (16,4)/213
	≥4	37 (17,4)/213
Kryzotynib stosowany w ostatniej linii leczenia, n (%) / N*		156 (73,2)/213
Czas leczenia kryzotynibem, mediana (zakres) [miesiące] / N		9,1 (0,1; 52,0)/208
Powód przerwania leczenia kryzotynibem, n (%) / N*	Progresja choroby	203 (91,4)/222
	Toksyczność	16 (7,2)/222
	Inna	3 (1,4)/222
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: certynib raz dziennie doustnie w dawce 750 mg.</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody uczestnika badania bądź decyzji badacza. Kontynuowanie leczenia pomimo progresji było dopuszczalne, jeśli chory odnosił kliniczne korzyści z leczenia.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe oceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS; ⊗ PFS; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ szczegółowa analiza przyczyn zgonu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń wymagających dostosowania dawki leku. 		

*kryzotynib mógł być zastosowany w ramach więcej niż 1 linii/ schematu u tego samego chorego

7.6.5. Bendaly 2017

Bendaly 2017 [35]					
METODYKA					
<p>Badanie jednoramiennie, analityczne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe W analizie uwzględniono jedynie podgrupę chorych przyjmujących CER w dawce 750 mg⁵⁰. Przydział chorych do grupy: do badania włączano chorych spełniających kryteria włączenia do badania, wyłonionych przez lekarzy onkologów na podstawie rejestrów medycznych; Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 22 (37,9) chorych: 1 (1,7%) chorego z powodu zgonu oraz 21 (36,2%) bez podania przyczyny; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Sponsor: Novartis Pharmaceutical Corporation; Liczba ośrodków: dokładna liczba ośrodków nie jest możliwa do określenia, wiadome jest że w badaniu wzięło udział 23 lekarzy onkologów, wśród nich 16 (69,6%) prowadziło prywatną praktykę, 16 (69,6%) natomiast pracowało w ośrodku zatrudniającym 2-9 onkologów / sub-specjalistów; Okres obserwacji: dla populacji ogółem – mediana: 3,8 mies. (IQR: 1,8; 9,5); dla podgrupy uwzględnionej w analizie, czyli przyjmującej CER w dawce 750 mg – mediana 3,0 mies. (IQR: 1,8; 6,8); Analiza statystyczna: brak danych; Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>					
POPULACJA					
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotna diagnoza NDRP; ⊗ obecne ALK-pozytywne rearanżacje wykryte w badaniu molekularnym; ⊗ wiek ≥18 r.ż. w momencie pierwotnej diagnozy NDRP; ⊗ leczenie NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami kryzotynibem w jakimkolwiek momencie poprzedzające leczenie certynibem poza warunkami badania klinicznego, czyli po dopuszczeniu certynibu do obrotu przez FDA. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak sprecyzowanych kryteriów. 					
Dane demograficzne					
Parametr	Chorzy leczeni certynibem				
	450 mg	600 mg	750 mg	Ogółem	
Liczba chorych, n (%)	6 (10,3)	11 (19,0)	41 (70,7)	58 (100,0)	
Mediana wieku w momencie rozpoczęcia terapii certynibem (IQR) [lata]	62,7 (60,2; 65,1)	67,1 (63,3; 76,7)	60,5 (52,3; 67,4)	63,2 (55,3; 69,2)	
Liczba mężczyzn, n (%)	1 (16,7)	5 (45,5)	18 (43,9)	24 (41,4)	
Rasa kaukaska, n (%)	4 (66,7)	7 (63,6)	30 (73,2)	41 (70,7)	
Palenie tytoniu	Nigdy	2 (33,3)	4 (36,4)	24 (58,5)	30 (51,7)
	Palenie rzucone ≥10 lat przed pierwotną diagnozą	2 (33,3)	2 (18,2)	12 (29,3)	16 (27,6)

⁵⁰ W badaniu zdecydowana większość chorych stosowała CER w dawce 750 mg. CER w dawce 450 mg otrzymało w badaniu jedynie 6 chorych (N<10), dlatego nie przedstawiono w raporcie osobno wyników dla tej podgrupy chorych

Bendaly 2017 [35]					
Stadium choroby w momencie pierwotnej diagnozy, n (%)	IA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	IB	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,7)
	IIA	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (3,4)
	IIB	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	2 (3,4)
	IIIA	1 (16,7)	2 (18,2)	4 (9,8)	7 (12,1)
	IIIB	1 (16,7)	2 (18,2)	4 (9,8)	7 (12,1)
	IV	4 (66,7)	7 (63,6)	28 (68,3)	39 (67,2)
Obraz histologiczny w momencie pierwotnej diagnozy, n (%)	Gruźlakorak	4 (66,7)	10 (90,9)	41 (100,0)	55 (94,8)
	Mieszana histologia	2 (33,3)	1 (9,1)	0 (0,0)	3 (5,2)
Przynajmniej jedna współwystępująca choroba razem z NDRP w stadium zaawansowania miejscowego lub z przerzutami, n (%)		5 (83,3)	9 (81,8)	25 (61,0)	39 (67,2)
Czas trwania leczenia KRYZ, mediana (IQR) [mies.]		7,9 (6,2; 12,7)	10,6 (6,7; 17,4)	10,9 (7,6; 15,5)	10,6 (6,8; 15,5)
Wcześniejsze leczenie chemioterapią, n (%)		2 (33,3)	4 (36,4)	6 (14,6)	12 (20,7)
Liczba chorych, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego podczas przyjmowania KRYZ, n (%)	Doświadczyli	2 (33,3)	9 (81,8)	13 (31,7)	24 (41,4)
	Nie doświadczyli	4 (66,7)	2 (18,2)	27 (65,9)	33 (56,9)
	Nieznane / nie pewni	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,7)
Zaawansowanie nowotworu, n (%)	Miejscowo zaawansowany	b/d	b/d	b/d	2 (3,4)
	Przerzuty odległe	b/d	b/d	b/d	56 (96,6)
Liczba chorych, u których obecne były odległe przerzuty w momencie włączenia terapii certynibem*, n (%)	Wątroba	5 (83,3)	6 (54,5)	24 (58,5)	35 (60,3)
	Kości	4 (66,7)	6 (54,5)	21 (51,2)	31 (53,4)
	Mózg	1 (16,7)	5 (45,5)	16 (39,0)	22 (37,9)
Liczba przerzutów w momencie rozpoczęcia terapii certynibem, n (%)	0	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (2,4)	2 (3,4)
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,7)
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,7)
	4	2 (33,3)	1 (9,1)	0 (0,0)	3 (5,2)
	5	3 (50,0)	6 (54,5)	3 (7,3)	12 (20,7)
	6	1 (16,7)	2 (18,2)	3 (7,3)	6 (10,3)
	≥7	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (56,1)	23 (39,7)
Nieznane / nie pewni		0 (0,0)	1 (9,1)	9 (22,0)	10 (17,2)
Stan sprawności chorego oceniany w skali ECOG w momencie rozpoczęcia	0	1 (16,7)	1 (9,1)	3 (7,3)	5 (8,6)
	1	4 (66,7)	6 (54,5)	22 (53,7)	32 (55,2)
	2	1 (16,7)	4 (36,4)	15 (36,6)	20 (34,5)

Bendaly 2017 [35]					
terapii certynibem, n (%)	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (1,7)
Instrukcje dotyczące minimalizacji ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym, n (%)	Na czczo 2 godz. przed i po przyjęciu leku	1 (16,7)	5 (45,5)	23 (56,1)	29 (50,0)
	Przyjmowanie leku wraz z posiłkiem	4 (66,7)	3 (27,3)	3 (7,3)	10 (17,2)
	Brak specyficznych instrukcji związanych z przyjmowaniem leku z posiłkiem	1 (16,7)	3 (27,3)	15 (36,6)	19 (32,8)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: <u>certynib</u> dawka [mg]: 450; 600; 750; Sposób podania: w dwugodzinnym odstępie między posiłkami, wraz z posiłkiem lub w dowolny sposób wybrany przez chorego.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ profil bezpieczeństwa. 					

*w charakterystyce autorzy publikacji wzięli pod uwagę trzy najczęściej występujące miejsca przerzutów

7.6.6. Metro 2017

Metro 2017 [49]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: do analizy zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych CER na zasadzie „compassionate use” w ośrodkach we Włoszech (od 9 kwietnia 2015 roku);</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z analizy odpowiedzi na leczenie wykluczono 6 (8,6%) chorych, w tym 2 (2,9%) chorych, u których ocena radiologiczna nie została jeszcze wykonana, 2 (2,9%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz 2 (2,9%) chorych, u których wystąpił zgon bez udokumentowanej progresji choroby. Podawanie CER w czasie trwania badania przerwano u 4 (5,7%) chorych z powodu wystąpienia działań niepożądanych, u 1 (1,4%) chorego z powodu obniżenia liczby płytek krwi i u 1 (1,4%) chorego z powodu wycofania zgody chorego;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 25 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 7,4 miesiąca (<1; 21,2 mies.). Bazy zamknięto 30 kwietnia 2017 roku;</p> <p>Analiza statystyczna: $p < 0,05$;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy, którzy nie mogli otrzymać CER w ramach badania klinicznego; ⊗ ALK-dodatni zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca, ⊗ nawrót choroby po wcześniejszej terapii inhibitorem ALK; ⊗ ≥ 3 tygodnie od ostatniej terapii cytotoksycznej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ skorygowany QT > 470 ms według formuły Fridericia. 		
Dane demograficzne		
Parametr	CER	
Liczba chorych	70	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	56 (22; 86)	
Mężczyźni, n (%)	34 (48,6)	
Palenie tytoniu w wywiadzie, n (%)	Nigdy (<100 papierosów w ciągu całego życia)	47 (67,1)
	Palacz	23 (32,9)
Rozpoznanie, n (%)	Gruczołakorak	67 (95,7)
	Inne*	3 (4,3)
Metoda oceny rearanżacji ALK, n (%)	FISH	56 (80,0)
	Immunohistochemia	7 (10,0)
	FISH + immunohistochemia	7 (10,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0-1	55 (78,6)
	2	10 (14,3)
	3	4 (5,7)

Metro 2017 [49]		
	4	1 (1,4)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem w ramach ostatnio stosownego schematu leczenia, n (%)		48 (68,6)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem poza progresją choroby, n (%)		37 (52,9)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia, n (%)	0	7 (10,0)
	1	46 (65,7)
	≥2	17 (24,3)
Przerzuty do mózgu, n (%)		49 (70,0)
Liczba narządów, w których występują przerzuty, n (%)	0-2	27 (38,6)
	≥3	43 (61,4)
Czas trwania wcześniejszej terapii kryzotynibem, mediana (zakres) [dni]		359 (51; 1644)
Czas od podania ostatniej dawki kryzotynibu, mediana (zakres) [dni]		38 (7; 1106)
Certynib – dawka początkowa, n (%),	750 mg/dobę	65 (92,9)
	<750 mg/dobę**	5 (7,1)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: certynib doustnie, większość chorych (N=65, 93%) otrzymała dawkę początkową CER 750 mg/dobę.</p> <p>Dozwolone były redukcje i eskalacje dawki (o 150 mg). Jeden cykl terapii składał się z 4 tygodni leczenia. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego. Chorzy mogli kontynuować stosowanie CER po progresji choroby jeśli doświadczyli utrzymującej się korzyści z leczenia.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe oceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS; ⊗ PFS; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieoceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dane zaprezentowane w badaniu na Fig. 1 - analiza czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla pojedynczych chorych i dane z Figury 2 (brak możliwości uwzględnienia danych z wykresu). 		

*gruczolakorakowiec u 1 chorego, u 1 chorego rak płaskonabłonkowy i u 1 chorego rak neuroendokryny z dużych komórek

**600 mg/dobę u 2 chorych i 450 mg/dobę u 3 chorych

7.6.7. Chiari 2015

Chiari 2015 [38]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do lub grupy: do analizy zakwalifikowano chorych z zaawansowanym NDRP ALK-dodatnim leczonych co najmniej jednym inhibitorem ALK (oceniano leczenie sekwencyjne); 15 z 22 było uczestnikami badań klinicznych, pozostali byli z poza programu badawczego (otrzymywali leczenie na zasadzie „compassionate use”)</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d (można przypuszczać, że nie utracono żadnego chorego, ponieważ wyniki przedstawiono dla tej samej liczby chorych, którą włączono do badania);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: Italian Association for Cancer Research;</p> <p>Liczba ośrodków: 3 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 14 miesięcy (1; 26);</p> <p>Analiza statystyczna: $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP (potwierdzony histologicznie zgodnie z kryteriami WHO ALK-dodatni, potwierdzony za pomocą metody FISH z wykorzystaniem sond typu „dual-color break apart”; ⊗ terapia co najmniej jednym inhibitorem ALK. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	CER	Ogółem
Liczba chorych	22	69
Mediana (zakres) [lata]	48,5 (34; 71)	51 (25; 77)
Liczba mężczyzn (%)	15 (68,2)	30 (43,5)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0/1	21 (95,5)
	2	1 (4,5)
	≥3	0 (0,0)
Palenie tytoniu w wywiadzie, n (%)	Nigdy*	19 (86,4)
	Obecnie/w przeszłości	3 (13,6)
Mutacja EGFR (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor naskórkowego czynnika wzrostu), n (%)	Nieobecna	22 (100,0)
	Del 19/L858R	0 (0,0)
IV stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, n (%)	b/d	60 (87,0)
Przerzuty do mózgu przed rozpoczęciem badania, n (%)	5 (22,7)	13 (18,8)
Liczba wcześniejszych chemioterapii, n (%)	0	0 (0,0)
	1	6 (27,3)
	2	7 (31,8)
		19 (27,5)

Chiari 2015 [38]			
	≥ 3	9 (40,9)	12 (17,4)
Liczby wcześniejszych chemioterapii, mediana (zakres)		2 (1; 6)	1 (0; 6)
Wcześniejsze leczenie inhibitorem EGFR (gefitynib, erlotynib), n (%)		6 (27,3)	12 (17,4)
Wcześniejsze leczenie pemetreksedem, n (%)		b/d	67 (97,1)
Wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK, n (%)	Kryzotynib	22 (100,0)	67 (97,1)
	Certynib		2 (2,9)
Progresja choroby po zastosowaniu inhibitora ALK w I linii leczenia, n (%)		22 (100,0)	n/d
Zastosowana terapia w badaniu, n (%)	Certynib	18 (81,8)	n/d
	Alektynib	4 (18,2)	n/d
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: można wnioskować na podstawie badań klinicznych, w których uczestniczyli analizowani chorzy, certynib podawano w dawce 750 mg/dobę (prawdopodobnie taką samą dawkę stosowali chorzy leczeni w ramach „compassionate use”).</p> <p>Leczenie towarzyszące: b/d.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe oceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; <p>Punkty końcowe nieoceniane w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dla populacji chorych niespełniającej kryteriów włączenia do analizy. 			

7.6.8. Gainor 2015

Gainor 2015 [45]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: do analizy zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych pomiędzy 2008 a 2014 rokiem, 71 z 73 było uczestnikami badań klinicznych, pozostali byli z poza programu badawczego (otrzymywali leczenie na zasadzie „compassionate use”)</p> <p>Skala NICE: 7/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu nie przedstawiono dokładnej liczby utraconych chorych, jednak podano, że 2 (2,7%) chorych przerwało leczenie kryzotynibem ze względu na jego toksyczność, 2 (2,7%) chorych przerwało leczenie ze względu na toksyczność certynibu);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: U.S. National Institutes of Health;</p> <p>Liczba ośrodków: 4 (USA, Singapur, Włochy, Australia);</p> <p>Okres obserwacji: chorzy byli leczeni sekwencyjnie kryzotynibem następnie certynibem pomiędzy 2008 a 2014 rokiem, mediana okresu obserwacji wynosiła 52,3 miesiąca dla całego leczenia sekwencyjnego.</p> <p>Analiza statystyczna: $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedrobnokomórkowy rak płuca potwierdzony w ocenie histologicznej (rozpoznanie zgodne z klasyfikacją WHO) ⊗ rearanżacją genu ALK zidentyfikowana za pomocą techniki FISH; ⊗ leczenie sekwencyjne: kryzotynib, a następnie certynib. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Dane demograficzne	CER	
Liczba chorych	73	
Wiek w chwili rozpoznania, mediana (zakres) [lata]	50 (22; 72)	
Mężczyźni, n (%)	38 (52,1)	
Rasa, n (%)	Biała	54 (74,0)
	Azjatycka	17 (23,3)
	Inna	2 (2,7)
Palenie tytoniu w wywiadzie, n (%)	Nigdy	57 (78,1)
	Okazjonalnie (≤ 10 paczkolet)	10 (13,7)
	Nałogowo (> 10 paczkolet)	6 (8,2)
Rozpoznanie, n (%)	Gruźlakorak	69 (94,5)
	Rak płaskonabłonkowy	3 (4,1)
	Guczołakorakowiec	1 (1,4)
Stopień zaawansowania w chwili rozpoznania, n (%)	I-II	2 (2,7)
	III-IV	71 (97,3)
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem, n (%)		73 (100,0)

Gainor 2015 [45]		
Kryzotynib w I linii leczenia, n (%)		10 (13,7)
Kryzotynib w > I linii leczenia, n (%)		63 (86,3)
Linie leczenia stosowane pomiędzy kryzotynibem a certynibem, mediana (zakres)		0 (0; 3)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia przed zastosowaniem kryzotynibu	Mediana (zakres)	1 (0; 8)
	0, n (%)	10 (13,7)
	1, n (%)	32 (43,8)
	2, n (%)	16 (21,9)
	3, n (%)	7 (9,6)
	4-8, n (%)	8 (11,0)
Przerzuty do mózgu przed zastosowaniem kryzotynibu*, n (%)	Tak	25 (34,7)/72
	Nie	47 (65,3)/72
INTERWENCJA		
Interwencja badana: certynib, większość chorych (n=56, 76,7%) otrzymało dawkę początkową CER 750 mg/dobę. ⁵¹		
Leczenie wspomagające: b/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe oceniane w analizie:		
⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby.		
Punkty końcowe nieoceniane w analizie:		
⊗ wykształcenie oporności na lek;		
⊗ punkty końcowe dla populacji chorych niespełniających kryteriów włączenia do analizy.		

⁵¹ Brak szczegółowych danych na temat pozostałych dawek CER stosowanych w badaniu

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 213.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Addeo 2018</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Au 2017</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Berghmans 2012</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Califano 2017</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Chaaya 2018</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Cooper 2015</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leczenia certynibem chorych na NDRP. W przeglądzie nie podano kryteriów włączenia i wykluczenia oraz brakuje krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych.
<i>De Pas 2017</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Rothenstein 2018</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Santarpia 2017</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Shackelford 2017</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Shum 2017</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Singhi 2018</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Sullivan 2017</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Thai 2018</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Ziogas 2018</i> [75]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

Tabela 214.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Biya 2015</i> [76]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonego certynibem
<i>Cha 2016</i> [77]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników dla chorych leczonych wcześniej kryzotynibem

<i>Cho 2017 [78]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu w grupie otrzymującej certynib 750 mg chorzy stosujący uprzednio kryzotyrib stanowili jedynie 47,8% populacji ogólnej (wyniki są przedstawione łącznie). W grupie otrzymującej certynib 450 mg chorzy stosujący uprzednio kryzotyrib stanowili jedynie 50,0% populacji ogólnej (wyniki są przedstawione łącznie). Łącznie w populacji ogólnej uprzednio KRYZ podano u około 48% chorych (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 [79]</i>	Niewłaściwy komparator	W publikacji wykonano porównawczą ocenę CER względem alektynibu na podstawie danych z badań klinicznych przeprowadzonych u chorych u których zastosowano uprzednio kryzotyrib. Zgodnie z kryteriami alektynib nie stanowi obecnie komparatora dla CER w rozpatrywanej populacji chorych.
<i>Johung 2016 [80]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano skuteczność leczenia chorych z przerzutami do mózgu, przy czym certynib stosowało jedynie 25% chorych i nie podano wyników wyłącznie dla tego leku.
<i>Kiura 2018 [81]</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania ASCEND-5, w której przedstawiono wyniki jedynie dla podgrupy chorych z Japonii. W raporcie przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej której większość stanowili chorzy odpowiadający polskiej populacji – chorzy rasy kaukaskiej.
<i>Lin 2015 [82]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy uczestniczący w badaniu, leczeni certynibem nie byli wcześniej leczeni kryzotyribem
<i>Liu 2016 [83]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano skuteczność leczenia certynibu po progresji choroby.
<i>Nishio 2015 [84]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie I fazy w populacji chorych z Japonii. W badaniu uczestniczyło N<10 chorych u których zastosowano CER w dawce 450 mg (N=6) i 750 mg (N=7). Spośród tych 13 chorych, u 3 chorych nie zastosowano uprzednio inhibitora ALK (a KRYZO podano uprzednio jedynie u 6 z 13 chorych stosujących CER w dawce 450 i 750 mg). W badaniu w populacji ogólnej, KRYZO zastosowano uprzednio jedynie u 9 z 19 chorych z NDRP.
<i>Nix 2015 [85]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe dotyczące certynibu
<i>Shaw 2017 [86]</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania ASCEND-1, w którym przedstawiono dane dla chorych przeleczonych uprzednio tylko KRYZ (brak innej terapii przeciwnowotworowej – chorzy w II linii leczenia). Zgodnie z aktualną praktyką w Polsce kryzotyrib może być zastosowany obecnie od II linii leczenia, a zatem populacja docelowa dotyczy chorych w co najmniej III linii leczenia.
<i>Toyokawa 2015 [87]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku chorego, u którego odnotowano

		oporność na certynib
--	--	----------------------

Tabela 215.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Zhang 2016 [88]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy uczestniczący w badaniu nie byli wcześniej leczeni kryzotyribem

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 216.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia 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 217.
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		Tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	finansowania każdego z włączonych badań?		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 odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
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	

- ⊗ przegląd 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
- ⊗ przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd 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
- ⊗ przegląd 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 218.
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 219.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 220.
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 221.
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>)		
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>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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 222.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , 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 223.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 224.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (ang. mean difference – różnica średnich) (95% CI)	IS
		Średnia, (SDe)	N	Średnia, (SDe)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

Tabela 225.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych typu czas do zdarzenia

Badanie (publikacja)	OBS	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 226.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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.	Przeгляд 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 i 3.5
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, rozdział 3.10 i 3.13
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, rozdział 3.3.1, 3.4.1, 3.5.1 i 7.2
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, rozdział 3.3.3, 3.4.3 i 3.5.3
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, załącznik 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, załącznik 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, załącznik 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, załącznik 7.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, załącznik 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, załącznik 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, załącznik 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, załącznik 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, rozdział 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA i FDA	Tak, rozdział 3.17

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	31
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III.....	38
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	47
Tabela 4. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.....	52
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>ASCEND-5</i> , <i>ASCEND-1</i> , <i>ASCEND-2</i> , <i>Cadranel 2018</i> , <i>Bendaly 2017</i> , <i>Metro 2017</i> , <i>Chiari 2015</i> oraz <i>Gainor 2015</i>	58
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>ASCEND-5</i> wg zaleceń Cochrane	68
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	71
Tabela 8. Czas do pogorszenia jakości życia	74
Tabela 9. Częstość występowania objawów świadczących o pogorszeniu jakości życia.....	75
Tabela 10. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30.....	75
Tabela 11. Czas do pogorszenia jakości życia	77
Tabela 12. Częstość występowania objawów świadczących o pogorszeniu jakości życia.....	77
Tabela 13. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13.....	78
Tabela 14. Jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L	79
Tabela 15. Czas przeżycia całkowitego.....	79
Tabela 16. Częstość występowania zgonu	80

Tabela 17. Częstość występowania zgonu – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	80
Tabela 18. Częstość występowania zgonu – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	81
Tabela 19. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego	81
Tabela 20. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	82
Tabela 21. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	83
Tabela 22. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	83
Tabela 23. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena w podgrupach).....	83
Tabela 24. Częstość występowania progresji choroby	85
Tabela 25. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	86
Tabela 26. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	86
Tabela 27. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu (ocena w podgrupach).....	87
Tabela 28. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby	89
Tabela 29. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	90
Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	90
Tabela 31. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie	91
Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	93

Tabela 33. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	94
Tabela 34. Częstość zastosowania pierwszej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania	96
Tabela 35. Jakość życia wg skali EORTC-QLQ-C30.....	100
Tabela 36. Jakość życia wg skali LCSS	102
Tabela 37. Jakość życia wg skali LCSS w podgrupach	103
Tabela 38. Czas przeżycia całkowitego.....	104
Tabela 39. Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS.....	104
Tabela 40. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena w populacji ogólnej).....	105
Tabela 41. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena w podgrupach).....	107
Tabela 42. Prawdopodobieństwo 3-, 6-, 12- i 18 -miesięcznego PFS (ocena w populacji ogólnej)	110
Tabela 43. Prawdopodobieństwo 3-, 6-, 12- i 18 -miesięcznego PFS (ocena w podgrupach).....	111
Tabela 44. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (ocena w populacji ogólnej)	112
Tabela 45. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (ocena w podgrupach).....	118
Tabela 46. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena w populacji ogólnej i w podgrupach).....	125
Tabela 47. Prawdopodobieństwo 6 i 12-miesięcznej odpowiedzi na leczenie (ocena w populacji ogólnej i w podgrupach)	127
Tabela 48. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	128

Tabela 49. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	129
Tabela 50. Czas przeżycia całkowitego.....	130
Tabela 51. Częstość występowania zgonu	131
Tabela 52. Prawdopodobieństwo 6- i 12 miesięcznego OS	131
Tabela 53. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	132
Tabela 54. Prawdopodobieństwo 6- i 12 miesięcznego PFS	133
Tabela 55. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST	133
Tabela 56. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST w podgrupach	134
Tabela 57. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST	137
Tabela 58. Częstość występowania zgonów	140
Tabela 59. Częstość występowania zgonów – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	142
Tabela 60. Częstość występowania zgonów – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	143
Tabela 61. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.....	145
Tabela 62. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	147
Tabela 63. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.....	149
Tabela 64. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	151
Tabela 65. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	152
Tabela 66. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	154

Tabela 67. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	158
Tabela 68. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	158
Tabela 69. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)	160
Tabela 70. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	162
Tabela 71. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	163
Tabela 72. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	163
Tabela 73. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego	165
Tabela 74. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	167
Tabela 75. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	170
Tabela 76. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	170
Tabela 77. Częstość występowania zaburzeń psychicznych	172
Tabela 78. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	175
Tabela 79. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	178
Tabela 80. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	178
Tabela 81. Częstość występowania zaburzeń oka	180
Tabela 82. Częstość występowania zaburzeń serca	182

Tabela 83. Częstość występowania zaburzeń serca – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	185
Tabela 84. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	186
Tabela 85. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	188
Tabela 86. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	190
Tabela 87. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	192
Tabela 88. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	193
Tabela 89. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	195
Tabela 90. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	199
Tabela 91. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	200
Tabela 92. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych	202
Tabela 93. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej	204
Tabela 94. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	205
Tabela 95. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	205
Tabela 96. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	207

Tabela 97. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	210
Tabela 98. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	211
Tabela 99. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych...	213
Tabela 100. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	216
Tabela 101. Częstość występowania procedur medycznych i chirurgicznych	219
Tabela 102. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	221
Tabela 103. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	223
Tabela 104. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	224
Tabela 105. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	226
Tabela 106. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	228
Tabela 107. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*.....	228
Tabela 108. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)	230
Tabela 109. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	231
Tabela 110. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	231
Tabela 111. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	233

Tabela 112. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	235
Tabela 113. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	236
Tabela 114. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego	238
Tabela 115. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	239
Tabela 116. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	239
Tabela 117. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	241
Tabela 118. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	243
Tabela 119. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	244
Tabela 120. Częstość występowania zaburzeń psychicznych	246
Tabela 121. Częstość występowania zaburzeń psychicznych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	248
Tabela 122. Częstość występowania zaburzeń psychicznych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	248
Tabela 123. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego	250
Tabela 124. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	253
Tabela 125. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	253
Tabela 126. Częstość występowania zaburzeń oka	255

Tabela 127. Częstość występowania zaburzeń oka – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	256
Tabela 128. Częstość występowania zaburzeń oka – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	256
Tabela 129. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika.....	258
Tabela 130. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	258
Tabela 131. Częstość występowania zaburzeń ucha i błędnika – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	259
Tabela 132. Częstość występowania zaburzeń serca	261
Tabela 133. Częstość występowania zaburzeń serca – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	263
Tabela 134. Częstość występowania zaburzeń serca – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	263
Tabela 135. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	265
Tabela 136. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	266
Tabela 137. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	266
Tabela 138. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	268
Tabela 139. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	271

Tabela 140. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	272
Tabela 141. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	274
Tabela 142. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	279
Tabela 143. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	281
Tabela 144. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych	284
Tabela 145. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	285
Tabela 146. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	285
Tabela 147. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej	287
Tabela 148. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	289
Tabela 149. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	290
Tabela 150. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej	292
Tabela 151. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	294
Tabela 152. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	295
Tabela 153. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	297

Tabela 154. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	298
Tabela 155. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	298
Tabela 156. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi.....	300
Tabela 157. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	301
Tabela 158. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	301
Tabela 159. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.....	303
Tabela 160. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	306
Tabela 161. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	307
Tabela 162. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.	310
Tabela 163. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	316
Tabela 164. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	319
Tabela 165. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	323
Tabela 166. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	325
Tabela 167. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	325
Tabela 168. Częstość wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych	327

Tabela 169. Częstość wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem PEM)*	328
Tabela 170. Częstość wykonywania procedur medycznych i chirurgicznych – analiza <i>post hoc</i> (porównanie względem DOC)*	328
Tabela 171. Częstość występowania zgonów	330
Tabela 172. Częstość występowania działań niepożądanych	331
Tabela 173. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem	332
Tabela 174. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem	334
Tabela 175. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania szczególnego zainteresowania	336
Tabela 176. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego szczególnego zainteresowania	337
Tabela 177. Częstość występowania zaburzeń serca szczególnego zainteresowania	338
Tabela 178. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia szczególnego zainteresowania	340
Tabela 179. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit szczególnego zainteresowania	342
Tabela 180. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych szczególnego zainteresowania	343
Tabela 181. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania	346
Tabela 182. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	348
Tabela 183. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	349

Tabela 184. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych	350
Tabela 185. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)	351
Tabela 186. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego	352
Tabela 187. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania	353
Tabela 188. Częstość występowania zaburzeń psychicznych	355
Tabela 189. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego.....	357
Tabela 190. Częstość występowania zaburzeń w obrębie oka.....	358
Tabela 191. Częstość występowania zaburzeń serca	359
Tabela 192. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych	360
Tabela 193. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	361
Tabela 194. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit	362
Tabela 195. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych	366
Tabela 196. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	366
Tabela 197. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	368
Tabela 198. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych	370
Tabela 199. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi.....	370
Tabela 200. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.....	371
Tabela 201. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.	373
Tabela 202. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	376

Tabela 203. Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych.....	377
Tabela 204. Częstość występowania działań niepożądanych	378
Tabela 205. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem	381
Tabela 206. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	382
Tabela 207. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Zykadia[®]	389
Tabela 208. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	413
Tabela 209. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	413
Tabela 210. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	415
Tabela 211. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..	416
Tabela 212. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR.....	420
Tabela 213. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .	449
Tabela 214. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	449
Tabela 215. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap	451
Tabela 216. Kryteria Cook.....	452
Tabela 217. Skala AMSTAR.....	452
Tabela 218. Ocena jakości danych wg skali Jadad	454
Tabela 219. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	454
Tabela 220. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	455

Tabela 221. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	455
Tabela 222. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	457
Tabela 223. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	458
Tabela 224. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	458
Tabela 225. Wzór tabeli do ekstrakcji danych typu czas do zdarzenia	458
Tabela 226. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	459

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....29

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....36

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III.....41

10. Bibliografia

1. Aaronson N., Ahmedzai S., Bergman B. i in., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument of use in international clinical trials on oncology*, Journal of the National Cancer Institute 1993, 85 (5): 365-376
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
3. Anant M., Randeep G., Ashutosh P., K. i in., *Quality of life measures in lung cancer*, Indian Journal of Cancer, July - September 2005, Volume 42, Issue 3
4. *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.)
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
6. 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
7. Ediebah D. E., Coens C., Zikos E. i in., *Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial*, British Journal of Cancer (2014) 110, 2427–2433
8. Europejska Agencja Leków, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, EMA/491142/2017. Zykadia, certynib*, 2017, 1-3
9. Giesinger J., Kuijpers W., Young T. i in. *Thresholds for clinical importance for four key domains of the EORTC QLQ-C30: physical functioning, emotional functioning, fatigue and pain*, Health and Quality of Life Outcomes 2016, 14:87
10. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
11. Han J., Lee J., *Unmet Needs in the Treatment of Metastatic Non-small-cell Lung Cancer*, Asia-Pacific Oncology & Haematology, 2008;1(1):41-4
12. 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 16.11.2017 r.)

13. Iyer S., Roughley A., Rider A., Taylor-Stokes G., *The symptom burden of non-small lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study*, Support Care Cancer 2014, 22: 181-187
14. 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.
15. 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
16. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis*, UROLOGY 64: 976–981, 2004
17. [REDACTED] Zykadia[®] (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca wcześniej leczonych kryzotynibem. Analiza problemu decyzyjnego. MAHTA, 2017 r.
18. Ocana A., Tannock I., *When are „positive” clinical trials in oncology truly positive?*, J Natl Cancer Ins 2011, 103: 16-20
19. Ou S., Jänne P., Bartlett C. i in., Y. *Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC*, Ann Oncol (2014) 25 (2): 415-422.
20. 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
21. Pazdur R., *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*, The Oncologist 2008, 13 (suppl 2): 19-21
22. Pickard A. S., Neary M. P., Cella D., *Estimation of Minimally Important Differences in EQ-5D Utility and VAS Scores in Cancer*, Health and Quality of Life Outcomes 5 (2007): 70. PMC. Web. 12 June 2017
23. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 16.11.2017 r.)

-
24. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*,
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
 (data dostępu 16.11.2017 r.)
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. Scott N., Fayers P., Aaronson N. i in., *EORTC QLQ-C30. Reference Values*, 2008
27. 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
28. Strona internetowa American Thoracic Society;
<http://qol.thoracic.org/sections/instruments/ae/pages/qlq-lc13.html> (data dostępu 16.11.2017 r.)
29. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Badania włączone do analizy – etap I:

30. Drizou M., Kotteas E.A., Syrigos N., *Treating Patients with AKL-rearranged non-small-cell lung cancer: mechanism of resistance and strategies to overcome it*, *Clinical and Translational Oncology* 2017, 19 (6): 658-666
31. 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
32. 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
33. 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
-

34. Zhu Q., Hao H., Weng D-S., i in., *Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC*, BMC Cancer 2017, 17:412-422

Badania włączone do analizy – etap II:

35. Bendaly E., Dalal A. A., Culver K. i in., *Treatment Patterns and Early Outcomes of ALKPositive Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Ceritinib: A Chart Review Study*, Adv Ther. 2017 May; 34 (5): 1145-1156

36. *Brak autorów, 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. [Lancet Oncol (2016), 17, 452-463]*, The Lancet Oncology. 17 (5) (pp e181), 2016

37. Cadranel J., Cortot A. Lena H. i in., *Real-life experience of ceritinib in crizotinib-pretreated ALK+ advanced non-small cell lung cancer patients.*, ERJ Open Res. 2018 Feb 13; 4

38. 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*, Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 90 (2) (pp 255-260), 2015

39. 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*, Journal of Clinical Oncology. 34 (24) (pp 2866-2873), 2016

40. Crino L., Ahn M.-J., De Marinis F. i in., *Symptoms and QOL with ceritinib in ALK+ NSCLC patients with/ without brain metastases*, Journal of Thoracic Oncology. Conference: 16th World Conference on Lung Cancer. Denver, CO United States. Conference Start: 20150906

41. European Medicines Agency, *Assessment report. Zykadia International non-proprietary name: CERITINIB*, 18 May 2017 EMA/367341/2017, 1-94

42. European Medicines Agency, *Assessment report. Zykadia. International non-proprietary name: CERITINIB Procedure No. EMEA/H/C/003819/0000*, 2015

43. Felip E., Crino L., Kim D.-W. i in., *Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in patients (pts) with crizotinib (CRZ) pretreated, ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM): RESULTS from ASCEND-1 and ASCEND-2 trials*, Journal of Thoracic Oncology, 2016 11 (4 SUPPL. 1) (pp S118-S119)

44. Felip E., Kim D.-W., Mehra R. i in., *Efficacy and Safety of Ceritinib in Patients with Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-rearranged (ALK+) Non-small Cell Lung*

Cancer (NSCLC): An Update of ASCEND-1, European Society of Medical Oncology (ESMO), Madrid, Spain 26 – 30 September 2014

45. Gainor J., Tan D., De Pas T. i in., *Progression-free and overall survival in ALK-Positive NSCLC patients treated with sequential Crizotinib and Ceritinib*, Clinical Cancer Research. 21 (12) (pp 2745-2752), 2015
46. Hida T., Satouchi M., Nakagawa K. i in., *Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset*, Japanese Journal of Clinical Oncology, 2017, 1–7
47. Kim D., Mehra R., Tan D. i in., *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. 17 (4) (pp 452-463), 2016
48. Kim D., Mehra R., Tan D. i in., *Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial.*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. 32 (15 SUPPL. 1) , 2014
49. Metro G., Passaro A., Lo Russo G. i in., *Ceritinib compassionate use for patients with crizotinib-refractory, anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer.*, Future Oncol. 2017 Nov 14., 1-9
50. Mok T., Spigel D., Felip E. i in., *ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ)*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. Chicago, IL United States, 33 (15 SUPPL. 1) (no pagination), 2015
51. Park K., Tan D., Ahn M. i in., *Efficacy and safety of ceritinib in patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM) - RESULTS from ASCEND-2 and ASCEND-3*, Annals of Oncology. Conference: ESMO Asia Congress 2015. Singapore Singapore, 26 (pp ix126-ix127), 2015
52. Shaw A., Mehra R., Tan D. i in., *Ceritinib (LDK378) for treatment of patients with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases (BM) in the ASCEND-1 trial*, Neuro-Oncology. Conference: 19th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology Miami, FL United States. Conference Start: 20141113 Conference End: 20141116. Conference Publication: (var.pagings). 16 (pp v39), 2014
53. Shaw A., Mehra R., Tan D. i in., *Evaluation of Ceritinib-treated Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Rearranged (ALK+) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Brain*

Metastases in the ASCEND-1 Study, Poster Presented at European Society of Medical Oncology (ESMO), Madrid, Spain 26–30 September 2014

54. Shaw A., T. Kim D., Mehra R. i in., *Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer*, New England Journal of Medicine. 370 (13) (pp 1189-1197), 2014
55. Shaw A., T. Kim T. M., Crinò L. i in., *Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*, Lancet Oncol Volume 18, No. 7, p 874–886, July 2017
56. Tan D., Shaw A., Mehra R. i in., *Ceritinib in Asian versus Caucasian patients (Pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) NSCLC: Subgroup analysis of the ASCEND-1 trial*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Start: 20140530 Conference End: 20140603. Conference Publication: (var.pagings). 32 (15 SUPPL. 1), 2014

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

57. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia[®] (data dostępu 16.11.2017 r.)
58. Food and Drug Administration, *Highlights Of Prescribing Information. Zykadia[®] (ceritinib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2014*, 07.2017, 1-21
59. European Medicines Agency, *Summary of the risk management plan (RMP) for Zykadia (ceritinib)*, 2017
60. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu 16.11.2017 r.)

Badania wykluczone z analizy – etap I:

61. 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
62. Au T.H., Cavalieri C.C., Stenehjem D.D., *Ceritinib: A primer for pharmacists*, J Oncol Pharm Pract. 2017 Dec; 23 (8): 602-614
63. 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)

-
64. 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 Sep; 111: 51-58
65. 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
66. Cooper M., Chim H., Chan H. i Durand C., *Ceritinib: A New Tyrosine Kinase Inhibitor for Non-Small-Cell Lung Cancer*, Annals of Pharmacotherapy, 2015, Vol. 49(1) 107-112
67. De Pas T., Pala L., Catania C., Conforti F., *Molecular and clinical features of second-generation anaplastic lymphoma kinase inhibitors ceritinib.*, Future Oncol. 2017
68. Rothenstein J.M., Chooback N., *ALK inhibitors, resistance development, clinical trials.*, Curr Oncol. 2018 Jun; 25 (Suppl 1): S59-S67
69. Santarpia M., Daffinà M.G., D'Aveni A., i in., *Spotlight on ceritinib in the treatment of ALK+ NSCLC: design, development and place in therapy*, Drug Des Devel Ther. 2017 Jul 5; 11: 2047-2063
70. Shackelford R.E., Ansari J.M., Wei E.X. in., *Anaplastic lymphoma kinase rearrangements in non-small-cell lung cancer: Novel applications in diagnostics and treatment.*, Pharmacogenomics. 18 (12) (pp 1179-1192)
71. 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)
72. 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
73. Sullivan I., Planchard D., *Targeting ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: An update.*, Future Oncology 2017,. 13 (14) (pp 1213-1217)
74. Thai A., Solomon B., *Treatment of ALK-positive nonsmall cell lung cancer: recent advances*, Curr Opin Oncol. 2018
75. Ziogas D., Tsiara A., Tsironis G. i in., *Treating ALK-positive non-small cell lung cancer.*, Ann Transl Med. 2018 Apr; 6 (8):141

Badania wykluczone z analizy – etap II:

76. Biya J., Caramella C., Lindsay C.R. i in., *A long-term spinal intramedullary response to ceritinib in ALK rearranged non-small-cell lung cancer*, Journal of Thoracic Oncology. 10 (6) (pp e44-e45), 2015
-

-
77. Cha Y, Kim H., Shim H., *Clinical outcomes in ALK-rearranged lung adenocarcinomas according to ALK fusion variant*, J Transl Med. 2016 Oct 19;14(1):296.
78. 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 Sep; 12 (9): 1357-1367
79. 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
80. Johung K., Yeh N., Desai N., *Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis*, J Clin Oncol. 2016 Jan 10;34(2):123-9
81. Kiura K., Imamura F., Kagamu H., *Phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy in ALK-rearranged NSCLC patients previously treated with chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): Japanese subset*, Jpn J Clin Oncol. 2018 Apr 1;48 (4): 367-375
82. Lin Y., Yu C., Yang J., Shih J., *Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Kinase Domain Mutation Following ALK Inhibitor(s) Failure in Advanced ALK Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis and Literature Review*, Clinical Lung Cancer. (no pagination), 2016. Date of Publication: December 09, 2015
83. 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. 32 (11) (pp 1911-1918), 2016
84. Nishio M., Murakami H., Horiike A. i in., *Phase I study of ceritinib (LDK378) in Japanese patients with advanced, anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer or other tumors*, Journal of Thoracic Oncology. 10 (7) (pp 1058-1066), 2015
85. Nix N. Brown K., *Ceritinib for ALK-Rearrangement-Positive Non-small cell Lung Cancer*, J Adv Pract Oncol. 2015 Mar-Apr;6(2):156-60
86. Shaw A., Kim D., Solomon B. i in., *Ceritinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK)+NSCLC patients pretreated with only crizotinib: ASCEND-1 subgroup analysis*, Journal of Thoracic Oncology. Conference: 18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Japan. 12 (11 Supplement 2) (pp S1896-S1897
87. Toyokawa G., Inamasu E., Shimamatsu S. i in., *Identification of a novel ALK G1123S mutation in a patient with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer exhibiting resistance to ceritinib*, Journal of Thoracic Oncology. 10 (7) (pp e55-e57), 2015
-

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap III:

88. Zhang Q., Qin N., Wang J. i in., *Crizotinib versus platinum-based double-agent chemotherapy as the first line treatment in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma*, Thoracic Cancer. 7 (1) (pp 3-8), 2016