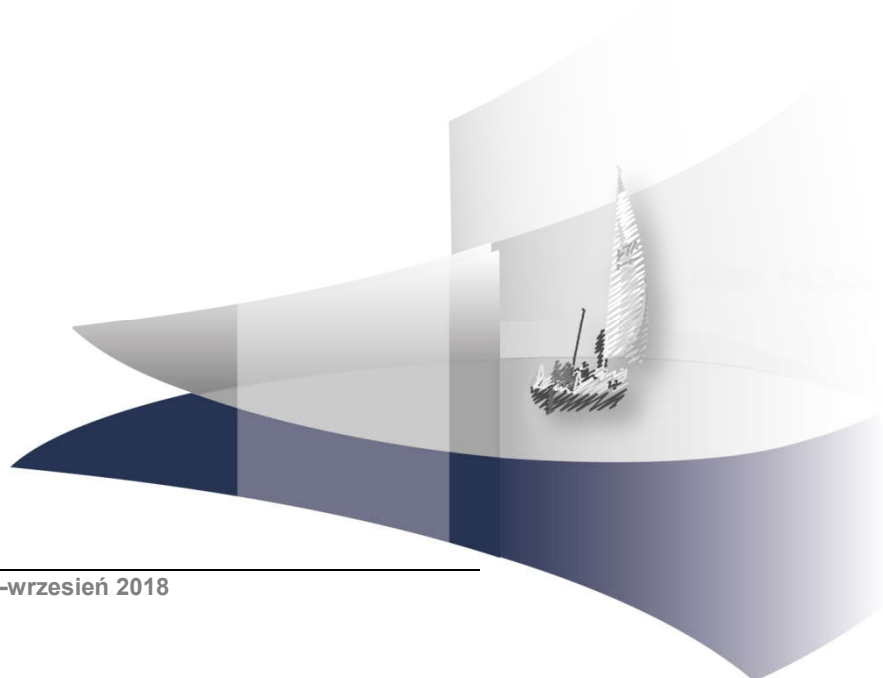


ANALIZA KLINICZNA

ALEKTYNIB (ALECENSA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM, ALK-DODATNIM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU TERAPII KRYZOTYNIBEM

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej.....	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego (schemat PICOS).....	11
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
2.1. Plan i schemat analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	14
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	15
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	15
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	16
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	16
2.5. Analiza wyników	16
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	18
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej	18
3.2. Charakterystyka badania włączonego do analizy	19
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	21
4.1. Skuteczność terapii	21
4.1.1. Progresja choroby.....	21
4.1.2. Przeżycie całkowite.....	22
4.1.3. Odpowiedź na leczenie	22
4.1.4. Analiza w podgrupach.....	24
4.2. Bezpieczeństwo terapii	25
4.3. Jakość życia.....	29
4.3.1. Czas do pogorszenia objawów.....	29
4.3.2. Poprawa w jakości życia	29
5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	32
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	33
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	34

8. WNIOSKI KOŃCOWE	35
9. OGRANICZENIA.....	36
10. DYSKUSJA	37
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	40
12. BIBLIOGRAFIA	41
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	44
ANEKS A. PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ	46
■ [REDAKCYJNY KĄCIK]	46
■ [REDAKCYJNY KĄCIK]	47
A.3. Badania wykluczone z analizy	47
ANEKS B. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH RCT (NARZĘDZIE COCHRANE).....	52
ANEKS C. BADANIA W TOKU	56
ANEKS D. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA	59
ANEKS E. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA	63
13.1.1. Jakość życia.....	63
13.1.2. Ekspozycja na leczenie.....	65
13.1.3. Zaprzestanie terapii.....	65
ANEKS F. ANALIZA DODATKOWA	67
F.1. Wyniki porównania alektynib vs ceretynib	67
F.1.1. Skuteczność terapii	67
F.1.2. Bezpieczeństwo terapii	70
F.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania ASCEN-5.....	76

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
ALC	Alektynib (<i>Alectinib</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALK+	Obecna rearanżacja genu ALK
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CER	Cerytynib
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CRZ	Kryzotynib (<i>Crizotinib</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DOC	Docetaksel
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA

(High Authority on Health)

HTA	Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <i>(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia <i>(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczebność grupy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA <i>(Scottish Medicine Consortium)</i>
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>(National Institute for Health and Clinical Excellence)</i>
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi <i>(Overall response rate)</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>(Overall survival)</i>
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
P-CTH	Chemioterapia skojarzona zawierająca związki platyny <i>(Platin-based chemotherapy)</i>
PBAC	Australijska agencja HTA <i>(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</i>
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji <i>(Progression free survival)</i>
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe <i>(Population, Intervention, Comparator, Outcome)</i>
PMX	Pemetreksed <i>(Pemetrexed)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne

(Randomized controlled trial)

RTH Radioterapia
(Radiotherapy)

SAE Ciężkie zdarzenie niepożądane
(Serious adverse event)

SIGN Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej
(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(World Health Organization)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alecensa® (alektynib, ALC) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK+), po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię CRZ.

■ Zakres analiz (PICOS)

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji genu ALK, po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię CRZ.

Interwencja

Monoterapia alektynibem (ALC) zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.

Komparatory

Komparatorem dla ALC jest chemioterapia standardowa (CTH) obejmująca:

- docetaksel (DCT) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania lub
- pemetreksed (PMX) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:

- punktów końcowych związanych z progresją choroby i przeżyciem pacjenta,
- odpowiedzi na leczenie,
- jakości życia,
- toksyczności terapii.

Metodyka

W ramach analizy klinicznej poszukiwano randomizowanych badań klinicznych, badań obserwacyjnych (prospektywnych oraz retrospektywnych z konsekwentnym włączaniem pacjentów) oraz przeglądów systematycznych.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących ALC z komparatorem.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1025 pozycji literaturowych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (ALUR) opisane w 10 publikacjach.

Populację w badaniu ALUR stanowili pacjenci z zaawansowanym, ale niekwalifikującym się do leczenia radykalnego (stadium IIIB) lub z przerzutowym (stadium IV) NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK+. Kryterium kwalifikacji do badania była konieczność wcześniejszego przebycia dwóch linii terapii – jednej obejmującej CTH zawierającą pochodne platyny oraz jednej obejmującej CRZ.

■ Wyniki analizy skuteczności

W populacji ogólnej zaobserwowano około 6-krotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,15 [0,08; 0,29]), a także wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie zarówno w ocenie badacza (RR = 13,12 [1,86; 92,68]), jak również w ocenie niezależnej komisji (RR = 3,16 [1,20; 8,35]). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była prawie 7-krotnie wyższa niż w grupie CTH (9,6 vs 1,4 mies.). Jednocześnie w 9. miesiącu od randomizacji progresja choroby w OUN występowała dwukrotnie częściej w grupie CTH niż w grupie ALC.

Szczególnie duże korzyści ze stosowania ALC odnosili pacjenci ze zmianami w obrębie OUN stwierdzanymi w momencie rozpoczęcia leczenia. W tej grupie chorych przeżycie wolne od progresji uległo 8-krotnej poprawie (HR = 0,12 [0,05; 0,27]), natomiast w podgrupie ze zmianami mierzalnymi różnica na korzyść ALC była jeszcze większa (HR = 0,09 [0,02; 0,3]). Ponadto u 54% pacjentów z mierzalnymi zmianami w OUN leczonych ALC odnotowano odpowiedź na leczenie, podczas gdy żaden z pacjentów leczonych CTH nie uzyskał odpowiedzi na otrzymaną terapię.



■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Mimo ponad trzykrotnie dłuższego czasu trwania terapii ALC niż CTH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka występowania AE ogółem, SAE ogółem, a także AE prowadzących do zgonu, do zaprzestania lub przerwania terapii oraz do redukcji dawki leku. Natomiast u pacjentów leczonych ALC znamienne niższe było ryzyko wystąpienia zmęczenia, nudności i łysienia niezależnie od stopnia ciężkości, a także neutropenii 3–5. stopnia.

■ Wyniki analizy jakości życia

Wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych ALC w porównaniu z CTH odnośnie do funkcjonowania poznawczego. Obserwowano także numeryczną przewagę ALC nad CTH odnośnie do poprawy

jakości życia w obrębie większości analizowanych obszarów związanych z objawami choroby i z funkcjonowaniem pacjenta.

■ Wnioski końcowe

Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w monoterapii pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningiem. Alektynib zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłuża przeżycie wolne od progresji, a różnica względem monochemioterapii jest istotna statystycznie i klinicznie. Przewaga ALC nad monochemioterapią została także potwierdzona w gorzej rokującej i trudniejszej w leczeniu populacji pacjentów z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, u których ALC ze względu na możliwość przechodzenia przez barierę krew-mózg stanowi obecnie jedyną skuteczną terapię. Profil bezpieczeństwa ALC jest porównywalny, a w odniesieniu do niektórych zdarzeń nawet korzystniejszy niż CTH, co w połączeniu z wysoką aktywnością przeciwnowotworową przyczynia się do poprawy jakości życia.

ALC stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę pacjentów jaką jest refundacja skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie u pacjentów z NDRP ALK+, u których leczenie kryzotyningiem i standardową chemioterapią zakończyło się niepowodzeniem.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alecensa® (alektynib, ALC) stosowanego u dorosłych pacjentów:

- z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS),
- z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK+),
- po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego (schemat PICOS)

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań, Tabela 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [3]

Tabela 1.
Schemat PICOS dla analiz (populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań)

PICOS	Szczegóły
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), • z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK+), • po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Alektynib w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.
Komparatory	Chemioterapia standardowa (CTH), obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania lub • pemetreksed w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.^a
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia,

PICOS	Szczegóły
	<ul style="list-style-type: none">• toksyczność terapii.
Metodyka badań	<ul style="list-style-type: none">• Randomizowane badania kliniczne (RCT; efektywność kliniczna),• badania obserwacyjne (efektywność rzeczywista): prospektywne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów.• przeglądy systematyczne.

a) Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [3]

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Plan i schemat analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie / weryfikacja strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej / aktualizacja przeszukań źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą tkanki raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), • z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłtoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK+) • po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyńbem. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Alektynib w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane.
Komparatory	Chemioterapia (CTH), obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania, lub • pemetreksed w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane.

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • toksyczność terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne • badania obserwacyjne: prospektywne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów, • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów, • opis pojedynczego przypadku (case study).
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> • X

a) Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [3]

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED] którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (PN).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [1] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *The European Society for Medical Oncology (ESMO)*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2017 roku. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 10.01.2018 roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków ██████████. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka ██████████. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- analizy niepełnych wyników (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks B).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), podtyp NDRP, wcześniejsze leczenie NDRP, obecność przerzutów do OUN),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez dwóch analityków ([REDACTED]).

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez dwóch analityków ([REDACTED]).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI), prezentując je wraz z dwoma miejscami po przecinku. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p .

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1025 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 779 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 34 pozycje bibliograficzne. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (ALUR) opisane w 10 publikacjach, tj. w:

- 7 doniesieniach konferencyjnych,
- 1 raporcie ze strony clinicaltrials.gov zawierającym opis metodyki (Rysunek 1; Tabela 3).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

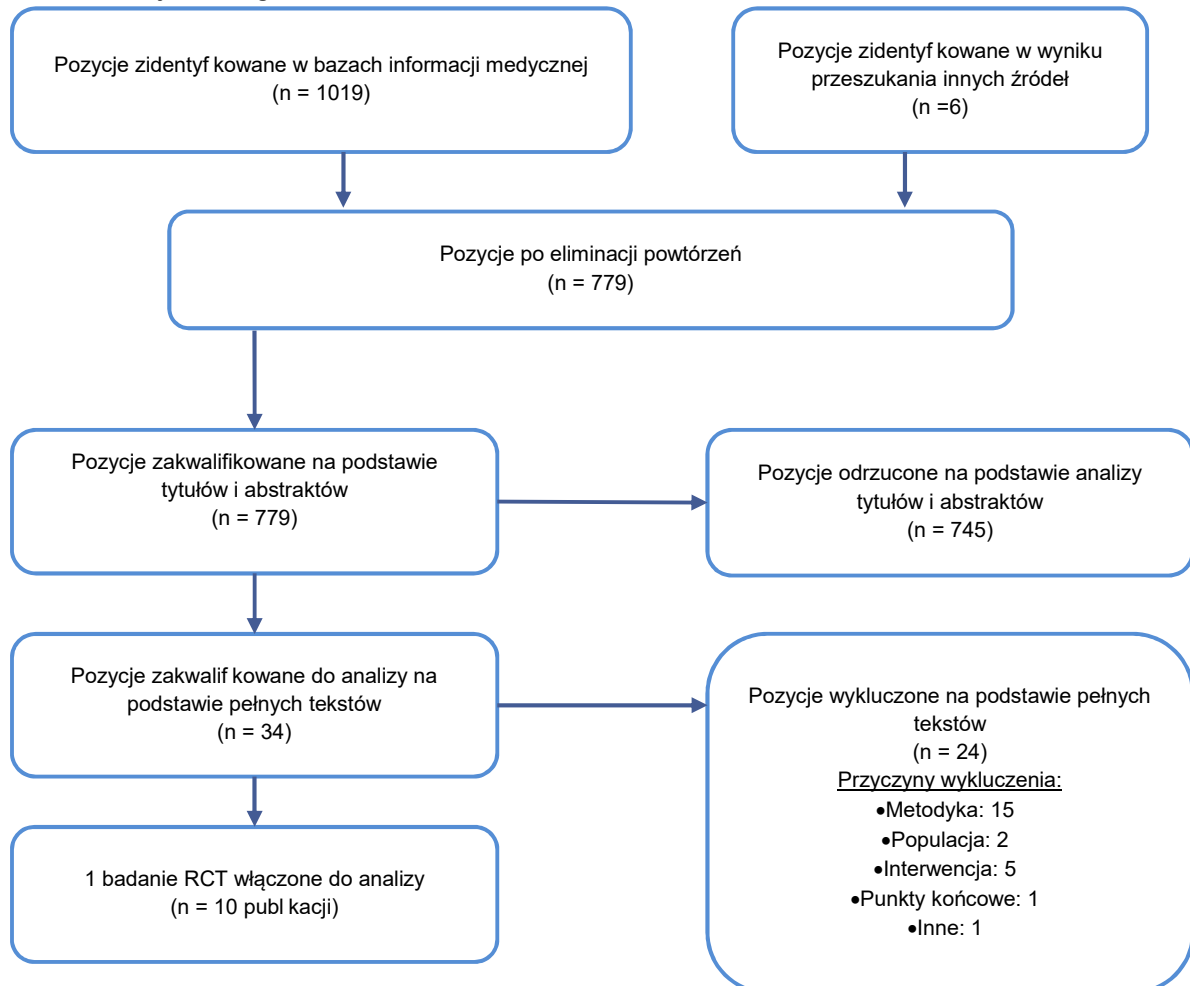


Tabela 3.
Publikacje do badania ALUR, włączonego do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	de Castro 2017a	Doniesienie konferencyjne (poster)	[4]
2.	de Castro 2017b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[5]
3.	Novello 2017a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[6]
4.	Novello 2017b	Doniesienie konferencyjne (prezentacja)	[7]
5.	Novello 2017c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[8]
6.	Mazieres 2017	Doniesienie konferencyjne (poster)	[9]
7.	Wolf 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[10]
8.	NCT02604342	Raport z clinicaltrials.gov	[11]

3.2. Charakterystyka badania włączonego do analizy

W badaniu ALUR uczestniczyli pacjenci z zaawansowanym, ale niekwalifikującym się do leczenia radykalnego (stopień IIIB) lub z przerzutowym (stopień IV) NDRP oraz dodatkowo z obecnością rearanżacji genu ALK. Kryterium kwalifikacji do badania była konieczność wcześniejszego przebycia dwóch linii terapii – jednej obejmującej standardową chemioterapię zawierającą pochodne platyny oraz jednej obejmującej CRZ.

Badanie ALUR stanowiło wieloośrodkową, otwartą próbę kliniczną w układzie grup równoległych, w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do stanu sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2), obecności przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak) oraz wcześniejszego leczenia przerzutów do OUN z zastosowaniem RTH (tak vs nie).

W ramach badania zrandomizowano 107 pacjentów, w tym 72 pacjentów do grupy badanej, leczonej ALC i 35 pacjentów do grupy kontrolnej, która otrzymywała chemioterapię (CTH). Pacjenci z grupy badanej otrzymywali 600 mg ALC doustnie 2 razy na dobę, natomiast w grupie CTH stosowano monoterapię PMX lub DOC, a decyzja o wyborze konkretnego leku podejmowana przez badacza. Większość (74%) chorych z grupy kontrolnej otrzymało DOC dożylnie w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie, natomiast u pozostałych 26% pacjentów zastosowano PMX dożylnie w dawce 500 mg/m² co 3 tygodnie.

Wszystkie analizowane leki (ALC, DOC, PMX) były stosowane do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub zgonu.

U pacjentów z grupy CTH, u których stwierdzono progresję choroby, dopuszczano zastosowanie ALC (*cross-over*). [REDACTED]

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 21 do 82 lat (mediana wieku 55,5 roku w grupie badanej i 59 lat w grupie kontrolnej), w większości rasy białej (83% pacjentów), z nieznaczną przewagą mężczyzn (54%). U wszystkich chorych zdiagnozowano NDRP o podtypie gruczolakoraka, a stopień sprawności pacjentów w skali ECOG wynosił najczęściej 0–1 (96%). U 68% pacjentów zdiagnozowano obecność przerzutów do OUN. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni P-CTH i CRZ, radioterapię (RTH) stosowano wcześniej u 55% pacjentów, w tym 30% chorych RTH mózgu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania ALUR było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu. W badaniu analizowano także: PFS oceniane przez niezależną komisję, czas do progresji w OUN, przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, w tym odpowiedź w OUN, a także bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku. Jakość życia oceniono z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items*), kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 oraz specyficznego dla populacji pacjentów z przerzutami do OUN kwestionariusza EORTC QLQ-BN20.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu wykonania, które uznano za wysokie ze względu na brak obecności zaślepienia w badaniu.

Badanie ALUR jest w toku. W ramach badania przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią, obejmującą dane zebrane do dnia 26 stycznia 2017 roku (*cut-off*), tj. w momencie, gdy mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosiła 6,5 mies., a w grupie CTH 5,8 mies. Wyniki badania nie zostały dotychczas zaprezentowane w formie pełnotekstowej publikacji. Dostępne są w formie doniesień konferencyjnych oraz [REDACTED] Sponsorem badania była firma F. Hoffmann-La Roche.

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Skuteczność terapii

4.1.1. Progresja choroby

Stosowanie ALC w porównaniu z CTH przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby, zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji. W grupie pacjentów leczonych ALC mediana PFS oceniona przez badacza była prawie 7-krotnie dłuższa niż w grupie CTH. Istotną statystycznie różnicę uzyskano również w ocenie przeprowadzonej przez niezależną komisję (Tabela 4).

U pacjentów z grupy ALC odnotowano także znacznie mniej przypadków progresji w OUN w 3., 6. oraz 9. miesiącu od randomizacji w porównaniu z pacjentami leczonymi CTH (Tabela 5). Terapia ALC była także wysoce skuteczna wśród pacjentów z przerzutami do OUN stwierdzonymi w momencie włączenia do badania (Tabela 4, Tabela 5).

Tabela 4.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CTH

Populacja	ALC		CTH		ALC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Ocena badacza						
Ogółem	72	9,6 mies. [6,9; 12,2]	35	1,4 mies. [1,3; 1,6]	0,15 [0,08; 0,29]	<0,001
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN*	50	9,7 mies. [6,9; NR]	26	1,4 mies. [1,2; 1,6]	0,12 [0,05; 0,27]	bd
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN*	24	9,6 mies. [5,0; NR]	16	1,4 mies. [1,1; 2,5]	0,09 [0,02; 0,3]	bd
Ocena niezależnej komisji						
Ogółem	72	7,1 mies. [6,3; 10,8]	35	1,6 mies. [1,3; 4,1]	0,32 [0,17; 0,59]	<0,001

Dane z publikacji de Castro 2017a i Novello 2017b. Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 6,5 vs CTH 5,8. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).
* W momencie rekrutacji do badania (*baseline*)

Tabela 5.
Skumulowane odsetki pacjentów z progresją w OUN w 3., 6., 9. oraz 12. mies. dla porównania ALC vs CTH (ocena niezależnej komisji)

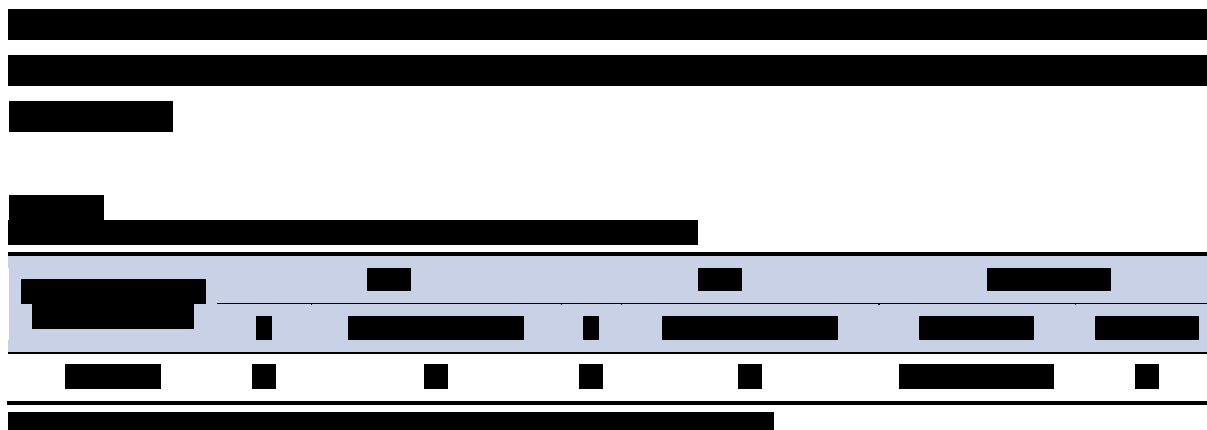
Czas od randomizacji	ALC		CTH	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Ogółem				
3 mies.	72	7% [3; 18]	35	44% [29; 67]
6 mies.	72	11% [5; 24]	35	48% [33; 70]
9 mies.	72	21% [11; 39]	35	48% [33; 70]

Czas od randomizacji	ALC		CTH	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	72	21% [11; 39]	35	NEst
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN*				
3 mies.	24	14% [5; 40]	16	53% [33; 86]
6 mies.	24	19% [8; 46]	16	53% [33; 86]
9 mies.	24	28% [13; 63]	16	53% [33; 86]
12 mies.	24	28% [13; 63]	16	NEst
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN*				
3 mies.	50	9% [4; 24]	26	52% [35; 77]
6 mies.	50	15% [7; 33]	26	52% [35; 77]
9 mies.	50	30% [17; 54]	26	52% [35; 77]
12 mies.	50	30% [17; 54]	26	NEst

Dane z publikacji de Castro 2017a. NEst – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

* W momencie rekrutacji do badania (*baseline*)

4.1.2. Przeżycie całkowite



4.1.3. Odpowiedź na leczenie

W ocenie badacza, odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) w grupie ALC był ponad 10-krotnie wyższy niż w grupie pacjentów stosujących CTH (38% vs 3%). Każda z uzyskanych odpowiedzi miała charakter częściowej odpowiedzi na leczenie. Ponadto zgodnie z oceną badacza, w grupie leczonej ALC odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków progresji choroby oraz większy odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR; Tabela 7).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych ALC była ponad 3-krotnie dłuższa w porównaniu z CTH (Tabela 8).

Terapia ALC była także wysoce skuteczna wśród pacjentów z przerzutami do OUN stwierdzonymi w momencie włączenia do badania (Tabela 7).

Tabela 7.
Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CTH

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
Ocena badacza				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	27/72 (38%)	1/35 (3%)	13,12 [1,86; 92,68]	3 [3; 5]
Całkowita odpowiedź (CR)	0/72 (0%)	0/35 (0%)	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	27/72 (38%)	1/35 (3%)	13,12 [1,86; 92,68]	3 [3; 5]
Stabilna choroba ^a	31/72 (43%)	9/35 (26%)	1,67 [0,90; 3,12]	RD = 0,17 [-0,01; 0,36]
Progresja choroby	4/72 (6%)	20/35 (57%)	0,10 [0,04; 0,26]	2 [2; 3]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	58/72 (81%)	10/35 (29%)	2,82 [1,65; 4,82]	2 [2; 3]
Ocena niezależnej komisji				
Ogółem				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	26/72 (36%)	4/35 (11%)	3,16 [1,20; 8,35]	5 [3; 11]
Całkowita odpowiedź (CR)	bd	bd	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	bd	ND	ND
Progresja choroby	bd	bd	ND	ND
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN*				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	13/24 (54%)	0/16 (0%)	18,36 [1,17; 288,52]	2 [2; 4]
Całkowita odpowiedź (CR)	1/24 (4%)	0/16 (0%)	2,04 [0,09; 47,17]	RD = 0,04 [-0,09; 0,17]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12/24 (50%)	0/16 (0%)	17,00 [1,08; 268,26]	2 [2; 4]
Stabilna choroba ^a	6/24 (25%)	5/16 (31%)	0,80 [0,29; 2,18]	RD = -0,06 [-0,35; 0,22]
Progresja choroby	3/24 (13%)	8/16 (50%)	0,25 [0,08; 0,80]	3 [2; 11]
Nieznana odpowiedź	2/24 (8%)	3/16 (19%)	0,44 [0,08; 2,37]	RD = -0,10 [-0,33; 0,12]
Kontrola choroby (DCR)	19/24 (79%)	5/16 (31%)	2,53 [1,19; 5,39]	3 [2; 5]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN*				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	18/50 (36%)	0/26 (0%)	19,59 [1,23; 312,61]	3 [2; 5]
Całkowita odpowiedź (CR)	6/50 (12%)	0/26 (0%)	6,88 [0,40; 117,60]	9 [5; 66]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12/50 (24%)	0/26 (0%)	13,24 [0,81; 215,04]	5 [3; 9]

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
Stabilna choroba ^a	22/50 (44%)	7/26 (27%)	1,63 [0,81; 3,31]	RD = 0,17 [-0,05; 0,39]
Progresja choroby	4/50 (8%)	12/26 (46%)	0,17 [0,06; 0,48]	3 [2; 6]
Nieznana odpowiedź	6/50 (12%)	7/26 (27%)	0,45 [0,17; 1,19]	RD = -0,15 [-0,34; 0,04]
Kontrola choroby (DCR)	40/50 (80%)	7/26 (27%)	2,97 [1,55; 5,68]	2 [2; 4]

Dane z publikacji Novello 2017b, chyba że zaznaczono inaczej.

*** W momencie rekrutacji do badania (*baseline*)

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 6,5 mies. vs CTH 5,8 mies.

DCR – wskaźnik kontroli choroby (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby; ang. *disease control rate*)

a) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

Tabela 8.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CTH (ocena badacza)

Punkt końcowy	ALC		CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Ogółem				
DOR	72	9,3 mies. [6,9; NE]	35	2,7 mies. [NE; NE]
Obecne mierzalne przerzuty do OUN				
DOR	24	NE [3,6; NE]	16	0
Obecne mierzalne i niemierzalne przerzuty do OUN				
DOR	50	NE [6,2; NE]	26	0

Dane z publikacji Novello 2017b i de Castro 2017b. Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 6,5 mies. vs CTH 5,8 mies.

DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*)

4.1.4. Analiza w podgrupach

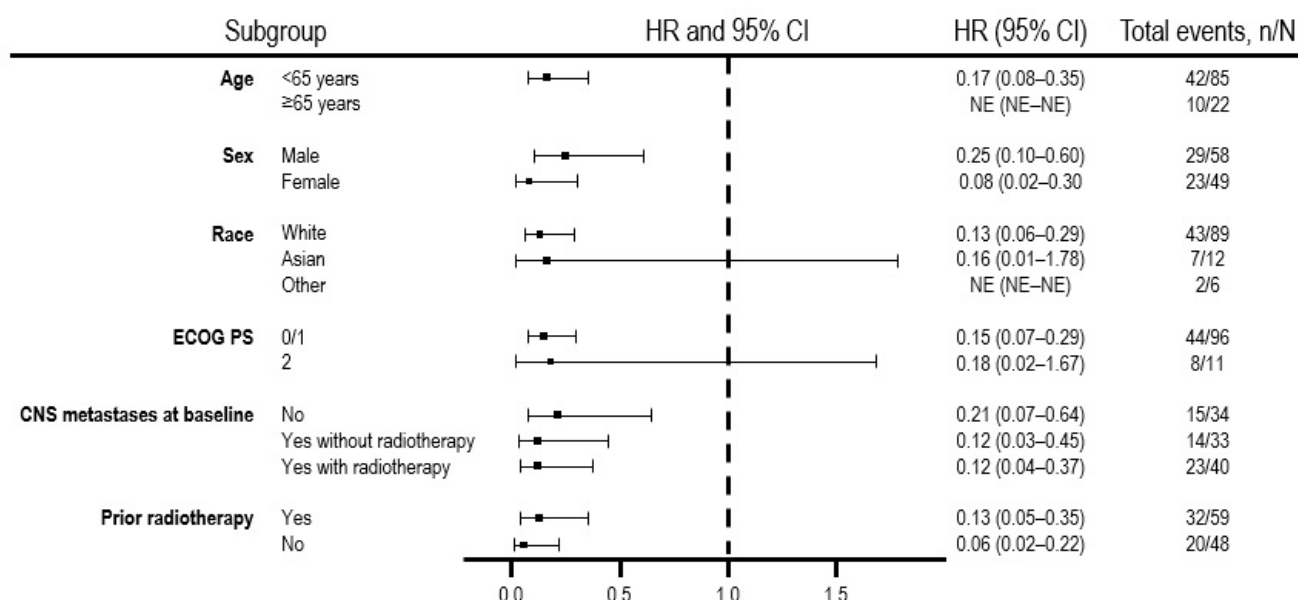
W ramach badania ALUR przeprowadzono analizę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć, rasę, stan sprawności pacjentów wg ECOG, obecność przerzutów w OUN oraz uprzednio przebytą radioterapię. W zdecydowanej większości subpopulacji wykazano, że ALC istotnie statystycznie wydłuża PFS w porównaniu z CTH. Jednocześnie w żadnej kategorii nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami, co oznacza, że przewaga ALC nad CTH dotyczy całej analizowanej populacji ITT niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 9, Rysunek 2).

Tabela 9.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH – analiza w podgrupach

Podgrupa	ALC vs CTH HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	0,15 [0,08; 0,29]	x
Płeć	Mężczyźni	0,25 [0,10; 0,60]
	Kobiety	0,08 [0,02; 0,30]

	Podgrupa	ALC vs CTH HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Rasa	Azjatycka	0,16 [0,01; 1,78]	0,873
	Biała	0,13 [0,06; 0,29]	
	Inna	bd	
Stan sprawności wg ECOG	0–1	0,15 [0,07; 0,29]	0,878
	2	0,18 [0,02; 1,67]	
Przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)	TAK leczone RTH	0,12 [0,04; 0,37]	0,738
	TAK nieleczone RTH	0,12 [0,03; 0,45]	
	NIE	0,21 [0,07; 0,64]	
Przebyta radioterapia	TAK	0,13 [0,05; 0,35]	0,354
	NIE	0,06 [0,02; 0,22]	

Dane z publikacji Novello 2017b.

Rysunek 2.**Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH – analiza w podgrupach, ocena badacza**

Źródło: Novello 2017b

4.2. Bezpieczeństwo terapii

Mimo ponad trzykrotnie dłuższego czasu trwania terapii ALC w porównaniu z CTH (mediana okresu leczenia 20 tyg. vs 6 tyg.), nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym także ciężkich, a także zdarzeń prowadzących do zgonu, zaprzestania lub przerwania terapii oraz do redukcji dawki leku (Tabela 10).

Ponadto u pacjentów leczonych ALC w porównaniu z CTH ryzyko wystąpienia AE było istotnie statystycznie niższe odnośnie do zmęczenia, nudności i łysienia niezależnie od stopnia ciężkości, a także neutropenii stopnia 3.–5. (Tabela 11).

Tabela 10.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania ALC vs CTH

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
AE ogółem	54/70 (77%)	29/34 (85%)	0,90 [0,75; 1,09]	-0,08 [-0,24; 0,07]
AE 3–5. stopnia	19/70 (27%)	14/34 (41%)	0,66 [0,38; 1,15]	-0,14 [-0,34; 0,06]
SAE ogółem	13/70 (19%)	5/34 (15%)	1,26 [0,49; 3,25]	0,04 [-0,11; 0,19]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AE prowadzące do zgonu	0/70 (0%)	1/34 (3%) ^a	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]
AE prowadzące do zaprzestania terapii (<i>treatment discontinuation</i>)	4/70 (6%)	3/34 (9%)	0,65 [0,15; 2,73]	-0,03 [-0,14; 0,08]
AE prowadzące do redukcji dawki leku (<i>dose reduction</i>)	3/70 (4%)	4/34 (12%)	0,36 [0,09; 1,54]	-0,07 [-0,19; 0,04]
AE prowadzące do przerwania terapii (<i>dose interruption</i>)	13/70 (19%)	3/34 (9%)	2,10 [0,64; 6,90]	0,10 [-0,03; 0,23]

Dane z publikacji Novello 2017b, chyba że zaznaczono inaczej.

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 6,5 vs CTH 5,8.

a) Zapalenie płuc o podłożu bakteryjnym.

Tabela 11.
Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CTH

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	ALC, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	ALC, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zmęczenie	4/70 (6%)	9/34 (26%)	0,22 [0,07; 0,65]	NNT = 5 [3; 21]	0/70 (0%)	3/34 (9%)	0,07 [0,004; 1,33]	-0,09 [-0,19; 0,02]
Zaparcia	13/70 (19%)	4/34 (12%)	1,58 [0,56; 4,48]	0,07 [-0,07; 0,21]	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Nudności	1/70 (1%)	6/34 (18%)	0,08 [0,01; 0,65]	NNT = 7 [4; 33]	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Neutropenia	2/70 (3%)	5/34 (15%)	0,19 [0,04; 0,95]	-0,12 [-0,24; 0,01]	0/70 (0%)	4/34 (12%)	0,05 [0,003; 0,99]	NNT = 9 [5; 198]
Niedokrwistość	10/70 (14%)	4/34 (12%)	1,21 [0,41; 3,59]	0,03 [-0,11; 0,16]	1/70 (1%)	2/34 (6%)	0,24 [0,02; 2,59]	-0,04 [-0,13; 0,04]
Astenia*	7/70 (10%)	5/34 (15%)	0,68 [0,23; 1,99]	-0,05 [-0,19; 0,09]	2/70 (3%)	1/34 (3%)	0,97 [0,09; 10,34]	-0,001 [-0,07; 0,07]
Łysienie*	0/70 (0%)	6/34 (18%)	0,04 [0,002; 0,65]	NNT = 6 [4; 22]	0/70 (0%)	0/34 (0%)	ND	ND

Dane z publikacji Novello 2017b, chyba że zaznaczono inaczej.

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 6,5 vs CTH 5,8.

* Odczyty z wykresu z publikacji Mazieres 2017, wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 12.

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

4.3. Jakość życia

4.3.1. Czas do pogorszenia objawów

Mediana czasu do pogorszenia ocenianego w ramach arkusza EORTC QLQ-LC13 złożonego komponentu obejmującego ocenę dolegliwości związanych z kaszlem, dusznościami i bólem w klatce piersiowej była zbliżona w grupach ALC i CTH. Jednakże mediany czasu do pogorszenia jakości życia odnośnie do oceny zmęczenia oraz bólu w ręce/ramieniu były znacznie dłuższe dla pacjentów leczonych ALC w porównaniu z leczonymi CTH (Tabela 13).

Tabela 13.

Czas do pogorszenia objawów ocenianych w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 obejmujących kaszel, duszności i ból w klatce piersiowej, ból w ręce/ramieniu oraz zmęczenie

Komponenta	ALC		CTH		ALC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej	72	1,4 mies. [0,9; 2,9]	35	1,6 mies. [0,9; NE]	bd	bd
Zmęczenie	72	2,7 mies. [1,4; 9,7]	35	1,4 mies. [0,8; NE]	bd	bd
Ból w ręce/ramieniu	72	8,1 mies. [bd]	35	1,9 mies. [bd]	bd	bd

Dane z publikacji Mazeris 2017. Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 6,5 vs CTH 5,8.
NE - nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

4.3.2. Poprawa w jakości życia

Na podstawie oceny wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 (skale objawowe oraz funkcjonowania pacjenta):

- w obszarze jakości życia związanej z objawami choroby:
 - istotną statystycznie przewagę ALC w porównaniu z CTH odnotowano dla poprawy jakości życia odnośnie do łysienia, neuropatii obwodowej i biegunki, z kolei terapia CTH w porównaniu z ALC była istotnie statystycznie związana z poprawą jakości życia odnośnie do zaparcí (Wykres 2, Aneks Tabela 26),
- w obszarze jakości życia związanej z funkcjonowaniem pacjentów:
 - istotną statystycznie przewagę terapii ALC w porównaniu z CTH odnotowano dla średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w funkcjonowaniu fizycznym i poznawczym pacjentów (Wykres 4, Aneks Tabela 28)¹.

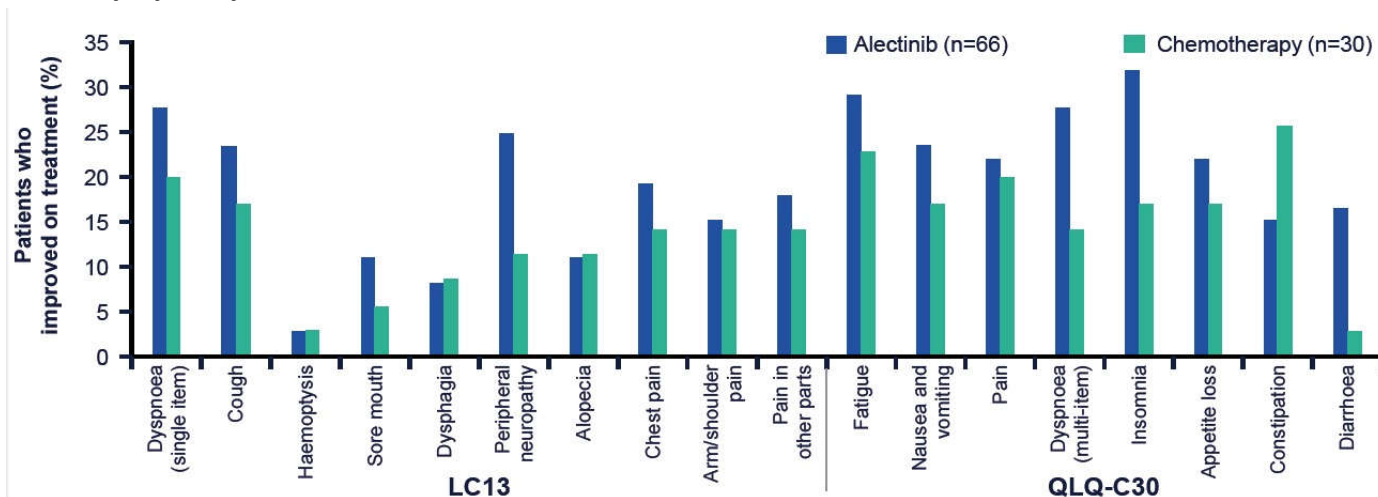
¹ Dla neuropatii obwodowej, biegunki i funkcjonowania fizycznego istotny statystycznie wynik obejmował parametr bezwzględny.

Co istotne, w większości ocenianych komponent ww. kwestionariuszy obserwowano numeryczną przewagę ALC nad CTH:

- w obszarze jakości życia związanej z objawami choroby (Wykres 1, Aneks Tabela 25, Wykres 2, Aneks Tabela 26),
- w obszarze jakości życia związanej z funkcjonowaniem pacjentów (Wykres 3, Aneks Tabela 27),
- a ponadto wśród pacjentów z obecnością przerzutów do OUN (Tabela 14).

Wykres 1.

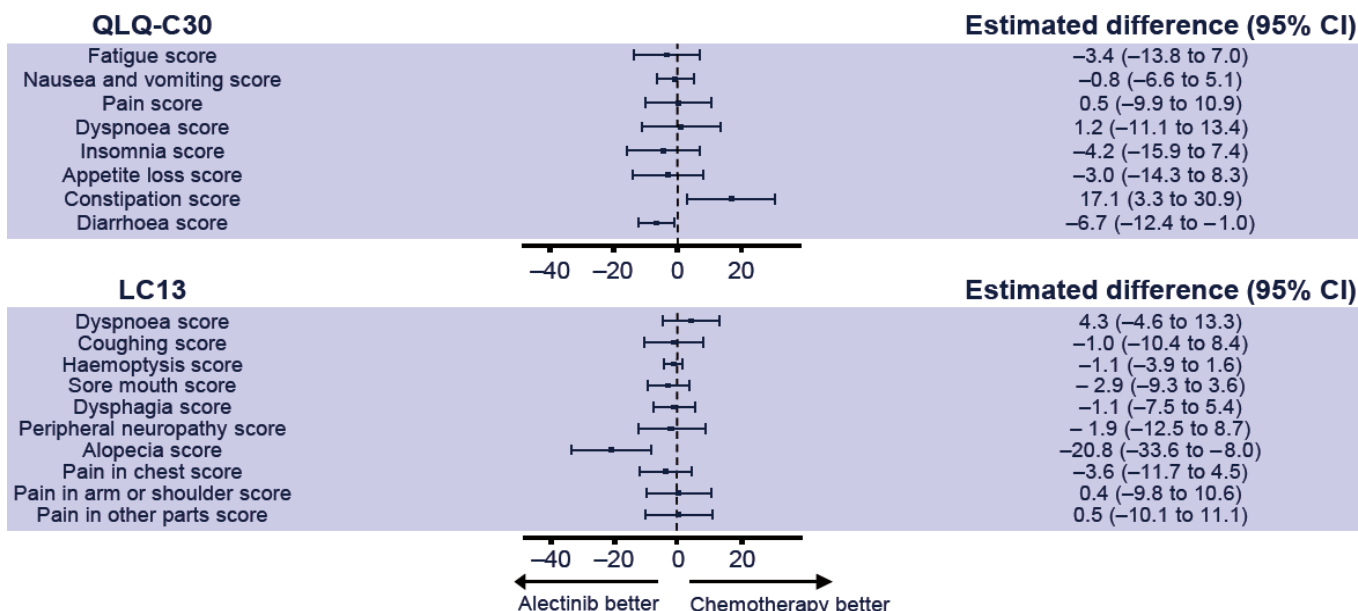
Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 – skale oceny objawowej



Dane z publikacji Mazieres 2017.

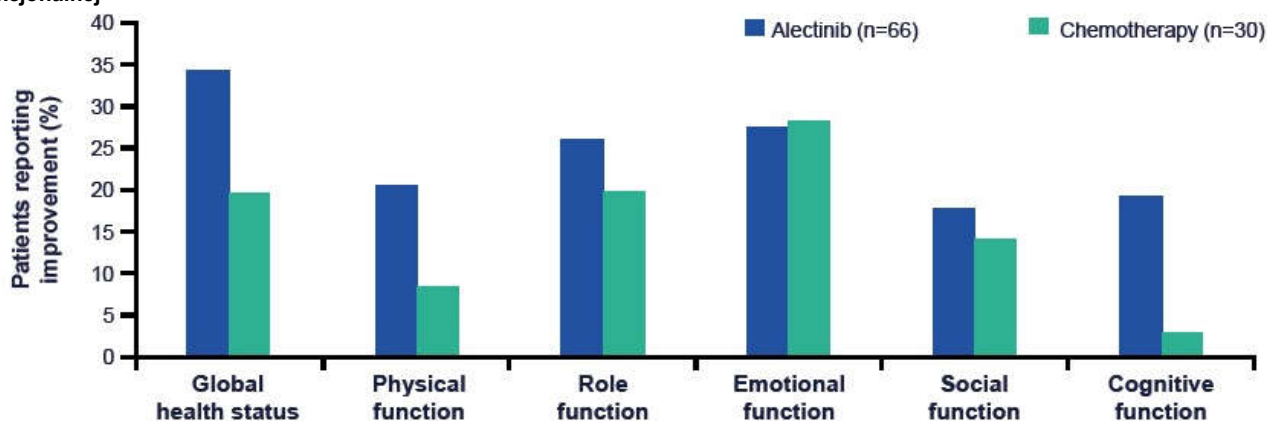
Wykres 2.

Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13



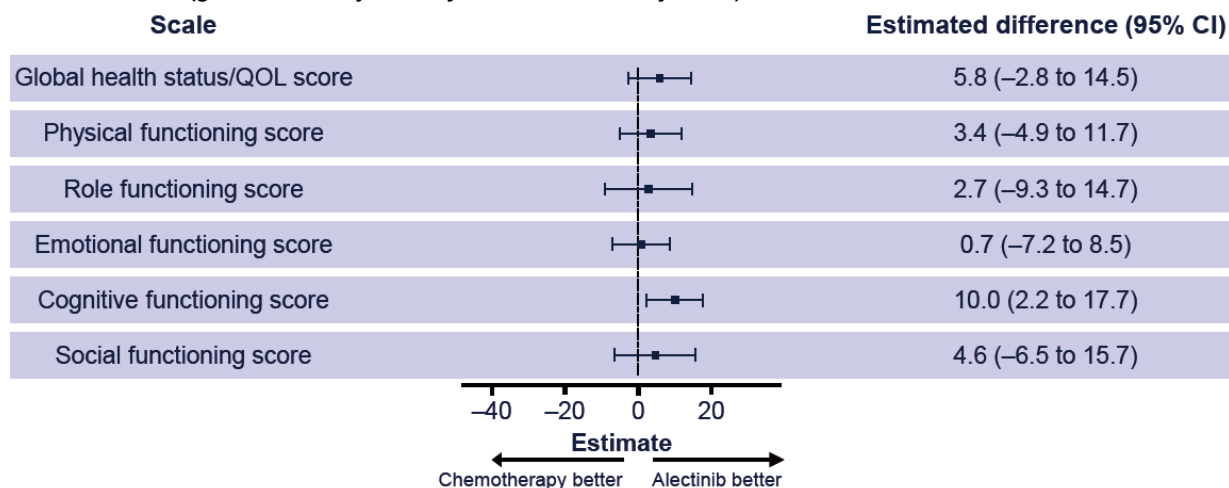
Dane z publikacji Mazieres 2017.

Wykres 3.
Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – skala oceny funkcjonalnej



Dane z publikacji Mazieres 2017.

Wykres 4.
Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne)



Dane z publikacji Mazieres 2017.

Tabela 14.
Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-BN20 dla porównania ALC vs CTH (podgrupa pacjentów z przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline))

Domena	Poprawa jakości życia		ALC vs CTH	
	ALC (%)	CTH (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ból głowy	7/50 (14%)	3/26 (12%)	1,21 [0,34; 4,31]	0,02 [-0,13; 0,18]
Koordinacja ruchowa	9/50 (18%)	1/26 (4%)	4,68 [0,63; 34,96]	NNT = 8 [4; 84]
Komunikacja	9/50 (18%)	2/26 (8%)	2,34 [0,55; 10,05]	0,10 [-0,04; 0,25]

Dane z publikacji Mazeris 2017. Założono liczebności pacjentów z przerzutami mierzalnymi i niemierzalnymi do OUN wskazane w publikacji de Castro 2017a (odpowiednio 50 i 26 pacjentów).

5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań raportujących wyniki dotyczące efektywności praktycznej ALC. Porównanie efektywności praktycznej ALC z komparatorami nie jest zatem możliwe, w związku z czym nie poszukiwano ani nie analizowano danych odnośnie do efektywności praktycznej dla komparatorów.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alektynibu (ALC), docetakselu (DOC) i pemetreksedu (PMX), opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

ALEKTYNIB

Nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alektynibu na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

DOCETAKSEL

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania docetakselu na stronach URPL, EMA i MHRA.

Na stronie FDA znaleziono komunikat o możliwym wystąpieniu łysienia, cystoidalnego obrzęku płamki żółtej i niewydolności nerek. Odnotowano także przypadki zatrucia alkoholem znajdującym się w preparacie. Przedstawiono również informację, że w kombinacji z ketokonazolem (inhibitorem CYP3A4) wzrasta ekspozycja na docetaksel, dlatego należy unikać kombinacji tych leków. W połączeniu z cisplatyną i fluorouracyłem może pojawić się gorączka neutropeniczna i/lub infekcja neutropeniczna. [14–16]

PEMETREKSED

Nie znaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pemetreksedu na stronie URPL, MHRA.

Na stronie FDA znaleziono komunikat dotyczący konieczności stosowania suplementacji kwasem foliowym drogą doustną oraz domięśniowo witaminą B12 jak i deksametazonu na dzień przed, a także po zakończeniu stosowania pemetreksedu w celu zmniejszenia toksyczności preparatu. W komunikatach FDA i EMA poinformowano, że możliwe jest także wystąpienie anemii hemolitycznej zarówno w monoterapii pemetreksedem jak i w terapii skojarzonej. [17–19]

7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy (Rozdz. 2.2).

8. WNIOSKI KOŃCOWE

Alektynib wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową w monoterapii pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotyningiem. Alektynib ponadto jest znacznie skuteczniejszy niż aktualnie stosowana w tej populacji pacjentów chemioterapia obejmująca monoterapię docetakselem lub pemetreksedem.

W ramach porównania bezpośredniego wykazano, że ALC w porównaniu z CTH znacznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), a obserwowane różnice osiągają istotność nie tylko statystyczną, ale mają również znaczenie kliniczne. Mediana przeżycia bez progresji choroby wśród leczonych ALC wyniosła prawie 10 mies., podczas gdy u pacjentów leczonych CTH nie przekroczyła 1,5 miesiąca. Ponadto ALC w porównaniu z CTH istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (ORR), a także tych u których uzyskano kontrolę choroby (DCR). Wysoka skuteczność ALC w porównaniu z CTH została także potwierdzona w gorzej rokującej i trudniejszej w leczeniu populacji pacjentów z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym – 54% pacjentów z mierzalnymi zmianami w OUN leczonych ALC osiągnęło odpowiedź na leczenie, podczas gdy żaden z pacjentów z grupy leczonych CTH nie uzyskał odpowiedzi na otrzymaną terapię. Także czas wolny od progresji choroby (PFS) był znacznie dłuższy w grupie leczonych ALC w porównaniu z CTH (9,6 vs 1,4 mies.).

Mimo ponad 3-krotnie dłuższego okresu leczenia ALC, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji toksyczności w porównaniu z CTH, natomiast w ramieniu ALC niższe było ryzyko wystąpienia zmęczenia, nudności i łysienia niezależnie od stopnia ciężkości, a także neutropenii 3.–5. stopnia.

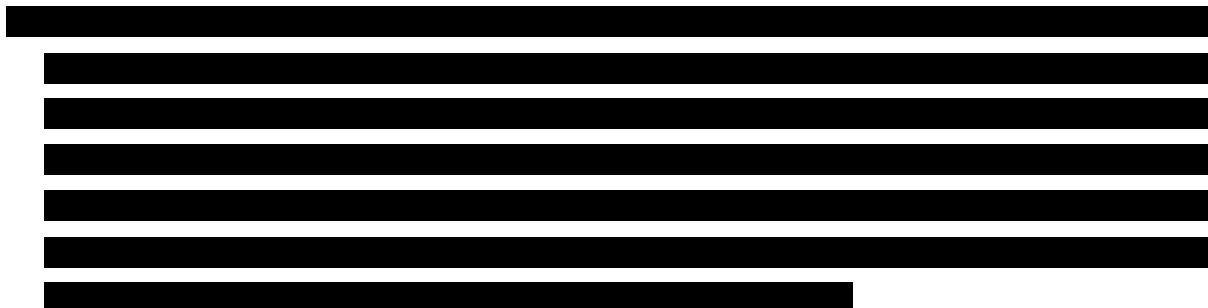
Wysoka skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji znalazły odzwierciedlenie w jakości życia. Wykazano istotną statystycznie przewagę ALC nad CTH odnośnie do funkcjonowania poznawczego oraz numeryczną przewagę w obrębie większości analizowanych obszarów związanych z objawami choroby i z funkcjonowaniem pacjenta, a także w subpopulacji chorych z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.

W dodatkowo przeprowadzonym na wniosek AOTMiT porównaniu pośrednim wykazano przewagę ALC nad CER odnośnie do skuteczności terapii. Szczegóły porównania zaprezentowano w ramach analizy dodatkowej w Aneksie (Aneks F).

9. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak zaślepienia w badaniu ALUR.



10. DYSKUSJA

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn i trzecim co do częstości u kobiet, a w odniesieniu do śmiertelności ten rodzaj nowotworu złośliwego zajmuje u mężczyzn i kobiet pierwsze miejsce. [20, 21] Istotnym czynnikiem mającym wpływ na wybór ścieżki leczenia pacjentów z NDRP jest obecność zaburzeń cytogenetycznych, np. mutacji genu EGFR/T790M lub rearanżacji genu ALK (ALK+). Aktualnie w Polsce po zdiagnozowaniu NDRP, w pierwszej kolejności przeprowadza się testy na obecność mutacji EGFR/T790M, a w przypadku jej braku kolejnym krokiem jest badanie w kierunku wykrycia obecności rearanżacji genu ALK (ALK+), która stanowi wskazanie do zastosowania odpowiedniego leczenia celowanego na ALK+. Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce chorzy z NDRP ALK+ w ramach I linii terapii otrzymują standardową chemioterapię, najczęściej obejmującą związki platyny i leki III generacji (np. pemetreksed, gemcytabinę lub paklitaksel), a dopiero po jej niepowodzeniu uzyskują możliwość kwalifikacji do programu lekowego leczenia celowanego kryzotynibem (CRZ). Co istotne, CRZ ma ograniczoną zdolność przenikania bariery krew-mózg, a co za tym idzie nie jest jednak skuteczny u chorych z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego [22, 23], a także, mimo uzyskania odpowiedzi na leczenie, wiąże się z ryzykiem rozwinięcia oporności na jego działanie [24]. Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby w tym zakresie była decyzja komisji Europejskiej podjęta w lutym 2017 roku o rejestracji alektynibu (ALC, produkt leczniczy Alecensa®) [25], który wykazuje bardzo wysoką skuteczność wśród pacjentów będących po niepowodzeniu terapii CRZ, w tym także wśród chorych z obecnością przerzutów w OUN.

Przeprowadzona analiza kliniczna została oparta o przeszukanie systematyczne ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych umożliwiających porównanie ALC z chemioterapią standardową (CTH), obejmującą monoterapię docetakselem (DOC) lub pemetreksedem (PMX), a więc terapiami stosowanymi aktualnie w Polsce po niepowodzeniu standardowej chemioterapii (w ramach I linii) oraz po terapii CRZ (w ramach II linii). Uzasadnienie wyboru tych dwóch leków jako komparatorów, a także ich aktualny status refundacyjny omówiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [3]

W toku przeszukania systematycznego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją (ALUR) bezpośrednio porównujące ALC z CTH, w ramach którego w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali monochemioterapię DOC (74% pacjentów) lub PMX (26% pacjentów). Dostępne doniesienia wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX i DOC w zakresie przeżycia całkowitego, którego mediana wyniosła odpowiednio 8,3 mies. i 7,9 mies. (HR = 0,99 [0,82; 1,20]), co oznacza że pod względem efektu terapeutycznego terapię w grupie kontrolnej cechowała wysoka homogenność. [26, 27]

W ramach badania ALUR wykazano znaczną przewagę ALC nad CTH odnośnie do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR 38% vs 3% w ocenie badacza) oraz kontroli choroby (DCR 81% vs 29%), w ramach której oprócz chorych z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenia ujętych w ORR uwzględnia się także pacjentów z ustabilizowaną chorobą. O znacznej skuteczności ALC w porównaniu z CTH świadczą bardzo niskie wartości NNT, odpowiednio dla ORR i DCR wynoszące 3 [3; 5] i 2 [2; 3].

Stosowanie ALC w porównaniu z CTH wiązało się także ze znacznym wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby (PFS HR = 0,15 [0,08; 0,29]). Mediana PFS wśród leczonych ALC była w ocenie badacza blisko 7-krotnie dłuższa niż wśród chorych leczonych CTH, wynosząc odpowiednio 9,6 mies. i 1,4 mies., co jest istotnym wynikiem nie tylko ze statystycznego, ale i z klinicznego punktu widzenia.

Nawet u 35% pacjentów z NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK wykrywane są przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a u kolejnych chorych przerzuty tego rodzaju pojawiają się w wyniku przebycia nieskutecznego leczenia, w tym także w trakcie terapii kryzotynibem, jedynym aktualnie refundowanym w Polsce lekiem celowanym na NDRP ALK+. W przeciwieństwie do kryzotynibu, alekty nib nie jest substratem glikoproteiny P ani białka BCRP, będących nośnikami wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i tam pozostawać. [23] Warto podkreślić, że w badaniu ALUR bardzo duża przewaga ALC nad CTH odnośnie do odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od progresji choroby była widoczna także wśród pacjentów z obecnością przerzutów do OUN, niezależnie od ich rodzaju (mierzalne i niemierzalne), a także niezależnie od wcześniejszego stosowania radioterapii. W grupie ALC odnotowano także istotnie statystycznie mniej przypadków progresji w OUN w porównaniu z pacjentami leczonymi CTH.

Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazała, że ALC jest wysoce skuteczny niezależnie od płci pacjentów, a także ich rasy oraz stanu sprawności ECOG, co oznacza, że wyniki uzyskane w badaniu ALUR odpowiadają także omawianej populacji docelowej, tj. kobiet i mężczyzn o stanie sprawności wynoszącym od 0 do 2 w skali ECOG.

Badanie ALUR jest w toku, a dotychczas przeprowadzono jedną analizę pośrednią dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6,5 mies. w grupie ALC oraz 5,8 mies. w ramieniu CTH. Na podstawie dostępnych danych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ALC i CTH w przeżyciu całkowitym, aczkolwiek uwidoczniła się tendencja na korzyść ALC (HR = 0,89 [0,35; 2,24]). Stosunkowo niewielką różnicę pomiędzy ocenianymi terapiami pod względem przeżycia całkowitego, pomimo spektakularnych różnic w zakresie aktywności przeciwnowotworowej (PFS, ORR) można wyjaśnić zbyt krótkim okresem obserwacji w badaniu, [REDACTED]

Wyniki badania ALUR są spójne z wynikami wcześniej przeprowadzonych, nierandomizowanych badań klinicznych II fazy (Ou 2016, Shaw 2016 [28, 29]), obejmujących łącznie 225 pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca z obecnością rearanżacji w genie ALK, będących po niepowodzeniu terapii kryzotynibem, spośród których 72% pacjentów przeszło ponadto nieskuteczne leczenie chemioterapeutyczne. Mediany PFS wyniosły 8,1 mies. [6,12; 12,6] w badaniu Shaw 2016 oraz 8,9 mies. [5,6; 11,3] w badaniu Ou 2016, a odpowiedź na otrzymane leczenie uzyskało 48–50% pacjentów. [28, 29]

Mediana okresu leczenia ALC w porównaniu z CTH była ponad 3-krotnie dłuższa (20 tyg. vs 6 tyg.), mimo tego terapia ALC była lepiej tolerowana przez pacjentów w porównaniu z CTH, powodując mniej przypadków uciążliwych, typowych dla chemioterapii, zdarzeń niepożądanych obejmujących

zmęczenie, nudności, łysienie i neutropenię. Profil bezpieczeństwa ALC jest znany i opisany w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Alecensa®, w którym zwraca się uwagę m.in. na ryzyko wystąpienia zapalenia płuc, bradykardii i hepatotoksyczności. [25]

Dla pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, po przebytych już dwóch liniach leczenia, w tym jednej chemioterapii o dość uciążliwym profilu bezpieczeństwa (bardzo wysoka emetogenność pochodnych platyny, neuro- i nefrotoksyczność) bardzo ważnym aspektem jest, aby dalsza terapia nie pogarszała ich komfortu i jakości życia. W badaniu ALUR pacjenci otrzymujący ALC uzyskiwali lepsze niż CTH wskaźniki jakości życia w obszarach związanych z objawami choroby oraz w zakresie związanym z funkcjonowaniem m.in. poznawczym. Pozytywny wpływ ALC na jakość życia odnotowano także w subpopulacji chorych z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Należy dodać, że wyniki przemawiają na korzyść ALC mimo wysokiej częstości cross-over związanej z bardzo krótką medianą PFS w grupie CTH (1,5 mies.)

Podsumowując, ALC stosowany w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ po niepowodzeniu dwóch linii terapii jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną, znacznie przewyższającą dostępne obecnie leczenie chemioterapeutyczne zarówno pod względem wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, jak i odsetka odpowiedzi na leczenie, przy korzystniejszym niż CTH profilu bezpieczeństwa i pozytywnym wpływie na jakość życia pacjentów. Warto zauważyć, że aktualnie w Polsce pacjenci z NDRP z obecnością innych zaburzeń cytogenetycznych, jak mutacja EGFR lub T790M mają dostęp do kilku terapii celowanych (np. afatynib, erlotynib, gefitynib, ozymertynib). Terapia ALC daje nadzieję pacjentom, którzy aktualnie pozostają bez dostępu do nowoczesnego i skutecznego leczenia, obciążonych pogarszającym ich rokowanie zaburzeniem cytogenetycznym.

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 15.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	2.3.2, 3.1, Aneks A.1	15, 18–19, 46–47
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD: 2	APD: 8–30
2. opis technologii opcjonalnych	APD: 6	APD: 43–51
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1, Aneks A.1	13–17, 18–19, 46–47
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	13–14, Tabela 2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	34
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2., 3.2, Aneks D	13–14, 19–20, 59–62
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2., 3.2, Aneks D APD: 6	13–14, 19–20, 59–62 APD: 44–52
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2.	11–12, 13–14
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	18–19, Tabela 3
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	46–47
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	18–19
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks D	19–20, 59–62
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, Aneks E	21–31, 63–66
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6	33
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [3]

12. BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (22.11.2017).
2. MZ. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (22.11.2017).
3. [Redacted]
4. Castro J de, Novello S, Mazieres J, Oh I, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Marinis F de, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Chlistalla M, Smoljanovic V, i in. CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. Poster 1346P. *ESMO Congress*; 2017.
5. Castro J de, Novello S, Mazieres J, Oh I, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Marinis F de, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Chlistalla M, Smoljanovic V, i in. (2017) CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. Proffered paper.
6. Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. 1299O_PR - Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *ESMO 2017 Congress*; 11 wrzesień 2017.
7. Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *ESMO Congress*; 2017; Madryt. .
8. Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. (2017) Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). Proffered paper.
9. Mazieres J, Novello S, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Wolf J, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Karagiannis T, Chlistalla M, Smoljanovic V, Oh I. Patient-reported outcomes and safety from the phase III ALUR study of alectinibvs chemotherapy in pre-treated ALK+ NSCLC. Poster P1.01-013. *ESMO Congress*; 2017.
10. Wolf J, Oh I-J, Mazieres J, Castro J de, Revil C, Kotb A, Johansdottir H, Zeaiter A, Novello S. (2016) ALUR: a phase 3 study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 27(suppl_6):
11. NCT02604342_Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604342?term=NCT02604342&rank=1> (9.10.2017).
- [Redacted]
- [Redacted]
14. FDA. (2014) FDA. Docefrez (docetaxel) Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm422805.htm> (4.10.2017).
15. FDA. (2016) FDA. Docetaxel Injection Solution for Intravenous Infusion. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm396551.htm> (4.10.2017).
16. FDA. (2015) FDA. Taxotere (docetaxel) injection concentrate. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm212079.htm> (4.10.2017).
17. FDA. (2013) FDA. Alimta for intravenous use. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161023084543/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm371329.htm> (4.10.2017).
18. FDA. (2012) FDA. Alimta lyophilized powder. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327519.htm> (4.10.2017).
19. EMA. (2015) Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation. Pemetrexed. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000564/WC500200366.pdf (4.10.2017).

20. KRN. Krajowy rejestr nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (3.1.2018).
21. WHO. (2012) Cancer today. Population fact sheets: World. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=900&sex=0> (17.11.2016).
22. Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. (2015) Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin. Cancer Res.* 21(10):2227–2235.
23. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. (2015) Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer Metastasis Rev* 34(4):797–805.
24. Czyżykowski R, Dębska S, Habib M, Krakowska M, Kubicka J, Potemski P. (2012) Kryzotylin — nowy lek ukierunkowany molekularnie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Oncology in Clinical Practice* 8(5):193–203.
25. ChPL Alecensa (Alectynib). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171218139446/anx_139446_pl.pdf (3.1.2018).
26. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Pawel J von, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar null, i in. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 22(9):1589–1597.
27. Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillot D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C, 0506 GFPC Team. (2011) Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. *J Thorac Oncol* 6(1):161–168.
28. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, Zeaiter A, Bordogna W, i in. (2016) Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17(2):234–242.
29. Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B, Lena H, Moro-Sibilot D, Bearz A, Ramirez SV, Mekhail T, Spira A, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, i in. (2016) Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J. Clin. Oncol.* 34(7):661–668.
30. NCT02521051_Phase I_II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02521051?term=NCT02521051&rank=1> (9.10.2017).
31. NCT03271554_Treatment Registry of Alectinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Korea. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03271554?term=NCT03271554&rank=1> (9.10.2017).
32. NCT02075840_A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants (ALEX). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840?term=NCT02075840&rank=1> (9.10.2017).
33. EudraCT 2013-004133-33_Alectinib versus crizotinib in previously untreated patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004133-33/PL> (9.10.2017).
34. NCT02013219_A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013219?term=NCT02013219&rank=1> (9.10.2017).
35. EudraCT 2015-000634-29_A Study of Alectinib versus Pemetrexed or Docetaxel in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000634-29/ES> (9.10.2017).
36. NCT02838420_A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02838420?term=NCT02838420&rank=1> (9.10.2017).
37. NCT02271139_Expanded Access Study of Alectinib for Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02271139?term=NCT02271139&rank=1> (9.10.2017).
38. NCT03131206_A Study of Alectinib in RET-rearranged Non-small Cell Lung Cancer or RET-mutated Thyroid Cancer - Tabular View - ClinicalTrials. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131206?term=NCT03131206&rank=1> (9.10.2017).
39. NCT03202940_A Phase IB_II Study of Alectinib Combined With Cobimetinib in Advanced ALK-Rearranged (ALK+) NSCLC - Full Text View - ClinicalT. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03202940?term=NCT03202940&rank=1> (9.10.2017).
40. NCT03155009_A Study of the Efficacy and Safety of Alectinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (ATALK). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155009?term=NCT03155009&rank=1> (9.10.2017).

41. NCT03178552_A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552?term=NCT03178552&rank=1> (9.10.2017).
42. EudraCT 2017-000076-28_A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000076-28/ES> (9.10.2017).
43. NCT03194893_A Roll Over Study of Alectinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194893?term=NCT03194893&rank=1> (9.10.2017).
44. EudraCT 2017-000207-24_A Rollover Study of Alectinib in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000207-24/ES> (9.10.2017).
45. NCT01801111_A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01801111?term=NCT01801111&rank=1> (9.10.2017).
46. EudraCT 2012-004455-36_Safety and efficacy study of RO5424802 in patients with non-small cell lung cancer with ALK mutation that did not respond or stop responding to crizotinib. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004455-36/SE> (9.10.2017).

13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Tabele

Tabela 1.	Schemat PICOS dla analiz (populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań).....	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	13
Tabela 3.	Publikacje do badania ALUR, włączonego do analizy klinicznej	19
Tabela 4.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CTH	21
Tabela 5.	Skumulowane odsetki pacjentów z progresją w OUN w 3., 6., 9. oraz 12. mies. dla porównania ALC vs CTH (ocena niezależnej komisji).....	21
	22
Tabela 7.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CTH	23
Tabela 8.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CTH (ocena badacza).....	24
Tabela 9.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH – analiza w podgrupach	24
Tabela 10.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania ALC vs CTH.....	26
Tabela 11.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CTH	27
Tabela 12.	27
Tabela 13.	Czas do pogorszenia objawów ocenianych w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 obejmujących kaszel, duszności i ból w klatce piersiowej, ból w ręce/ramieniu oraz zmęczenie	29
Tabela 14.	Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-BN20 dla porównania ALC vs CTH (podgrupa pacjentów z przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>))	31
Tabela 15.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	40
	46
	46
	46
	47
Tabela 20.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	48
Tabela 21.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	52
Tabela 22.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane	53
Tabela 23.	Opis badań klinicznych w toku dla alektynibu.....	56
Tabela 24.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALUR na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	62
Tabela 25.	Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 – skale oceny objawowej	63
Tabela 26.	Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13.....	63
Tabela 27.	Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – skala oceny funkcjonalnej.....	64
Tabela 28.	Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne).....	65
Tabela 29.	Pacjenci, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia dla porównania ALC vs CTH.....	65
Tabela 30.	Ekspozycja na leczenie dla porównania ALC vs CTH	65
	65
Tabela 32.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH	68
Tabela 33.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALC vs CTH [dane poufne] oraz CER vs CTH	68
Tabela 34.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH.....	69

Tabela 35.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CTH (ocena badacza) oraz CER vs CTH.....	69
Tabela 38.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH	71
Tabela 36.	Porównanie pośrednie ALC vs CER odnośnie do zdarzeń niepożądanych (ogółem)	71
Tabela 37.	Porównanie pośrednie ALC vs CER odnośnie do zdarzeń niepożądanych (3-5 vs 3-4 stopień)	72
Tabela 39.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania CER vs CTH	73
Tabela 40.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ASCEND-5 na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	79
Wykresy		
Wykres 1.	Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 – skale oceny objawowej	30
Wykres 2.	Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13.....	30
Wykres 3.	Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – skala oceny funkcjonalnej	31
Wykres 4.	Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne).....	31
Rysunki		
Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	18
Rysunek 2.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH – analiza w podgrupach, ocena badacza.....	25

ANEKS A. PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

■	■	■	
■	■		
■	■		
■	■		
■	■	■	
■			
■			
■			
■			
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 20.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Asao 2017	Metodyka i populacja	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów, niejasne czy pacjenci byli uprzednio leczeni P-CTH, brak wyników dla I linii leczenia ALC, populacja azjatycka (brak danych odnośnie dawkowania ALC)	Sequential Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Japanese Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis.	Asao, Tetsuhiko; Fujiwara, Yutaka; Itahashi, Kota; Kitahara, Shinsuke; Goto, Yasushi; Horinouchi, Hidehito; Kanda, Shintaro; Nokihara, Hiroshi; Yamamoto, Noboru; Takahashi, Kazuhisa; Ohe, Yuichiro	Clin Lung Cancer. 2017 Jul;18(4):e251-e258
2.	Chiari 2015	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis.	Chiari, Rita; Metro, Giulio; Iacono, Daniela; Bellezza, Guido; Rebonato, Alberto; Dubini, Alessandra; Sperduti, Isabella; Bennati, Chiara; Paglialonga, Luca; Burgio, Marco Angelo; Baglivo, Sara; Giusti, Raffaele; Minotti, Vincenzo; Delmonte, Angelo; Crino, Lucio	Lung Cancer. 2015 Nov;90(2):255-60
3.	Duruiseaux 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study.	Duruiseaux, Michael; Besse, Benjamin; Cadranet, Jacques; Perol, Maurice; Mennecier, Bertrand; Bigay-Game, Laurence; Descourt, Renaud; Dansin, Eric; Audigier-Valette, Clarisse; Moreau, Lionel; Hureau, Jose; Veillon, Remi; Otto, Josiane; Madroszyk-Flandin, Anne; Cortot, Alexis; Guichard, Francois; Boudou-Rouquette, Pascaline; Langlais, Alexandra; Missy, Pascale; Morin, Franck; Moro-Sibilot, Denis	Oncotarget. 2017 Mar 28;8(13):21903-21917
4.	Ito 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Sequential Therapy with Crizotinib and Alectinib in ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer-A Multicenter Retrospective Study.	Ito, Kentaro; Hataji, Osamu; Kobayashi, Hiroyasu; Fujiwara, Atsushi; Yoshida, Masamichi; D'Alessandro-Gabazza, Corina N; Itani, Hidetoshi; Tanigawa, Motoaki; Ikeda, Takuya; Fujiwara, Kentaro; Fujimoto, Hajime; Kobayashi, Tetsu; Gabazza, Esteban C; Taguchi, Osamu; Yamamoto, Nobuyuki	J Thorac Oncol. 2017 Feb;12(2):390-396
5.	Lin 2016b	Metodyka	Opisy pojedynczych przypadków	Clinical Activity of Alectinib in Advanced RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer.	Lin, Jessica J; Kennedy, Elizabeth; Sequist, Lecia V; Brastianos, Priscilla K; Goodwin, Kelly E; Stevens, Sara; Wanat, Alexandra C; Stober, Lisa L; Digumarthy, Subba R; Engelman, Jeffrey A; Shaw, Alice T; Gainor, Justin F	J Thorac Oncol. 2016 Nov;11(11):2027-2032

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
6.	Perez 2016	Metodyka	Analiza retrospektywna pacjentów z badań klinicznych	Analysis of clinical characteristics and outcomes of ALK positive (ALK+) patients treated with ALK inhibitors (ALKi)	Perez S.C.; Aranda N.P.; Navarro A.; Marti A.M.; De Castro A.M.M.; Cabrera G.; Vilaro M.; Carbonell L.; De La Fuente I.; Piera A.; Martinez L.; Hernandez-Losa J.; Sansano I.; Felip E.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34
7.	Reckamp 2017	Metodyka	Porównanie pośrednie	Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of relative efficacy for brigatin b vs. ceritinib and alectinib in crizotinib-resistant anaplastic lymphoma kinase (ALK+) nonsmall cell lung cancer (NSCLC)	Reckamp K.L.; Lee J.; Huang J.; Proskorovsky I.; Reichmann W.; Krotneva M.; Kerstein D.; Huang H.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35
8.	Schmid 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Clinical Outcome of ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with De Novo EGFR or KRAS Co-Mutations Receiving Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)	Schmid S.; Gautschi O.; Rothschild S.; Mark M.; Froesch P.; Klingbiel D.; Reichegger H.; Jochum W.; Diebold J.; Früh M.	Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:681-688
9.	Watanabe 2016	Metodyka i populacja	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów, 45% populacji nieleczonej uprzednio P-CTH, populacja azjatycka (brak danych odnośnie dawkowania ALC)	Progression-Free and Overall Survival of Patients With ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treated Sequentially With Crizotinib and Alectinib.	Watanabe, Satomi; Hayashi, Hidetoshi; Okamoto, Kunio; Fujiwara, Kimiko; Hasegawa, Yoshikazu; Kaneda, Hiroyasu; Tanaka, Kaoru; Takeda, Masayuki; Nakagawa, Kazuhiko	Clin Lung Cancer. 2016 Nov;17(6):528-534
10.	Woo 2017	Metodyka	Analiza w podgrupach w zależności od genotypu ALK	Differential protein stability and clinical responses of EML4-ALK fusion variants to various ALK inhibitors in advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer.	Woo, C G; Seo, S; Kim, S W; Jang, S J; Park, K S; Song, J Y; Lee, B; Richards, M W; Bayliss, R; Lee, D H; Choi, J	Ann Oncol. 2017 Apr 1;28(4):791-797
11.	Curra 2015	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Sequential strategy with ALK-TKIs for ALK-positive advanced NSCLC: Results of a multicenter analysis	Curra M.F.; Iacono D.; Delmonte A.; Metro G.; Pagliarunga L.; Dubini A.; Bennati C.; Giusti R.; Crino L.; Sperduti I.; Chiari R.	Annals of Oncology. 2015;26
12.	Komiya 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	A retrospective analysis of the efficacy and safety of ALK inhibitors in a kpositive lung cancer patients	Komiya K.; Nakamura T.; Kurihara Y.; Hirakawa H.; Sadamatsu H.; Nakashima C.; Umeguchi H.; Takeda Y.; Kimura S.; Sueoka-Aragane N.	Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S1178-S1179

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
13.	Murakami 2017	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Long-term clinical outcomes of ALK inhibitors in patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer	Murakami H.; Ono A.; Nakashima K.; Omori S.; Wakuda K.; Kenmotsu H.; Naito T.; Takahashi T.	Journal of Clinical Oncology. 2017;35
14.	Sakata 2016	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	A case series of eight patients treated with alectinib including a case of interstitial lung disease	Sakata Y.; Kawamura K.; Yasuda Y.; Shingu N.; Anan K.; Ichikado K.	European Respiratory Journal. 2016;48
15.	Yoshida 2015	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów	Impact of alectinib on survival after crizotinib failure in ALK-positive NSCLC patients	Yoshida T.; Oya Y.; Shimizu J.; Tanaka K.; Horio Y.; Hida T.; Yatabe Y	Journal of Clinical Oncology. 2015;33
16.	Metro 2016	Populacja	Pacjenci z przerzutami do OUN, niejasne czy pacjenci byli uprzednio leczeni P-CTH, 3 pacjentów (27%) leczonych w ramach badań klinicznych, 4 pacjentów (36%) leczonych uprzednio certyn b em (brak refundacji w Polsce)	Alectinib's activity against CNS metastases from ALK-positive non-small cell lung cancer: a single institution case series.	Metro, Giulio; Lunardi, Gianluigi; Bennati, Chiara; Chiarini, Pietro; Sperduti, Isabella; Ricciuti, Biagio; Marcomigni, Luca; Costa, Cinzia; Crino, Lucio; Floridi, Piero; Gori, Stefania; Chiari, Rita	J Neurooncol. 2016 Sep;129(2):355-61
17.	Yoshida 2016	Populacja	Niejasne czy pacjenci byli uprzednio leczeni P-CTH, populacja azjatycka (brak danych odnośnie dawkowania ALC)	Clinical impact of crizotin b on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer	Yoshida T.; Oya Y.; Tanaka K.; Shimizu J.; Horio Y.; Kuroda H.; Sakao Y.; Hida T.; Yatabe Y.	Lung Cancer. 2016;97:43-47
18.	Hida 2016	Interwencja	Dawkowanie ALC niezgodne z ChPL (ALC w dawce 300 mg BID)	Pharmacologic study (JP28927) of alectinib in Japanese patients with ALK+ non-small-cell lung cancer with or without prior crizotin b therapy.	Hida, Toyoaki; Nakagawa, Kazuhiko; Seto, Takashi; Satouchi, Miyako; Nishio, Makoto; Hotta, Katsuyuki; Takahashi, Toshiaki; Ohe, Yuichiro; Takeda, Koji; Tatsuno, Masahiro; Asakawa, Takashi; Shimada, Tadashi; Tanaka, Tomohiro; Tamura, Tomohide	Cancer Sci. 2016 Nov;107(11):1642-1646
19.	Hida 2017a	Interwencja	Dawkowanie ALC niezgodne z ChPL (ALC w dawce 300 mg BID)	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial.	Hida, Toyoaki; Nokihara, Hiroshi; Kondo, Masashi; Kim, Young Hak; Azuma, Koichi; Seto, Takashi; Takiguchi, Yuichi; Nishio, Makoto; Yoshioka, Hiroshige; Imamura, Fumio; Hotta, Katsuyuki; Watanabe, Satoshi; Goto, Koichi; Satouchi, Miyako; Kozuki, Toshiyuki; Shukuya, Takehito; Nakagawa, Kazuh ko; Mitsudomi, Tetsuya; Yamamoto, Nobuyuki; Asakawa, Takashi; Asabe, Ryoichi; Tanaka, Tomohiro; Tamura, Tomohide	Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):29-39

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
20.	Hida 2017b	Interwencja	Dawkowanie ALC niezgodne z ChPL (ALC w dawce 300 mg BID)	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial	Hida T; Nokihara H; Kondo M; Kim YH; Azuma K; Seto T; Takiguchi Y; Nishio M; Yoshioka H; Imamura F; Hotta K; Watanabe S; Goto K; Satouchi M; Kozuki T; Shukuya T; Nakagawa K; Mitsudomi T; Yamamoto N; Asakawa T; Asabe R; Tanaka T; Tamura T	Lancet. 2017;(no pagination)
21.	Nokihara 2016	Interwencja	Dawkowanie ALC niezgodne z ChPL (ALC w dawce 300 mg BID)	Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study	Nokihara H.; Hida T.; Kondo M.; Hak Kim Y.; Azuma K.; Seto T.; Takiguchi Y.; Nishio M.; Yoshioka H.; Imamura F.; Hotta K.; Watanabe S.; Goto K.; Nakagawa K.; Mitsudomi T.; Yamamoto N.; Kuriki H.; Asabe R.; Tanaka T.; Tamura T.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34
22.	Takiguchi 2017	Interwencja	Dawkowanie ALC niezgodne z ChPL (ALC w dawce 300 mg BID)	Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC)	Takiguchi Y; Hida T; Nokihara H; Kondo M; Kim YH; Azuma K; Seto T; Nishio M; Yoshioka H; Imamura F; Hotta K; Watanabe S; Goto K; Nakagawa K; Mitsudomi T; Yamamoto N; Kuriki H; Inagaki N; Tanaka T; Tamura T	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35
23.	Bonaventura 2016	Punkty końcowe	Brak wyników będących przedmiotem analizy klinicznej	Treatment patterns of ALK+ non-small cell lung cancer in Japan	Bonaventura M; Higginbottom K; Meyers A; Morimoto Y; Ilacqua J	Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria. Conference start: 20161029. Conference end: 20161102. 2016;19:A765
24.	Gainor 2017	Inne	Typ publikacji (komentarz do badania)	J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer.	Gainor, Justin F; Shaw, Alice T	Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):3-4

ANEKS B. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)

Tabela 21.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wsze kie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 22.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;
- Inne.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

ANEKS C. BADANIA W TOKU

Tabela 23.
Opis badań klinicznych w toku dla alektynibu

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania/Sponsor
NCT02521051 (II/III faza) [30]	O	W trakcie rekrutacji	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie NDRP ALK+, oczekiwana długość życia > 12 tygodni, faza II – obecność przynajmniej 1 mierzalnej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym	43	ALC + BEV	Październik 2015/Czerwiec 2022/Massachusetts General Hospital
NCT03271554 [31]	Prospektywne	Przed rekrutacją	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z ALK+, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczeni ALC	167	ALC	Październik 2017/ Czerwiec 2020/Hoffmann-La Roche
NCT02075840, EudraCT 2013-004133-33 (III faza) [32, 33]	RCT, O	Rekrutacja zakończona	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie zaawansowanym lub powracającym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP ALK+; pacjenci uprzednio nie leczeni zaawansowanego i powracającego (IIIB) lub przerzutowego (IV) NDRP	303	ALC + CRZ	Sierpień 2014/Grudzień 2017/Hoffmann-La Roche
NCT02013219(I faza) [34]	nRCT, O	Rekrutacja zakończona	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP; uczestnicy otrzymujący ALC muszą posiadać ALK+ i uprzednio nie leczeni;	52	ALC + Atezolizumab Atezolizumab + ERL	Kwiecień 2014/ Styczeń 2019/Hoffmann-La Roche
NCT02604342, EudraCT 2015-000634-29 (III faza) [11, 35]	RCT, O	Rekrutacja zakończona	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub powracającym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP ALK+; uprzednio przyjmujące dwie linie terapii (P-CTH i CRZ), stan sprawności wg ECOG 0-2, obecność objawowych przerzutów w OUN	119	ALC vs. CTH+PMX/DOC	Listopad 2015/ Kwiecień 2019/ Hoffmann-La Roche
NCT02838420 (III faza) [36]	RCT, O	Rekrutacja zakończona	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub powracającym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP ALK+; oczekiwana długość życia >12 tygodni; stan sprawności wg ECOG 0-2; uprzednio nie leczone stadium IIIB i IV NDRP; bezobjawowy guz mózgu;	187	ALC vs CRZ	Sierpień 2016/ Grudzień 2019/Hoffmann-La Roche

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania/Sponsor
NCT02271139 [37]	O	Rozszerzony dostęp	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z histologicznie potwierdzonym, lokalnie zaawansowanym (stadium IIIB) nie odpowiadający na leczenia lub z przerzutowym (stadium IV) NDRP ALK+; oczekiwana długość życia >12 tygodni	bd	ALC	Październik 2014/bd/ Genentech, Inc.
NCT03131206 (I/II faza) [38]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Faza I – Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP RET lub z potwierdzonym przerzutowym (stadium IV) NDRP ALK+; wystąpienie progresji choroby po wcześniej otrzymywanej linii leczenia; osoby uprzednio otrzymujące leki przeciw mutacji RET muszą przejść biopsję guza Faza II – Grupa A&B - potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza miejscowo zaawansowanego (stadium IIIB) lub przerzutowego (stadium IV) NDRP RET; Grupa A z mutacją RET uprzednio otrzymująca przynajmniej jedną linię leczenia, grupa B z mutacją RET uprzednio otrzymująca nie więcej niż jedną linię leków i nie otrzymująca ALC, Grupa C (z rakiem tarczycy) potwierdzony przerzutowy rak tarczycy (stadium IV) z mutacją RET, oporny na radioaktywny jod. Grupa B&C uprzednio otrzymujące leki przeciw mutacji RET muszą przejść biopsję guza	78	ALC	Czerwiec 2017/Maj 2020/ Dana-Farber Cancer Institute
NCT03202940(faza Ib/II) [39]	O	W trakcie rekrutacji	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym przerzutowym (stadium IV) NDRP ALK+, u których wystąpiła progresja choroby po stosowaniu ALC, oczekiwana długość życia >12 tygodni; uprzednio otrzymujące P-CTH lub są oporni na CTH	31	ALC+Cobimetinib	Wrzesień 2017/Sierpień 2020/Massachusetts General Hospital
NCT03155009 (faza II) [40]	O	W trakcie rekrutacji	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB lub IV) NDRP ALK+; oczekiwana długość życia > 12 tygodni; progresja choroby z brakiem możliwości wykonania biopsji w OUNI; uprzednio stosujący CRZ;	73	ALC	Lipiec 2017/ Maj 2020/Hoffmann-La Roche

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania/Sponsor
NCT03178552, EudraCT 2017-000076-28 (faza II/III) [41, 42]	RCT, O	Przed rekrutacją	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym nieresekcyjnym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP; oczekiwana długość życia ≥12 tygodni	580	Grupa A – ALC 600 mg/dzień Grupa B – ALC 900mg/1200 mg/dzień Grupa C – Atezolizumab + PMX+ P-CTH/ Atezolizumab + GEM + P-CTH	Wrzesień 2017/Grudzień 2021/Hoffmann-La Roche
NCT03194893, EudraCT 2017-000207-24 (faza III) [43, 44]	n-RCT, O	W trakcie rekrutacji	Osoby włączone w badanie ALC, otrzymujący korzyści ze stosowania ALC z CRZ w chwili przerwania badania i dla których możliwość zakupu leków jest niemożliwa	200	ALC+CRZ	Lipiec 2017/Czerwiec 2024/Hoffmann-La Roche
NCT01801111, EudraCT 2012-004455-36 (faza II) [45, 46]	n-RCT, O	Rekrutacja zakończona	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB lub IV) NDRP ALK+; uprzednio leczeni ERL, P-CTH lub są oporni na CTH; obecność bezobjawowych zmian w mózgu	138	ERL+ALC	Czerwiec 2013/Sierpień 2017/ Hoffmann-La Roche

ERL – erlotynib, P-CTH – chemioterapia oparta o związki platyny; CRZ – kryzotyning; BEV – bewacizumab; ALC – alektynib; DOC – docetakel; GEM – gemcytabina; nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne (ang. *non-randomized clinical trial*); O – badanie otwarte (ang. *open label*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*); Z – badanie zaślepienie (ang. *blind*);

ANEKS D. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA

ALUR

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku)

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ALC z CTH(DOC lub PMX) u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ALK-dodatnim NDRP z progresją choroby po P-CTH oraz CRZ

W ramach badania przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią.

Dane zbierano do dnia 26 stycznia 2017 roku (*cut-off*).

Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosiła 6,5 mies., a w grupie CTH 5,8 mies.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub nawrotowy (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) NDRP ALK+ (obecność rearanżacji/translokacji genu ALK stwierdzona na podstawie zwalidowanej metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, rekomendowany test Vysis ALK *Break-Apart*) lub zwalidowanego testu immunohistochemicznego (IHC, rekomendowane przeciwciała klonalne D5F3)); 3) Wcześniejsze stosowanie 2 linii systemowego leczenia obejmującego jedną linię P-CTH oraz jedną linię CRZ; 4) Dopuszczalne wcześniejsze występowanie nieobjawowych przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych – dopuszczano też chorych z objawowymi przerzutami do OUN, w przypadku braku możliwości leczenia za pomocą RTH; 6) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1); 7) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 8) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążyowego, przeprowadzonego w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem przyjmowanego w ramach badania leczenia

Kryteria wykluczenia

1) Występujący w ciągu minionych 3 lat poprzedni nowotwór złośliwy (z wyjątkiem prawidłowo leczonego raka podstawnomórkowego skóry, wczesnego nowotworu przewodu pokarmowego leczonego z zastosowaniem resekcji endoskopowej oraz raka szyjki macicy *in situ*); 2) Wcześniejsze przyjmowanie innego niż CRZ, inhibitora ALK; 3) Jakiegokolwiek zaburzenie układu pokarmowego wpływające na wchłanianie leków podawanych drogą doustną

POPULACJA	ALC	CTH (DOC lub PMX) ^a
Liczebność grup	72	35
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	55,5 (21–82)	59 (37–80)
Płeć (% mężczyzn)	57%	49%
Rasa (%)	Biała	85%
	Azjatycka	7%
	Inna	8%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	■
	IV	■
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	92%
	2	8%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruczołakorak	100%
	Rak wielkomórkowy	0%
	Mieszany z przewagą tkanki gruczołowego	0%
	Płaskonabłonkowy	0%
	Nieodróżnicowany	0%

ALUR			
	Inny	0%	0%
Palenie papierosów (%)	Obecnie	3%	6%
	W przeszłości	49%	49%
	Nigdy	49%	46%
Przerzuty do OUN (%)	TAK	65%	74%
	NIE	35%	26%
Przebyta radioterapia mózgu (%)		32%	26%
Wcześniej stosowana P-CTH i CRZ		100%	100%
Wcześniej stosowana radioterapia		53%	60%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ALC	CTH (DOC (74% osób) lub PMX (26% osób)). Decyzja o tym którą terapię otrzyma pacjent podejmowana przez badacza	
Dawkowanie	ALC w dawce 600 mg p.o., przyjmowane 2 razy na dobę podczas posiłku	DOC w dawce 75 mg/m ² i.v. przyjmowany co 3 tygodnie lub PMX, w dawce 500 mg/m ² i.v. przyjmowany co 3 tygodnie	
	ALC, PMX, DOC stosowane do momentu progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub zgonu		
Okres leczenia	ALC: Mediana leczenia (zakres): 4,6 mies. (0,09–14,28) ^b	CTH (DOC lub PMX): Mediana leczenia: 1,38 mies. (0,44–10,83) ^b	
Okres obserwacji	ALC: Mediana obserwacji (zakres): 6,5 mies. (bd)	CTH (DOC lub PMX): Mediana obserwacji (zakres): 5,8 mies. (bd)	
Kointerwencje	Brak danych		
Cross-over	Po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny <i>cross-over</i> pacjentów z grupy CTH do grupy ALC		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza		
Randomizacja	TAK, randomizacja 2:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak) oraz wcześniejsze leczenie RTH przerzutów do OUN (tak vs nie).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Brak zaślepienia, badanie otwarte		
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku)		

ALUR		
Utrata z badania n (%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Wysokie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann-La Roche	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu), • progresja w OUN (rozumiana jako pojawianie się nowej zmiany w OUN lub rozwój już istniejącej zmiany), • czas do progresji w OUN (od momentu randomizacji do momentu progresji w OUN), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do progresji lub zgonu pacjenta); • odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania, • toksyczność terapii (AE. SAE), • jakość życia. 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza, wg kryteriów RECIST 1.1, • czas do progresji w OUN – ocena niezależnej komisji i ocena badacza, wg kryteriów RECIST 1.1, 	

ALUR

- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1,
- odpowiedź na leczenie w OUN – ocena niezależnej komisji wg kryteriów RECIST 1.1,
- zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE, wersja 4.0. ([REDACTED])
- jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i EORTC QLQ-BN20

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice-response system*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*)

b) W publikacji Novello 2017b raportowano medianę w tygodniach dla ALC 20 tyg. (0,4–62,1) oraz dla CRZ 6 tyg. (1,9–47,1), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>

Tabela 24.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALUR na podstawie *Cochrane Handbook*

Obszar ryzyka	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	Niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja z zastosowaniem generowanych komputerowo list ze stratyfikacją
Ukrycie kodu alokacji	Niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: [REDACTED]
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Wysokie	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Ocena wyników pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) przeprowadzona przez niezależnego badacza. Ocena wyników drugorzędowych punktów końcowych (ale także PFS) przeprowadzona przez niezależną komisję oceniającą.
Kompletność danych	Niskie	Podano pełną informację o utracie pacjentów z badania. Nie podano informacji o sposobie imputacji brakujących danych
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	Brak dostępnego protokołu do badania, jednak wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób
Inne	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

ANEKS E. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA

13.1.1. Jakość życia

Tabela 25.

Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 – skale oceny objawowej

Komponent	Poprawa jakości życia*		ALC vs CTH	
	ALC (%)	CTH N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30				
Zmęczenie	19/66 (29%)	7/30 (23%)	1,23 [0,58; 2,62]	0,05 [-0,13; 0,24]
Nudności i wymioty	16/66 (24%)	5/30 (17%)	1,45 [0,59; 3,60]	0,08 [-0,09; 0,24]
Ból	15/66 (22%)	6/30 (20%)	1,14 [0,49; 2,64]	0,03 [-0,15; 0,20]
Duszność	19/66 (28%)	4/30 (14%)	2,16 [0,80; 5,80]	0,15 [-0,01; 0,32]
Bezsенność	22/66 (33%)	5/30 (17%)	2,00 [0,84; 4,77]	0,17 [-0,01; 0,34]
Utrata apetytu	15/66 (22%)	5/30 (17%)	1,36 [0,55; 3,41]	0,06 [-0,11; 0,23]
Zaparcia	10/66 (15%)	8/30 (26%)	0,57 [0,25; 1,29]	-0,12 [-0,30; 0,07]
Biegunka	11/66 (17%)	1/30 (3%)	5,00 [0,68; 36,99]	NNT = 8 [5; 44]
Kwestionariusz QLQ-LC13				
Duszność	18/66 (28%)	6/30 (20%)	1,36 [0,60; 3,09]	0,07 [-0,11; 0,25]
Kaszel	15/66 (23%)	5/30 (17%)	1,36 [0,55; 3,41]	0,06 [-0,11; 0,23]
Krwioplucie	2/66 (3%)	1/30 (3%)	0,91 [0,09; 9,64]	-0,003 [-0,08; 0,07]
Owzrodzenie jamy ustnej	7/66 (11%)	2/30 (5%)	1,59 [0,35; 7,21]	0,04 [-0,08; 0,16]
Zaburzenia połykania	5/66 (8%)	3/30 (9%)	0,76 [0,19; 2,97]	-0,02 [-0,15; 0,10]
Neuropatia obwodowa	17/66 (25%)	3/30 (11%)	2,58 [0,82; 8,13]	NNT = 7 [4; 142]
Łysienie	7/66 (11%)	3/30 (11%)	1,06 [0,29; 3,82]	0,01 [-0,12; 0,14]
Ból w klatce piersiowej	13/66 (20%)	4/30 (14%)	1,48 [0,53; 4,16]	0,06 [-0,09; 0,22]
Ból ręki lub ramienia	10/66 (15%)	4/30 (14%)	1,14 [0,39; 3,33]	0,02 [-0,13; 0,17]
Ból w innych częściach ciała	12/66 (18%)	4/30 (14%)	1,36 [0,48; 3,88]	0,05 [-0,10; 0,20]

Dane z publikacji Mazieres 2017.

*Dane odczytane z wykresu.

Zmiana wynosząca ≥ 10 pkt względem baseline uznawana była za klinicznie istotną.

Tabela 26.

Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13

Komponent	Estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH [95% CI]
Kwestionariusz QLQ-C30	
Zmęczenie	-3,4 [-13,8; 7,0]
Nudności i wymioty	-0,8 [-6,6; 5,1]

Komponent	Estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH [95% CI]
Ból	0,5 [-9,9; 10,9]
Duszność	1,2 [-11,1; 13,4]
Bezsenność	-4,2 [-15,9; 7,4]
Utrata apetytu	-3,0 [-14,3; 8,3]
Zaparcia	17,1 [3,3; 30,9]
Biegunka	-6,7 [-12,4; -1,0]
Kwestionariusz QLQ-LC13	
Duszność	4,3 [-4,6; 13,3]
Kaszel	-1,0 [-10,4; 8,4]
Krwioplucie	-1,1 [-3,9; 1,6]
Owzro dzenie jamy ustnej	-2,9 [-9,3; 3,6]
Zaburzenia połykania	-1,1 [-7,5; 5,4]
Neuropatia obwodowa	-1,9 [-12,5; 8,7]
Łysienie	-20,8 [-33,6; -8,0]
Ból w klatce piersiowej	-3,6 [-11,7; 4,5]
Ból ręki lub ramienia	0,4 [-9,8; 10,6]
Ból w innych częściach ciała	0,5 [-10,1; 11,1]

Dane z publikacji Mazieres 2017.

Tabela 27.
Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – skala oceny funkcjonalnej

Domena	Poprawa jakości życia*		ALC vs CTH	
	ALC (%)	CTH (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Globalna ocena stanu zdrowia	22/66 (34%)	6/30 (20%)	1,67 [0,75; 3,68]	0,13 [-0,05; 0,32]
Funkcjonowanie fizyczne	14/66 (21%)	2/30 (8%)	3,18 [0,77; 13,13]	NNT = 7 [4; 81]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	17/66 (26%)	6/30 (20%)	1,29 [0,56; 2,94]	0,06 [-0,12; 0,24]
Funkcjonowanie emocjonalne	18/66 (28%)	9/30 (29%)	0,91 [0,46; 1,78]	-0,03 [-0,22; 0,17]
Funkcjonowanie poznawcze	13/66 (19%)	1/30 (3%)	5,91 [0,81; 43,13]	NNT = 7 [4; 21]
Funkcjonowanie społeczne	12/66 (18%)	4/30 (14%)	1,36 [0,48; 3,88]	0,05 [-0,10; 0,20]

Dane z publikacji Mazieres 2017.

*Dane procentowe odczytane z wykresu.

Zmiana wynosząca ≥ 10 pkt względem baseline uznawana była za klinicznie istotną.

Tabela 28.

Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne)

Domena	Estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH [95% CI]
Globalna ocena stanu zdrowia	5,8 [-2,8; 14,5]
Funkcjonowanie fizyczne	3,4 [-4,9; 11,7]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	2,7 [-9,3; 14,7]
Funkcjonowanie emocjonalne	0,7 [-7,2; 8,5]
Funkcjonowanie poznawcze	10,0 [2,2; 17,7]
Funkcjonowanie społeczne	4,6 [-6,5; 15,7]

Dane z publikacji Mazeris 2017.

13.1.2. Ekspozycja na leczenie

Tabela 29.

Pacjenci, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia dla porównania ALC vs CTH

Otrzymanie terapii	ALC	CTH
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia*	2/72 (3%)	1/35 (3%)

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 6,5 vs CTH 5,8.

Tabela 30.

Ekspozycja na leczenie dla porównania ALC vs CTH

Punkt końcowy	ALC		CTH	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Ekspozycja na leczenie	72	4,60 mies. (0,09–14,28) ^a	35	1,38 mies. (0,44–10,83) ^b

Dane z publikacji Novello 2017b.

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 6,5 vs CTH 5,8.

a) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (20 tyg. (0,4–62,1)), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.b) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (6 tyg. (1,9–47,1)), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

13.1.3. Zaprzestanie terapii

██████████	██	██	██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	█
██	██████████	██████████	██████████	██████████
██	██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████████████		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██				

ANEKS F. ANALIZA DODATKOWA

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono porównanie ALC z certynibem (CER). Analizę oparto o odnalezione w ramach przeszukania badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH. W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę badania ASCEND-5 (CER vs CTH) oraz wyniki porównania pośredniego ALC vs CER. Dane dotyczące badania ASCEND-5 pochodzą z publikacji Shaw 2017 oraz raportu EMA [1, 2].

F.1. Wyniki porównania alektynib vs ceretynib

Dane dotyczące porównania ALC vs CTH (badanie ALUR) pochodzą z publikacji de Castro 2017a i Novello 2017b, natomiast dane dotyczące porównania CER vs CTH (badanie ASCEND-5) z publikacji Shaw 2017, chyba że zaznaczono inaczej.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. O różnicach w okresie obserwacji należy pamiętać podczas interpretacji wyników.

F.1.1. Skuteczność terapii

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad CER wśród pacjentów z przerzutami do OUN². Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji (Tabela 32).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (Tabela 33).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do odpowiedzi na leczenie, jednakże czas trwania odpowiedzi na leczenie był dłuższy w grupie ALC w porównaniu z grupą CER (mimo znacznych różnic w okresie obserwacji; Tabela 34, Tabela 35).

² W badaniu ALUR (ALC vs CTH) przedstawiono przeżycie wolne od progresji (PFS) dla pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN, natomiast w publikacji ASCEND-5 dane te raportowano dla pacjentów z przerzutami do mózgu. Przerzuty do mózgu stanowią jednak większość przerzutów do OUN (80%) [3], dlatego porównano te parametry.

Tabela 32.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Populacja	ALC		CTH		ALC vs CTH		CER		CTH		CER vs CTH		ALC vs CER
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	HR [95%CI]
Ocena badacza													
Ogółem	72	9,6 mies. [6,9; 12,2]	35	1,4 mies. [1,3; 1,6]	0,15 [0,08; 0,29]	<0,001	115	6,7 mies. [4,4; 7,9]	116	1,6 mies. [1,4; 2,6]	0,40 [0,29; 0,54]	bd	0,38 [0,18; 0,77]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN*	50	9,7 mies. [6,9; NR]	26	1,4 mies. [1,2; 1,6]	0,12 [0,05; 0,27]	bd	65	4,4 mies. [3,4; 6,2]	69	1,5 mies. [1,3; 1,8]	0,54 [0,36; 0,80]	bd	0,22 [0,09; 0,56]
Ocena niezależnej komisji													
Ogółem	72	7,1 mies. [6,3; 10,8]	35	1,6 mies. [1,3; 4,1]	0,32 [0,17; 0,59]	<0,001	115	5,4 mies. [4,1; 6,9]	116	1,6 mies. [1,4; 2,8]	0,49 [0,36; 0,67]	<0,0001	0,65 [0,33; 1,31]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*). * W momencie rekrutacji do badania (*baseline*). W badaniu ALUR (ALC vs CTH) raportowano wyniki dla pacjentów z przerzutami do OUN, natomiast w badaniu ASCEND-5 (CER vs CTH) raportowano wyniki dla pacjentów z przerzutami do mózgu.

Tabela 33.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALC vs CTH [dane poufne] oraz CER vs CTH

Okres obserwacji: mediana [mies.]		ALC*		CTH*		ALC vs CTH*		CER		CTH		CER vs CTH		ALC vs CER
ALC vs CTH	CER vs CTH	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	HR [95%CI]
6,5 vs 5,8	16,6 vs 16,4	72	bd	35	bd	0,89 [0,35; 2,24]	bd	115	18,1 [13,4; 23,9]	116	20,1 [11,9; 25,1]	1,0 [0,67; 1,49]	0,50	0,89 [0,32; 2,44]

* Dane z raportu Epidemica Ltd. [dane poufne] Dane nieskorygowane o cross-over w badaniu.

Tabela 34.
Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER	CTH	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	RR [95% CI]
Ocena badacza									
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	27/72 (38%)	1/35 (3%)	13,12 [1,86; 92,68]	3 [3; 5]	49/115 (43%)	7/116 (6%)	7,06 [3,34; 14,93]	3 [3; 4]	1,86 [0,23; 15,08]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	58/72 (81%)	10/35 (29%)	2,82 [1,65; 4,82]	2 [2; 3]	92/115 (80%)	44/116 (38%)	2,11 [1,64; 2,71]	3 [2; 4]	1,34 [0,74; 2,42]
Ocena niezależnej komisji									
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	26/72 (36%)	4/35 (11%)	3,16 [1,20; 8,35]	5 [3; 11]	45/115 (39%)	8/116 (7%)	5,67 [2,80; 11,50]	4 [3; 5]	0,56 [0,17; 1,85]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	55/72 (76%)*	17/35 (49%)*	1,57 [1,09; 2,26]	4 [3; 12]	88/115 (77%)	42/116 (36%)	2,11 [1,63; 2,75]	3 [2; 4]	0,74 [0,48; 1,17]

*Dane z raportu Epidemica Ltd. [dane poufne]

DCR – wskaźnik kontroli choroby (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby; ang. *disease control rate*)

Tabela 35.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CTH (ocena badacza) oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC		CTH		CER		CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Ogółem								
DOR	72	9,3 mies. [6,9; NE]	35	2,7 mies. [NE; NE]	45	6,9 [5,4; 8,9]	8	8,3 [3,5; NE]

DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

F.1.2. Bezpieczeństwo terapii

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii (Tabela 36). Należy jednak zwrócić uwagę, że numerycznie AE oraz SAE ogółem znacznie częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC.

W badaniu ALUR (ALC vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–5. stopnia. W badaniu ASCEND (CER vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–4. stopnia, a także w podziale na stopień 1–2., 3. oraz 4. (Tabela 39). Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia, zaburzeń układu pokarmowego, biegunki, wymiotów oraz nudności (niezależnie od stopnia) w grupie ALC w porównaniu z grupą CER (Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 36.
Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER	CTH	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	RR [95% CI]
AE ogółem	54/70 (77%)	29/34 (85%)	0,90 [0,75; 1,09]	-0,08 [-0,24; 0,07]	115/115 (100%)**	112/113 (99%)**	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,89 [0,74; 1,08]
SAE ogółem	13/70 (19%)	5/34 (15%)	1,26 [0,49; 3,25]	0,04 [-0,11; 0,19]	49/115 (43%)	36/113 (32%)	1,34 [0,95; 1,88]	0,11 [-0,02; 0,23]	0,94 [0,35; 2,58]
SAE uznane za związane z leczeniem	4/70 (6%)*	4/34 (12%)*	0,49 [0,13; 1,83]	-0,06 [-0,18; 0,06]	13/115 (11%)	12/113 (11%)	1,06 [0,51; 2,23]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,46 [0,10; 2,08]
AE prowadzące do zgonu	0/70 (0%)	1/34 (3%)* ^a	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	2/115 (2%)* ^b	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,03 [0,0004; 2,68]
AE prowadzące do zaprzestania terapii (treatment discontinuation)	4/70 (6%)	3/34 (9%)	0,65 [0,15; 2,73]	-0,03 [-0,14; 0,08]	6/115 (5%)* ^c	8/113 (7%)* ^c	0,74 [0,26; 2,06]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,88 [0,15; 5,15]

*Dane z raportu Epidemica Ltd. [dane poufne]. W raporcie punkt końcowy określony jako ciężka niepożądana reakcja na lek (SADR, ang. *serious adverse drug reaction*); **Dane z raportu EMA.

a) Zapalenie płuc o podłożu bakteryjnym. b) Żaden zgon nie był związany z leczeniem w opinii badacza. c) Wśród AE prowadzących do zaprzestania terapii 4/6 (67%) w grupie CER oraz 6/8 (75%) w grupie CTH było związanych z leczeniem.

Tabela 37.
Porównanie pośrednie ALC vs CER odnośnie do zdarzeń niepożądanych (ogółem)

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER**	CTH**	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	RR [95% CI]
████████	████████*	████████*	████████	████████	83/115 (72%)	20/113 (18%)	4,08 [2,70; 6,17]	NNH = 1 [1; 2]	0,08 [0,01; 0,48]
████████	████████*	████████*	████████	████████	60/115 (52%)	6/113 (5%)	9,83 [4,42; 21,83]	NNH = 2 [1; 2]	0,05 [0,01; 0,39]
Nudności	1/70 (1%)	6/34 (18%)	0,08 [0,01; 0,65]	NNT = 7 [4; 33]	76/115 (66%)	26/113 (23%)	2,87 [2,00; 4,12]	NNH = 2 [1; 3]	0,03 [0,003; 0,23]
████████	████████	█	█	█	49/115 (43%)	10/113 (9%)	4,81 [2,57; 9,03]	NNH = 2 [2; 4]	ND

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER**	CTH**	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	RR [95% CI]
█	█	█	█	█	42/115 (37%)	5/113 (4%)	8,25 [3,39; 20,10]	NNH = 3 [2; 4]	ND
█	█	█	█	█	48/115 (42%)	22/113 (20%)	2,14 [1,39; 3,30]	NNH = 4 [2; 9]	0,38 [0,09; 1,59]
Zmęczenie	4/70 (6%)	9/34 (26%)	0,22 [0,07; 0,65]	NNT = 5 [3; 21]	31/115 (27%)	32/113 (28%)	0,95 [0,63; 1,45]	-0,01 [-0,13; 0,10]	0,23 [0,07; 0,74]
Astenia	7/70 (10%) ^a	5/34 (15%) ^a	0,68 [0,23; 1,99]	-0,05 [-0,19; 0,09]	26/115 (23%)	21/113 (19%)	1,22 [0,73; 2,03]	0,04 [-0,06; 0,15]	0,56 [0,17; 1,83]
Zaparcia	13/70 (19%)	4/34 (12%)	1,58 [0,56; 4,48]	0,07 [-0,07; 0,21]	22/115 (19%)	15/113 (13%)	1,44 [0,79; 2,63]	0,06 [-0,04; 0,15]	1,10 [0,33; 3,65]
█	█*	█*	█	█	13/115 (11%)	0/113 (0%)	26,53 [1,60; 441,09]	NNH = 8 [5; 18]	0,09 [0,002; 5,71]
Łysienie	0/70 (0%) ^a	6/34 (18%) ^a	0,04 [0,002; 0,65]	NNT = 6 [4; 22]	6/115 (5%)	24/113 (21%)	0,25 [0,10; 0,58]	NNT = 7 [5; 14]	0,15 [0,01; 3,02]
Niedokrwiłość	10/70 (14%)	4/34 (12%)	1,21 [0,41; 3,59]	0,03 [-0,11; 0,16]	6/115 (5%)	19/113 (17%)	0,31 [0,13; 0,75]	NNT = 9 [6; 28]	3,91 [0,97; 15,82]
Neutropenia	2/70 (3%)	5/34 (15%)	0,19 [0,04; 0,95]	-0,12 [-0,24; 0,01]	4/115 (4%)	23/113 (20%)	0,17 [0,06; 0,48]	NNT = 6 [3; 12]	1,14 [0,17; 7,55]
█	█*	█*	█	█	108/115 (94%)	65/113 (58%)	1,63 [1,38; 1,93]	NNH = 2 [2; 3]	0,43 [0,24; 0,79]

* █
** Dane z raportu EMA.

a) Odczyty z wykresu z publikacji Mazieres 2017, wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 38.

Porównanie pośrednie ALC vs CER odnośnie do zdarzeń niepożądanych (3-5 vs 3-4 stopień)

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH (3–5. stopień AE)		CER**	CTH**	CER vs CTH (3–4. stopień AE)	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD/NNH [95% CI]
█	█	█*	█	█	5/115 (4%)	1/113 (1%)	4,91 [0,58; 41,40]	0,03 [-0,01; 0,08]
█	█	█*	█	█	9/115 (8%)	1/113 (1%)	8,84 [1,14; 68,67]	NNH = 14 [8; 57]
Nudności	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	9/115 (8%)	2/113 (2%)	4,42 [0,98; 20,02]	NNH = 16 [8; 172]

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH (3–5. stopień AE)		CER**	CTH**	CER vs CTH (3–4. stopień AE)	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD/NNH [95% CI]
					2/115 (2%)	3/113 (3%)	0,66 [0,11; 3,85]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Zmęczenie	0/70 (0%)	3/34 (9%)	0,07 [0,004; 1,33]	-0,09 [-0,19; 0,02]	6/115 (5%)	5/113 (4%)	1,18 [0,37; 3,75]	0,01 [-0,05; 0,06]
Astenia	2/70 (3%) ^a	1/34 (3%) ^a	0,97 [0,09; 10,34]	-0,001 [-0,07; 0,07]	6/115 (5%)	7/113 (6%)	0,84 [0,29; 2,43]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Zaparcia	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
					1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]
Łysienie	0/70 (0%) ^a	0/34 (0%) ^a	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Niedokrwistość	1/70 (1%)	2/34 (6%)	0,24 [0,02; 2,59]	-0,04 [-0,13; 0,04]	0/115 (0%)	5/113 (4%)	0,09 [0,005; 1,60]	NNT = 23 [12; 318]
Neutropenia	0/70 (0%)	4/34 (12%)	0,05 [0,003; 0,99]	NNT = 9 [5; 198]	1/115 (1%)	17/113 (15%)	0,06 [0,01; 0,43]	NNT = 8 [5; 14]
					19/115 (17%)	6/113 (5%)	3,11 [1,29; 7,50]	NNH = 8 [5; 30]

* [redacted]

** Dane z raportu EMA.

a) Odczyty z wykresu z publikacji Mazieres 2017, wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 39.
Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów danych grup dla porównania CER vs CTH

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Biegunka	78/115 (68%)	19/113 (17%)	4,03 [2,63; 6,19]	NNH = 1 [1; 2]	5/115 (4%)	1/113 (1%)	4,91 [0,58; 41,40]	0,03 [-0,01; 0,08]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Nudności	67/115 (58%)	24/113 (21%)	2,74 [1,86; 4,04]	NNH = 2 [2; 3]	9/115 (8%)	2/113 (2%)	4,42 [0,98; 20,02]	NNH = 16 [8; 172]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wymioty	51/115 (44%)	5/113 (4%)	10,02 [4,15; 24,19]	NNH = 2 [2; 3]	9/115 (8%)	1/113 (1%)	8,84 [1,14; 68,67]	NNH = 14 [8; 57]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zwiększenie stężenia ALT	25/115 (22%)	8/113 (7%)	3,07 [1,45; 6,52]	NNH = 6 [4; 17]	22/115 (19%)	2/113 (2%)	10,81 [2,60; 44,90]	NNH = 5 [4; 10]	2/115 (2%)	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zmniejszony apetyt	46/115 (40%)	19/113 (17%)	2,38 [1,49; 3,80]	NNH = 4 [2; 8]	2/115 (2%)	3/113 (3%)	0,66 [0,11; 3,85]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia AST	26/115 (23%)	4/113 (4%)	6,39 [2,30; 17,72]	NNH = 5 [3; 9]	15/115 (13%)	1/113 (1%)	14,74 [1,98; 109,73]	NNH = 8 [5; 17]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]
Spadek wagi	31/115 (27%)	6/113 (5%)	5,08 [2,20; 11,70]	NNH = 4 [3; 7]	3/115 (3%)	1/113 (1%)	2,95 [0,31; 27,92]	0,02 [-0,02; 0,05]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	25/115 (22%)	27/113 (24%)	0,91 [0,56; 1,47]	-0,02 [-0,13; 0,09]	6/115 (5%)	5/113 (4%)	1,18 [0,37; 3,75]	0,01 [-0,05; 0,06]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Astenia	20/115 (17%)	14/113 (12%)	1,40 [0,75; 2,64]	0,05 [-0,04; 0,14]	6/115 (5%)	6/113 (5%)	0,98 [0,33; 2,96]	-0,001 [-0,06; 0,06]	0/115 (0%)	1/113 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zwiększenie stężenia ALP we krwi	19/115 (17%)	1/113 (1%)	18,67 [2,54; 137,13]	NNH = 6 [4; 11]	7/115 (6%)	0/113 (0%)	14,74 [0,85; 255,11]	NNH = 16 [9; 68]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból brzucha	24/115 (21%)	10/113 (9%)	2,36 [1,18; 4,70]	NNH = 8 [4; 34]	1/115 (1%)	1/113 (1%)	0,98 [0,06; 15,52]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból pleców	24/115 (21%)	5/113 (4%)	4,72 [1,86; 11,93]	NNH = 6 [4; 12]	1/115 (1%)	3/113 (3%)	0,33 [0,03; 3,10]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	22/115 (19%)	0/113 (0%)	44,22 [2,71; 720,37]	NNH = 5 [3; 8]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zaparcia	22/115 (19%)	15/113 (13%)	1,44 [0,79; 2,63]	0,06 [-0,04; 0,15]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból głowy	21/115 (18%)	15/113 (13%)	1,38 [0,75; 2,53]	0,05 [-0,04; 0,14]	1/115 (1%)	2/113 (2%)	0,49 [0,05; 5,34]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Gorączka	17/115 (15%)	17/113 (15%)	0,98 [0,53; 1,83]	-0,003 [-0,10; 0,09]	2/115 (2%)	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ból brzucha w górnej części	17/115 (15%)	5/113 (4%)	3,34 [1,28; 8,75]	NNH = 9 [5; 35]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Kaszel	16/115 (14%)	17/113 (15%)	0,92 [0,49; 1,74]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0/115 (0%)	1/113 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Duszność	14/115 (12%)	14/113 (12%)	0,98 [0,49; 1,97]	-0,002 [-0,09; 0,08]	4/115 (3%)	6/113 (5%)	0,66 [0,19; 2,26]	-0,02 [-0,07; 0,03]	2/115 (2%)	1/113 (1%)	1,97 [0,18; 21,37]	0,01 [-0,02; 0,04]
Ból klatki piersiowej pochodzenia nie-kardiogenego	14/115 (12%)	4/113 (4%)	3,44 [1,17; 10,13]	NNH = 11 [6; 56]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wydłużenie odcinka QT	12/115 (10%)	0/113 (0%)	24,57 [1,47; 410,08]	NNH = 9 [6; 21]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wysypka	13/115 (11%)	12/113 (11%)	1,06 [0,51; 2,23]	0,01 [-0,07; 0,09]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból stawów	12/115 (10%)	10/113 (9%)	1,18 [0,53; 2,62]	0,02 [-0,06; 0,09]	0/115 (0%)	3/113 (3%)	0,14 [0,01; 2,69]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zapalenie gardła i nosa	12/115 (10%)	1/113 (1%)	11,79 [1,56; 89,19]	NNH = 10 [6; 27]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Łysienie	6/115 (5%)	24/113 (21%)	0,25 [0,10; 0,58]	NNT = 7 [5; 14]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Neutropenia	3/115 (3%)	6/113 (5%)	0,49 [0,13; 1,92]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0/115 (0%)	5/113 (4%)	0,09 [0,005; 1,60]	NNT = 23 [12; 318]	0/115 (0%)	12/113 (11%)	0,04 [0,002; 0,66]	NNT = 10 [7; 22]
Zwiększenie stężenia GGT	2/115 (2%)	1/113 (1%)	1,97 [0,18; 21,37]	0,01 [-0,02; 0,04]	3/115 (3%)	0/113 (0%)	6,88 [0,36; 131,68]	0,03 [-0,01; 0,06]	3/115 (3%)	1/113 (1%)	2,95 [0,31; 27,92]	0,02 [-0,02; 0,05]

F.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania ASCEN-5

ASCEND 5		
Wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku)		
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CER z CTH (DOC lub PMX) u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ALK-dodatnim NDRP z progresją choroby po CTH (w tym PMX + P) i CRZ		
W ramach badania przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią. Dane zbierano do dnia 26 stycznia 2016 roku (<i>cut-off</i>). Mediana okresu obserwacji w grupie CER wynosiła 16,6 mies., a w grupie CTH 16,4 mies.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub przerzutowy NDRP (stopień zaawansowania IIIB lub IV) ALK+ (obecność rearanżacji/translokacji genu ALK stwierdzona na podstawie zwalidowanej metody fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH, rekomendowany test Vysis ALK <i>Break-Apart</i>); 3) Przewidywana długość życia ≥ 12 tyg.; 4) Wcześniejsze stosowanie leczenia obejmującego jedną lub dwie linie leczenia zaawansowanego NDRP z zastosowaniem CTH (w tym PMX + P) oraz leczenie CRZ trwające minimum 21 dni; 5) Udokumentowana progresja choroby w momencie rekrutacji; 6) Obecność choroby mierzalnej: ≥ 1 naciek (wg kryteriów RECIST 1.1); 7) Stan sprawności 0–2 wg WHO; 8) Powrót do zdrowia po wcześniejszych terapiach przeciwnowotworowych (AE stopnia ≤ 1 wg CTCAE v 4.03.); 9) Prawidłowe funkcjonowanie narządów ciała i wyn ki badań diagnostycznych; 10) Podpisana zgoda na udział w badaniu; 11) Stosowanie skutecznych metod antykoncepcji wśród kobiet i mężczyzn w trakcie terapii oraz 3 miesiące po jej zakończeniu		
Kryteria wykluczenia		
1) Występujący w ciągu minionych 3 lat poprzedni nowotwór złośliwy; 2) Wcześniejsze przyjmowanie innego niż CRZ, inhibitora ALK; 3) Wcześniejsza systemowa terapia przeciwnowotworowa inna niż CRZ lub 1–2 schematy CTH; 4) Zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc; zapalenie trzustki, nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 5) Pacjenci z objawowymi przerzutami do OUN, którzy są neurologicznie niestabilni lub wymagają leczenia wzrastającymi dawkami kortykosteroidów w ciągu ostatnich 2 tygodni; 6) Nadwrażliwość na CER, PEM, DOX lub inne składniki czynne; 7) Klinicznie istotne choroby serca, incydenty sercowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 8) Poważna operacja w ciągu ostatnich 4 tygodni; 9) Radioterapia klatki piersiowej w ciągu ostatnich 4 tygodni; 10) Leczenie warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny, zmiennymi lub wzrastającymi dawkami kortykosteroidów, lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzymy; 11) Ciąża i okres karmienia; 12) Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe zaburzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych		
POPULACJA	CER	CTH (DOC lub PMX) ^a
Liczebność grup	115	116
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	54 (44–63)	54 (47–64)
Wiek <65 lat	77%	77%
Wiek ≥ 65 lat	23%	23%
Płeć (% mężczyzn)	41%	47%
Rasa (%)	Biała	70%
	Azjatycka	26%
	Inna	2%
	Nieznana	2%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	1%
	IV	99%
Stan sprawności wg WHO (%)	0	49%
	1	43%
	2	8%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruczolakorak	97%
	Płaskonabłonkowy	0%

ASCEND 5			
	Nie różnicowany	3%	1%
	Inny	1%	0%
Palenie papierosów (%)	Obecnie	3%	1%
	W przeszłości	34%	44%
	Nigdy	62%	53%
	Brak danych	1%	3%
	Przerzuty do OUN (mózgu) (%)	TAK	57%
	NIE	43%	41%
	Przebyta radioterapia mózgu (%)	36%	36%
	Wcześniej stosowane CRZ	100%	100%
	CRZ stosowane jako ostatnia terapia	82%	82%
Wcześniej stosowana CTH (w zaawansowanej chorobie)	Ogółem	99%	100%
	1 linia	88%	88%
	2 linie	11%	12%
	Wcześniej stosowana radioterapia	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CER	CTH (DOC (65% osób) lub PMX (35% osób)). Decyzja o tym którą terapię otrzyma pacjent podejmowana przez badacza	
Dawkowanie	CER w dawce 750 mg p.o., przyjmowane raz na dobę na czczo podczas 3 tygodniowego cyklu	DOC w dawce 75 mg/m ² i.v. przyjmowany co 3 tygodnie lub PMX, w dawce 500 mg/m ² i.v. przyjmowany co 3 tygodnie	
	CER, PMX, DOC stosowane do momentu progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych, nieprawidłowości w dawkowaniu lub stosowaniu niedozwolonej terapii, ciąży, wycofania zgody pacjenta lub zgonu		
Okres leczenia	CER: Mediana leczenia (IQR): 7 mies. (3,1–12,4) ^b	CTH (DOC lub PMX): Mediana leczenia (IQR): 1,4 mies. (1,4–3,5) ^b	
Okres obserwacji	CER: Mediana obserwacji (IQR): 16,6 mies. (11,6–21,4)	CTH (DOC lub PMX): Mediana obserwacji (IQR): 16,4 mies. (11,4–21,4).	
Kointerwencje	Brak danych		
Cross-over	Po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny cross-over pacjentów z grupy CTH do grupy CER w ramach przedłużenia badania. Cross-over do grupy CER w przedłużeniu badania 75/113 (66%) pacjentów z grupy CTH w ramach przedłużenia badania		
Uwagi	Po stwierdzeniu progresji w grupie CER lub CTH pacjenci mogli kontynuować leczenie, jeżeli istniały przesłanki o korzyści klinicznej.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>		

ASCEND 5	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależny, zaślepi ony komitet monitorujący
Randomizacja	TAK, randomizacja blokowa (wielkość bloku 4) 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg WHO (0 vs 1 lub 2), obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak). Randomizacja centralna z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi.
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak zaślepienia, badanie otwarte
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego leku)
Utrata z badania n (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CER: 0/115 (0%) • CTH: 3/116 (3%) – 2 pacjentów z powodu decyzji badacza, 1 pacjent z powodu decyzji pacjenta lub opiekuna <p>Zaprzestanie terapii we wczesnym okresie badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CER: Ogółem: 82/115 (71%); w tym 6/115 (5%) z powodu AE; 9/115 (8%) z powodu zgonu pacjenta; 5/115 (4%) z powodu decyzji lekarza; 56/115 (49%) z powodu progresji choroby; 6/115 (5%) z powodu decyzji pacjenta lub opiekuna • CTH: Ogółem: 105/113 (93%); w tym 8/113 (7%) z powodu AE; 5/113 (4%) z powodu zgonu pacjenta; 3/113 (3%) z powodu decyzji lekarza; 82/113 (73%) z powodu progresji choroby; 7/113 (6%) z powodu decyzji pacjenta lub opiekuna <p>Cross-over do grupy CER w wyniku progresji: Ogółem: 75^e/113 (66%)</p> <p>Zaprzestanie terapii wśród pacjentów po cross-over do grupy CER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CER: Ogółem: 46/74 (62%) <p>Brak odrębnych danych dla DOC i PMX.</p>
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals Corporation
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do progresji lub zgonu pacjenta), • wskaźnik kontroli choroby (DCR, odsetek pacjentów uzyskujących CR, PR, SD, brak CR lub brak SD), • czas do odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie), • ogólna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (odsetek pacjentów z ORR w oparciu o powstawanie nowych przerzutów lub rozwoju już istniejących w mózgu oraz odsetek pacjentów z ORR w mózgu w ocenie niezależnej, zaślepi onej komisji neuroradiologicznej), • wskaźnik kontroli choroby wewnątrzczaszkowej (odsetek pacjentów z CR, PR, SD, brak CR, brak SD w mózgu wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1 w ocenie niezależnej, zaślepi onej komisji neuroradiologicznej), • czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (czas od udokumentowanej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej do progresji choroby wewnątrzczaszkowej lub zgonu pacjenta wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.), • toksyczność terapii (AE, SAE), • jakość życia.

ASCEND 5

Metody oceny stosowane w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza, wg kryteriów RECIST 1.1,
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1,
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie (DCR) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1,
- czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1,
- odpowiedź wewnątrzczaszkowa: ogólna odpowiedź, wskaźnik kontroli choroby, czas trwania odpowiedzi – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1,
- zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE,
- jakość życia – kwestionariusze LCSS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i EQ-5D-5L

IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*)

a) DOC otrzymało 73/113 (65%) pacjentów, PMX otrzymało 40/113 pacjentów (35%).

b) Autorzy raportowali medianę w tygodniach dla CER 30,3 tyg. (13,3–54,1) oraz dla CTH 6,3 tyg. (6,0–15,1), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

c) 1 pacjent zmarł przed rozpoczęciem terapii CER, 7 pacjentów przeszło do grupy CER poza przedłużeniem badania. Ogółem 81 pacjentów z grupy CTH przeszło do grupy CER.

Tabela 40.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ASCEND-5 na podstawie *Cochrane Handbook*

Obszar ryzyka	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	Niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja blokowa (wielkość bloku 4) ze stratyfikacją
Ukrycie kodu alokacji	Niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Wysokie	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Ocena wyników pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) oraz drugorzędowych punktów końcowych (ale także PFS) przeprowadzona przez badacza oraz zaślepioną niezależną komisję oceniającą
Kompletność danych	Niskie	Podano pełną informację o utracie pacjentów z badania. Nie podano informacji o sposobie imputacji brakujących danych
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	Brak dostępnego protokołu do badania, jednak wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób
Inne	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych