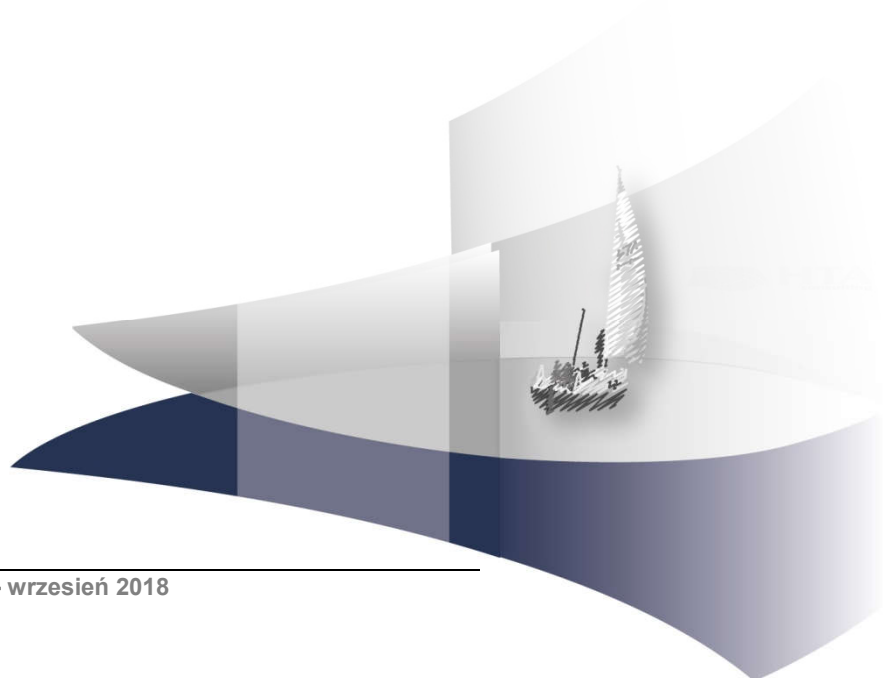


ANALIZA KLINICZNA

ALEKTYNIB (ALECENSA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z UPRZEDNIO NIELECZONYM SYSTEMOWO, ZAAWANSOWANYM, ALK-DODATNIM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

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]

[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	6
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.....	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	15
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	16
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	16
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	17
2.5. Analiza wyników	17
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	19
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej	19
3.1.1. Przeszukanie dla alektynibu.....	19
3.1.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z PMX + P.....	20
3.2. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań włączonych do analizy.....	21
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	25
4.1. Alektynib vs kryzotynib.....	25
4.1.1. Progresja choroby.....	25
4.1.2. Przeżycie całkowite.....	27
4.1.3. Odpowiedź na leczenie	27
4.1.4. Analiza w podgrupach.....	30
4.1.5. Zaprzestanie terapii.....	32
4.1.6. Zdarzenia niepożądane.....	32
4.1.7. Jakość życia.....	36
4.2. Alektynib vs chemioterapia	38
4.2.1. Progresja choroby.....	38
4.2.2. Przeżycie całkowite.....	39

4.2.3.	Odpowiedź na leczenie	40
4.2.4.	Zaprzestanie terapii.....	41
4.2.5.	Zdarzenia niepożądane.....	41
4.2.6.	Jakość życia.....	42
5.	EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	44
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	45
7.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	47
8.	WNIOSKI KOŃCOWE	48
9.	OGRANICZENIA.....	50
10.	DYSKUSJA	51
11.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	55
12.	BIBLIOGRAFIA	56
13.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	60
ANEKS A.	PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ	64
	■ [REDAKCYJNE]	64
	■ [REDAKCYJNE]	64
	■ [REDAKCYJNE]	65
	■ [REDAKCYJNE]	66
A.3.	Badania wykluczone z analizy	67
A.3.1.	Przeszukanie dla ALC.....	68
A.3.2.	Przeszukanie dla porównania pośredniego z PMX + P.....	72
ANEKS B.	FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH RCT (NARZĘDZIE COCHRANE).....	73
ANEKS C.	BADANIA W TOKU	77
ANEKS D.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	79
ANEKS E.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ	88
E.1.	Alektynib vs kryzotynib.....	88
E.1.1.	Ekspozycja na leczenie.....	88
E.1.2.	Jakość życia.....	88
E.2.	Chemioterapie vs kryzotynib (PROFILE1014).....	95
E.2.1.	Progresja choroby.....	95

E.2.2.	Przeżycie całkowite.....	96
E.2.3.	Odpowiedź na leczenie.....	98
E.2.4.	Ekspozycja na leczenie.....	99
E.2.5.	Zaprzestanie terapii.....	99
E.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	100
E.2.7.	Analiza w podgrupach.....	103
E.2.8.	Jakość życia.....	105
ANEKS F.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	108
F.1.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania PROFILE1029	108
F.2.	Wyniki badania PROFILE1029	112
F.2.1.	Progresja choroby.....	112
F.2.2.	Przeżycie całkowite.....	113
F.2.3.	Odpowiedź na leczenie.....	113
F.2.4.	Ekspozycja na leczenie.....	114
F.2.5.	Zaprzestanie terapii.....	114
F.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	115
F.2.7.	Jakość życia.....	117
F.3.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania PROFILE1029.....	118
ANEKS G.	ANALIZA DODATKOWA	120
G.1.	Alektynib vs cerytynib.....	120
G.1.1.	Metodyka metaanalizy sieciowej.....	120
G.1.2.	Wyniki metaanalizy sieciowej.....	121
G.2.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania ASCEND-4	123

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	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
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)
PMX + P	Chemioterapia skojarzona zawierająca pemetreksed i związek platyny
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 (<i>Randomized controlled trial</i>)
RTH	Radioterapia (<i>Radiotherapy</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SDi	Stabilna choroba (<i>Stable disease</i>)
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alecensa® (alektynib, ALC) stosowanego u dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK+).

■ Zakres analiz (PICOS)

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym z zaawansowanym NDRP o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji genu ALK.

Interwencja

Monoterapia alektynibem (ALC) zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.

Komparatory

Komparator podstawowy: chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu, zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (PMX + P).

Komparator dodatkowy: kryzotynib (CRZ) 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 uwzględniano randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne (prospektywne oraz retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów) oraz przeglądy systematyczne.

■ 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. W celu identyfikacji badań przeprowadzono dwa osobne przeszukania systematyczne elektronicznych baz informacji

medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), pierwsze dla ocenianej interwencji (ALC) oraz drugie dla celów przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną metodą Büchera.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT dla porównania ALC vs CRZ (ALEX),
- 1 badanie RCT dla porównania CRZ vs PMX + P (PROFILE 1014) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla ALC vs PMX + P poprzez wspólną grupę referencyjną CRZ,
- 1 badanie RCT dla porównania CRZ vs PMX + P (PROFILE 1029), które z uwagi na brak wiarygodnej publikacji pełnotekstowej nie zostało włączone do analizy podstawowej (uwzględnione w ramach analizy wrażliwości).

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie ALC vs CRZ

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród leczonych ALC wyniosła ponad 25 mies., podczas gdy u pacjentów w grupie CRZ nie przekroczyła 11 miesięcy, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie zarówno w ocenie przeprowadzonej przez badacza (HR = 0,47 [0,34; 0,65]), jak również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,50 [0,36; 0,70]). ALC w przeciwieństwie do CRZ posiada zdolność do przenikania przez barierę krew mózg, dzięki czemu korzyści z jego stosowania były wyraźnie widoczne w odniesieniu do progresji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), którą po 12 mies. odnotowano u 9% chorych z grupy ALC oraz u 41% pacjentów otrzymujących CRZ, co odpowiada ponad 4-krotnej redukcji ryzyka tego zdarzenia. Czas do wystąpienia progresji w OUN był również znamienne krótszy u chorych leczonych ALC niż CRZ (HR = 0,16 [0,10; 0,28]).

Ponadto w podgrupie pacjentów ze zmianami w zakresie OUN ogólną odpowiedź na leczenie uzyskiwano ponad 2-krotnie częściej w ramieniu ALC niż w ramieniu CRZ (59% vs 26%; RR = 2,30 [1,42; 3,71]), a całkowitą odpowiedź na leczenie ponad 5-krotnie częściej (45% vs 9; RR = 5,26 [2,18; 12,67]).

Porównanie pośrednie ALC vs PMX + P

Wykazano istotną statystycznie przewagę ALC nad PMX + P w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,23 [0,15; 0,35]),
- wydłużenia czasu do progresji w OUN (HR = 0,10 [0,04; 0,21]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,80 [1,44; 2,25]).

Zaobserwowane różnice wskazują na wyraźną przewagę ALC nad chemioterapią (PMX + P) manifestującą się 2-krotnym zwiększeniem odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie, 4-krotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji oraz 10-krotnym zwiększeniem przeżycia wolnego do progresji w OUN.

W analizie porównawczej nie wykazano znamienych różnic odnośnie przeżycia całkowitego pomiędzy ALC i PMX + P (HR = 0,62 [0,33; 1,16]), co jednak wynika najpewniej ze zbyt krótkiego okresu obserwacji w badaniu dla ALC (nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego ALC).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie ALC vs CRZ

Mimo dłuższego czasu trwania terapii ALC niż CRZ (mediana okresu leczenia 17,9 vs 10,7 mies.) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka AE ogółem, AE 3–5. stopnia, SAE ogółem, zgonów uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do: zgonu, do zaprzestania terapii, redukcji dawki, czy też przerwania terapii. Natomiast u pacjentów leczonych ALC w porównaniu z CRZ wykazano:

- istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nudności, biegunki, wymiotów (także 3–5. stopnia), zwiększenia stężenia aminotransferaz (w przypadku ALT także 3–5. stopnia), zwiększenia stężenia -glutamylotransferazy, obrzęku obwodowego, zaburzeń odczuwania smaku, zaburzeń widzenia, nieostrego widzenia, fotopsji, łysienia,
- istotnie statystycznie wyższe ryzyko zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi, wystąpienia bólu mięśni, bólu mięśniowo szkieletowego, niedokrwistości (także 3–5. stopnia) oraz reakcji fotoalergiczej.

Porównanie pośrednie ALC vs PMX + P

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ALC i PMX + P odnośnie do ryzyka AE ogółem, SAE ogółem, a także AE prowadzących do zgonu, AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz ryzyka wystąpienia zgonu uznanego za związany z leczeniem. W grupie ALC niższe niż ramieniu PMX + P było ryzyko wystąpienia nudności (RR = 0,27 [0,17; 0,44]) oraz wymiotów (RR = 0,24 [0,13; 0,47]).

■ Wyniki analizy jakości życia

Porównanie bezpośrednie ALC vs CRZ

Stwierdzono podobny wpływ ALC oraz CRZ na jakość życia pacjentów, aczkolwiek odnotowano numeryczną przewagę ALC w wielu ocenianych komponentach kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13.

Porównanie pośrednie ALC vs PMX + P

Stosowanie ALC przyczyniło się do istotnego statystycznie obniżenia poziomu odczuwania zmęczenia w porównaniu z PMX + P.

■ Wnioski końcowe

ALC stosowany w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ uprzednio nieleczonych terapią systemową o charakterze paliatywnym jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną, znacznie przewyższającą dostępne obecnie leczenie chemioterapeutyczne, a także leczenie celowane (CRZ) pod względem wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej oraz odsetka odpowiedzi na leczenie. Ponadto ALC jest również pierwszym lekiem dla tej grupy chorych posiadającym zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg, dzięki czemu wykazuje znacznie silniejsze działanie niż pozostałe opcje terapeutyczne (w tym CRZ) w ośrodkowym układzie nerwowym. Pomimo dłuższej ekspozycji na terapię w grupie ALC niż w ramionach komparatorów nie odnotowano zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych, a w przypadku niektórych dolegliwości obserwowano nawet mniejszą ich częstość. Terapia ALC stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rearanacją genu ALK, zaburzeniem cyto-genetycznym warunkującym oporność na dostępne leczenie standardowe, a tym samym pogarszającym ich rokowanie.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

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

- uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym,
- z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS),
- i z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK+).

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	<p>Dorośli pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym, • 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+).
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Alektynib w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Komparator podstawowy: chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (PMX + P). • Komparator dodatkowy: kryzotylinib (CRZ) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od progresji (PFS), • Odpowiedź na leczenie, • Jakość życia, • Toksyczność terapii.

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

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.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa osobne przeszukania, pierwsze ukierunkowane na odnalezienie badań porównujących ALC względem zdefiniowanych komparatorów (Tabela 2). Z uwagi na fakt, że dla ocenianej interwencji zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące ALC z CRZ, przeprowadzono również drugie przeszukanie w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego tj. badań porównujących CRZ względem schematu PMX + P (Tabela 3).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla ALC

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym, • z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP • o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), • z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK+). 	• X
Interwencja	• Alekty nib w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.	• Dawkowanie inne niż zarejestrowane.

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Komparator podstawowy: chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (PMX + P). • Komparator dodatkowy: kryzotynib (CRZ) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane.
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 i doniesienia konferencyjne – do badań dostępnych w formie pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • X

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla porównania pośredniego ALC z PMX + P

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym, • z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o 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+). 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Kryzotynib (CRZ) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (PMX + P). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie inne niż zarejestrowane.
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 i doniesienia konferencyjne – do badań dostępnych w formie pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • X

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 w ramach przeszukania dla ALC przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi. W ramach przeszukania do porównania pośredniego ALC z PMX + P przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz metodyce badań klinicznych.

Żadnego z przeszukań nie zawężano 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 (■■■■■■■■■■), 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 (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

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, 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.

Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Interwencję ocenianą (ALC) i komparator (PMX + P) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (CRZ), wyznaczając

ryzyko względne (RR/HR)/różnicę średnich (MD) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR/HR/MD wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (ALC vs PMX + P).

Do porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera wykorzystano wyniki HR z liczbą miejsc po przecinku raportowaną w badaniach, a także wyniki RR i MD będące efektem obliczeń własnych, gdzie wykorzystano wynik dla 95%CI z liczbą miejsc po przecinku wynoszącą 4.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010 i Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

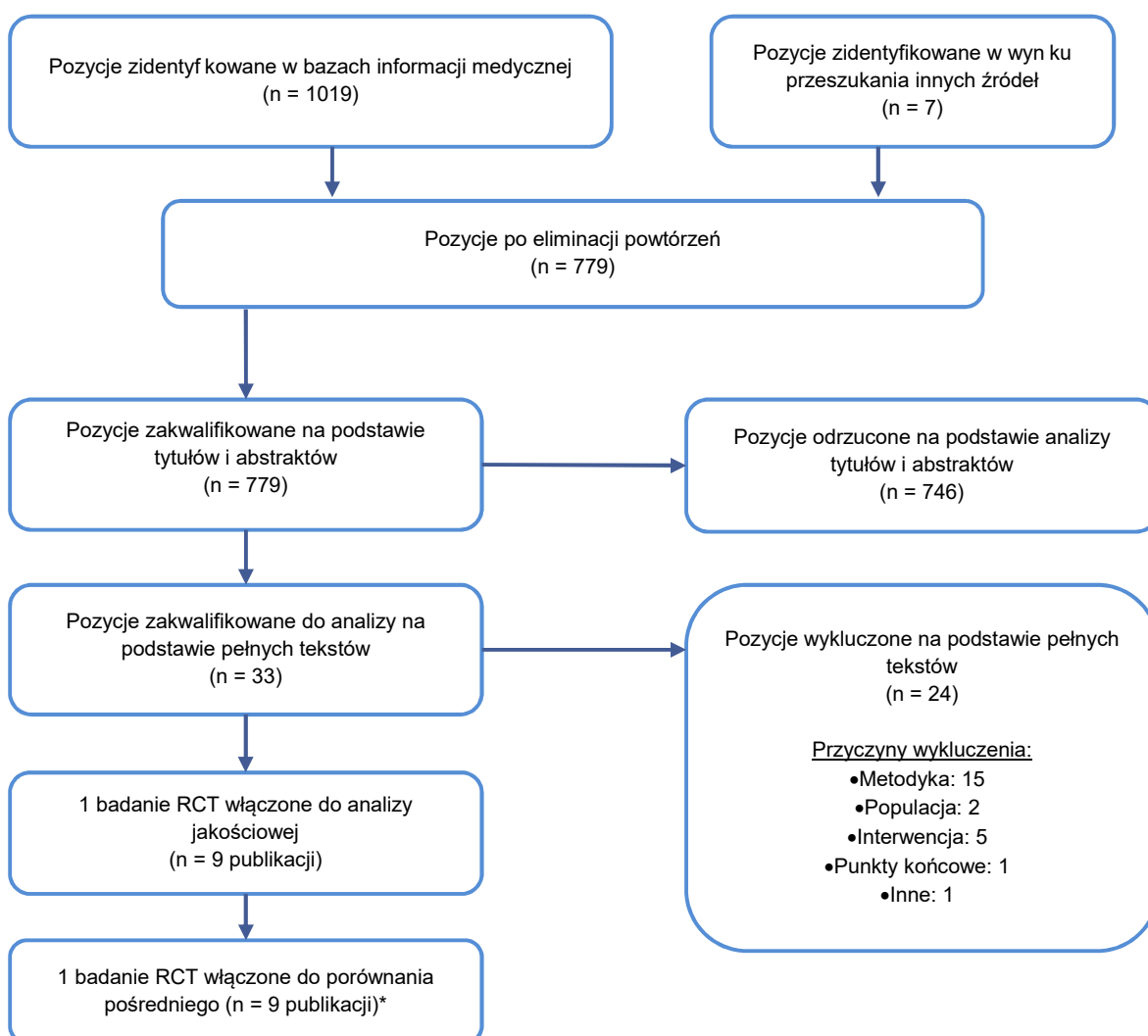
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

3.1.1. Przeszukanie dla alekty nibu

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 w oparciu o pełne teksty 33 pozycje bibliograficzne. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (ALEX) porównujące ALC z CRZ opisane w 9 publikacjach (Rysunek 1; Tabela 4).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla ALC



* Prócz niego do porównania pośredniego włączono badanie z drugiego przeszukania (szczegóły opisano w rozdziale poniżej).

Tabela 4.
Publikacje do badania ALEX, włączonego do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Peters 2017*	Publikacja pełnotekstowa	[4]
2.	Gadgeel 2017a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[5]
3.	Gadgeel 2017b	Doniesienie konferencyjne (prezentacja)	[6]
4.	Gadgeel 2017c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[7]
5.	Shaw 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[8]
6.	NCT02075840	Raport z clinicaltrials.gov	[9]
7.	Raport EMA oceniający lek Alecensa		[10]
8.	Raport EUnetHTA oceniający lek Alecensa [REDACTED]		[11, 12]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

3.1.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z PMX + P

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1237 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1066 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 20 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 badanie RCT (PROFILE 1014) porównujące CRZ z PMX + P opisane w 12 publikacjach (Rysunek 2; Tabela 5).

W ramach przeszukania zidentyfikowano także badanie PROFILE 1029 porównujące CRZ z PMX + P, opisane w 5 publikacjach – na stronie clinicaltrials.gov oraz 4 doniesieniach konferencyjnych – żadna z nich nie może jednak być uznana za wiarygodną publikację pełnotekstową. W związku z powyższym badanie to nie zostało włączone do analizy klinicznej, ale jego wyniki uwzględniono w ramach analizy wrażliwości umieszczonej w Aneksie (Aneks F).

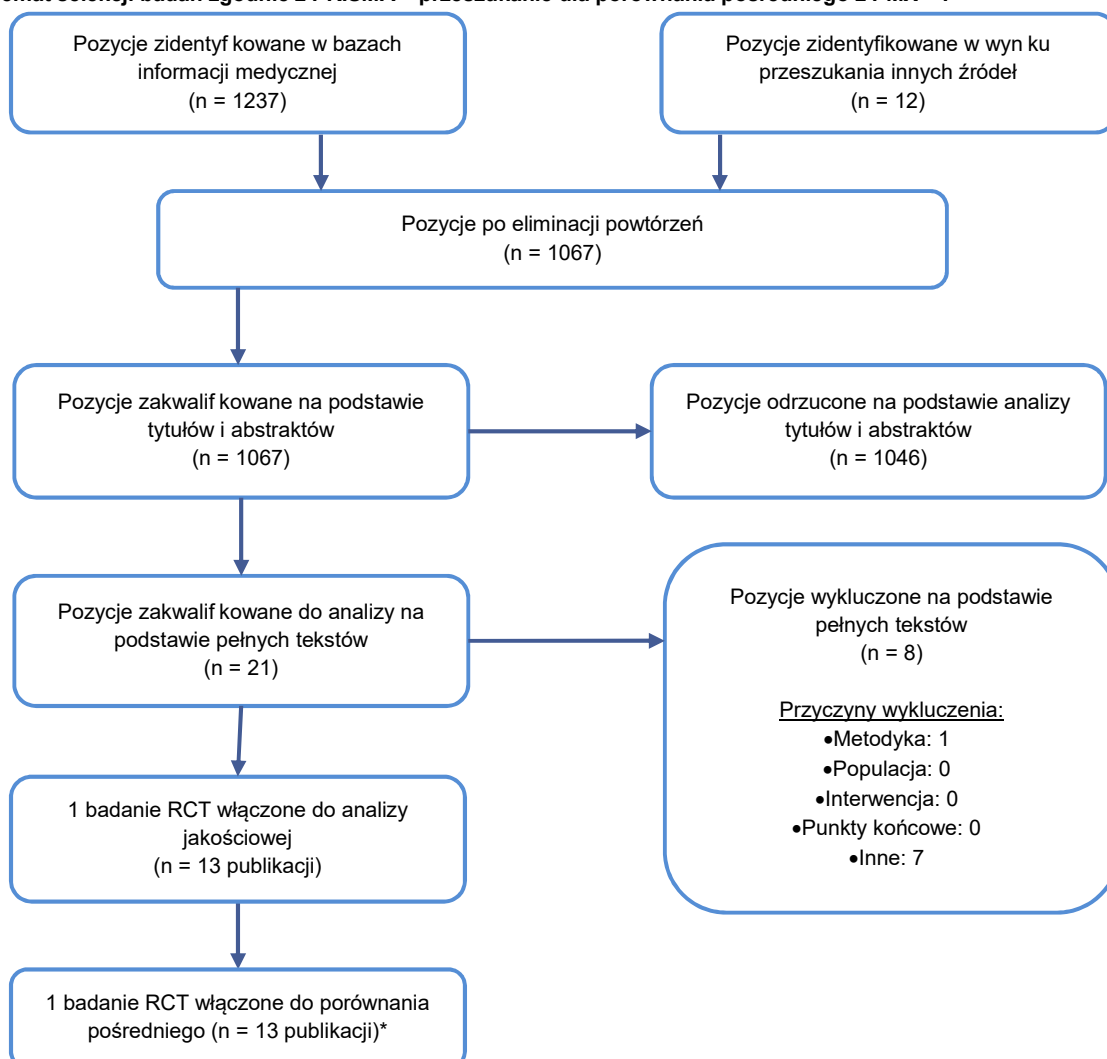
Tabela 5.
Badanie PROFILE 1014 dla CRZ porównanego z PMX + P włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Solomon 2014*	Publikacja pełnotekstowa	[13]
2.	Blackhall 2014	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[14]
3.	Blackhall 2015	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[15]
4.	Felip 2015	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[16]
5.	Mok 2014a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[17]
6.	Mok 2014b	Doniesienie konferencyjne (poster)	[18]
7.	Mok 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[19]
8.	Nakagawa 2014	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[20]
9.	Solomon 2015	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[21]
10.	Solomon 2016	Publikacja pełnotekstowa	[22]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
11.	NCT01154140	Raport z clinicaltrials.gov	[23]
12.		Raport EMA oceniający lek Xalkori	[24]
13.		Raport FDA oceniający lek Xalkori	[25]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie dla porównania pośredniego z PMX + P



* Do porównania pośredniego włączono badania z przeszukania dla interwencji (opisano w rozdziale powyżej).

3.2. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne:

- 1 badanie RCT porównujące ALC z CRZ (badanie ALEX)
- oraz 1 badanie RCT porównujące CRZ z PMX + P (badanie PROFILE 1014).

W ramach analizy opracowano charakterystykę obu włączonych badań (Tabela 6, Aneks D), a także oceniono ich homogeniczność w zakresie metodyki, populacji, punktów końcowych oraz wyników w grupie referencyjnej (CRZ).

Badania ALEX i PROFILE 1014 były zbliżone pod względem metodyki, charakterystyki populacji oraz ocenianych punktów końcowych, a wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej (CRZ) także były podobne w obu badaniach (Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9).

Różnice pomiędzy badaniami zidentyfikowano w dwóch obszarach, aczkolwiek ich obecność wydaje się nie mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki porównania pośredniego metodą Büchera. W badaniu PROFILE 1014 pacjenci z grupy PMX + P, u których wystąpiła progresja, mogli rozpoczynać leczenie z zastosowaniem CRZ, podczas gdy w badaniu ALEX *cross-over* był niedozwolony.¹ Tym niemniej ze względu na fakt iż różnica ta dotyczy grupy komparatora nie wpływa na wiarygodność porównania pośredniego, natomiast przy interpretacji wyników przeżycia całkowitego dla porównania ALC vs PMX + P należy wziąć pod uwagę, że efekt obserwowany w grupie komparatora jest prawdopodobnie zawyżony. Kolejna różnica dotyczy sposobu oceny odpowiedzi na leczenie, która w badaniu ALEX prowadzona była przez badaczy, natomiast w badaniu PROFILE1014 przez niezależną komisję. Warto jednak zwrócić uwagę, że ocena PFS w badaniu ALEX była przeprowadzana zarówno przez badacza, jak i niezależną komisję, a wyniki uzyskane w ramach tych ocen były spójne (HR odpowiednio 0,47 [0,34; 0,65] i 0,50 [0,36; 0,70]), co pozwala przyjąć tezę, że odmienny sposób oceny nie ma istotnego wpływu na uzyskane rezultaty, zwłaszcza w kontekście wielkości zaobserwowanych różnic pomiędzy ALC a PMX + P.

Pierwszą analizę pośrednią z badania ALEX przeprowadzono po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła w grupie ALC 18,6 mies., a w grupie CRZ 17,6 mies. Mediany okresu obserwacji z pierwszej analizy pośredniej badania PROFILE1014 były zbliżone i wynosiły w grupie CRZ – 17,4 mies., a w grupie PMX + P – 16,7 mies. We wrześniu 2017 roku opublikowano zaktualizowane wyniki z badania PROFILE1014 obejmujące analizę przeżycia całkowitego dla ponad 2-krotnie dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 46 mies. Ze względu na brak wyników badania ALEX dla zbliżonego okresu obserwacji, w porównaniu pośrednim z dostosowaniem uwzględnione zostaną wyłącznie dane pochodzące z podobnych okresów obserwacji.

Tabela 6.
Charakterystyka badań randomizowanych klinicznych ALEX i PROFILE1014

Kryterium	ALEX	PROFILE1014
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia do badania m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanego NDRP, ○ stan sprawności 0-2 wg ECOG, ○ prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek oraz układu krwiotwórczego ○ obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1). 	<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia do badania m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanego NDRP, ○ stan sprawności 0-2 wg ECOG, ○ prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek i układu krwiotwórczego ○ obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1).

¹ Podano jednak informację, że w krajach, w których ALC jest dostępny i został zarejestrowany do stosowania, pacjenci z grupy CRZ, u których wystąpiła progresja mogli rozpocząć leczenie ALC. Nie podano informacji o liczbie pacjentów leczonych ALC po niepowodzeniu CRZ.

Kryterium	ALEX	PROFILE1014
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna w układzie grup równoległych, w ramach której przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> ○ stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), ○ rasę (azjatycka vs nieazjatycka) ○ obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak). 	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna w układzie grup równoległych, w ramach której przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> ○ stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), ○ rasę (azjatycka vs nieazjatycka) ○ obecność przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak).
Stosowane leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w grupie badanej otrzymywali 600 mg ALC doustnie 2 razy na dobę, z kolei w grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali 250 mg CRZ doustnie 2 razy na dobę. • W obu grupach leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta. • Mediana okresu leczenia: 17,9 mies. w grupie ALC vs 10,7 mies. w grupie CRZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w grupie badanej otrzymywali 250 mg CRZ doustnie 2 razy na dobę, natomiast grupa kontrolna otrzymywała dożylnie PMX + P: <ul style="list-style-type: none"> ○ 54% pacjentów stosowało 500 mg/m² PMX w skojarzeniu z 75mg/m² CIS oraz ○ 46% pacjentów stosowało 500 mg/m² PMX w skojarzeniu z CRB w dawce dla osiągnięcia wartości AUC 5–6 mg/ml/min w cyklach 3-tygodniowych. • Leczenie w grupie CRZ było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta. • Leczenie w grupie PMX + P było kontynuowane przez maksymalnie 6 cykli terapii (1 cykl – 3 tyg.). • Mediana okresu leczenia: 10,9 mies. w grupie CRZ vs 4,1 mies. w grupie PMX + P
Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> • Cross-over pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony, z wyjątkiem pacjentów z progresją choroby po CRZ biorących udział w badaniu w krajach, w których ALC był dostępny i zarejestrowany do stosowania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczano cross-over pacjentów z grupy kontrolnej. W momencie analizy danych terapię CRZ stosowało 70% chorych z grupy kontrolnej.
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie ALEX jest w toku, a w jego ramach przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią. • Dane zostały zebrane do dnia 9 lutego 2017 roku. • Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosi 18,6 mies., a w grupie CRZ 17,6 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie PROFILE1014 jest zakończone. • Dane w ramach badania PROFILE1014 zostały zebrane do dnia 30 listopada 2013 roku. • Mediana okresu obserwacji w grupie CRZ wynosi 17,4 mies., a w grupie PMX + P 16,7 mies.^a
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS oceniany przez badacza zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu. • W badaniu oceniono także: progresję w OUN, czas do progresji w OUN, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie niezależnej komisji, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu. • W badaniu oceniono także: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, wskaźnik kontroli choroby, czas do odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji, czas do odpowiedzi poza- i wewnątrzczaszkowej, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia.
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza skuteczności: zgodnie z zaplanowanym leczeniem tzn. uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). • Bezpieczeństwo: zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), tzn. uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza skuteczności: zgodnie z zaplanowanym leczeniem tzn. uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). • Bezpieczeństwo: zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), tzn. uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.
Ocena zgodnie z kryteriami Cochrane	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko błędu systematycznego: niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu wykonania ze względu na otwarty charakter badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko błędu systematycznego: niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu wykonania ze względu na otwarty charakter badania.
Sponsor badania	<ul style="list-style-type: none"> • F. Hoffmann-La Roche. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pfizer.

a) Dostępne także zaktualizowane wyniki OS dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 46 mies. Brak wyników dla zbliżonego okresu obserwacji dla badania ALEX.

Tabela 7.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach ALEX i PROFILE 1014

Parametr	ALEX (ALC vs CRZ)	PROFILE 1014 (CRZ vs PMX + P)
Liczba pacjentów	303: 152 vs 151	343: 172 vs 171
Mediana wieku pacjentów w latach	58 vs 54	52 vs 54
Płeć (odsetek mężczyzn)	45% vs 42%	40% vs 37%
Rasa (%)	Biała	55% vs 54% ^a
	Azjatycka	45% vs 46%
Przerzuty do OUN	42% vs 38%	26% vs 27% (do mózgu)
Palenie papierosów (%)	Obecnie	8% vs 3%
	W przeszłości	32% vs 32%
	Nigdy	61% vs 65%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	3% vs 4%
	IV	97% vs 96%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	93% vs 93%
	2	7% vs 7%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruczolakorak	90% vs 94%
	Inny	10% vs 6%

a) W badaniu ALEX podano odsetki pacjentów rasy nieazjatyckiej.

Tabela 8.
Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych badań ALEX i PROFILE 1014

Parametr	ALEX (ALC vs CRZ)	PROFILE 1014 (CRZ vs PMX + P)
PFS	ocena badacza, ocena niezależnej komisji	ocena niezależnej komisji
Odpowiedź na leczenie	ocena badacza	ocena niezależnej komisji
Odpowiedź na leczenie w OUN	ocena niezależnej komisji	ocena niezależnej komisji
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	RECIST 1.1	RECIST 1.1
AE	ogółem, 3–5. stopnia	ogółem, 3–4. stopnia

Tabela 9.
Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności dla grupy referencyjnej CRZ z badań ALEX i PROFILE 1014

Punkt końcowy	ALEX, N = 151	PROFILE, N = 172
PFS [mediana]	Niezależna komisja: 10,4 mies. [7,7; 14,6]	Niezależna komisja: 10,9 mies. [8,3; 13,9]
OS [mediana]	NE [NE; NE]	NR [NR; NR]
ORR	Badacz: 114/151 (75%)	Niezależna komisja: 127/172 (74%)

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Alektynib vs kryzotynib

4.1.1. Progresja choroby

Stosowanie ALC w porównaniu z CRZ przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji. W przypadku oceny niezależnej komisji mediana przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów stosujących ALC była ponad 2-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących CRZ (Tabela 10).

W grupie ALC po 12 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby był o prawie 20% wyższy niż w grupie CRZ (Tabela 12). Jeszcze większą różnicę na korzyść ALC odnotowano w przypadku odsetka pacjentów z progresją w OUN, którą ponad 4-krotnie częściej obserwowano w grupie CRZ niż w ramieniu ALC (Tabela 13, Tabela 14).

Analiza w podgrupach wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad CRZ wśród pacjentów z przerzutami do OUN stwierdzonymi w momencie włączenia do badania (Tabela 11, Tabela 15).

Ponadto w grupie ALC w porównaniu z grupą CRZ odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków wystąpienia progresji w OUN bez wcześniejszej systemowej (układowej) progresji choroby (Tabela 16).

Tabela 10.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CRZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Ocena badacza						
18,6 vs 17,6	152	NR [17,7; NE]	151	11,1 mies. [9,1; 13,1]	0,47 [0,34; 0,65]	<0,001
Ocena niezależnej komisji						
18,6 vs 17,6	152	25,7 mies. [19,9; NE]	151	10,4 mies. [7,7; 14,6]	0,50 [0,36; 0,70]	<0,0001

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 11.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*)) – ocena badacza

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)						
18,6 vs 17,6	88	NE [NE; NE]	93	14,8 mies. [10,8; 20,3]	0,51 [0,33; 0,80]	0,0024
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)						
18,6 vs 17,6	64	NE [9,2; NE]	58	7,4 mies. [6,6; 9,6]	0,40 [0,25; 0,64]	<0,0001

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) leczone za pomocą RTH						
18,6 vs 17,6	25	NE [11,0; NE]	21	12,7 mies. [7,2; 14,6]	0,34 [0,15; 0,78]	0,0078
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) nieleczone za pomocą RTH						
18,6 vs 17,6	39	14,0 mies. [5,6; NE]	37	7,2 mies. [3,9; 8,6]	0,44 [0,25; 0,78]	0,0041

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)
Dane z publikacji Gadgeel 2017a i Gadgeel 2017b.

Tabela 12.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania ALC vs CRZ

Czas od randomizacji	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	152	68% [61; 76]	151	49% [40; 57]

Tabela 13.
Estymowane odsetki pacjentów z progresją w OUN dla porównania ALC vs CRZ

Czas od randomizacji	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	152	9% [5; 15]	151	41% [33; 49]

Tabela 14.
Czas do progresji (TTP) w OUN dla porównania ALC vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
18,6 vs 17,6	TTP w OUN	152	bd	151	bd	0,16 [0,10; 0,28]	p<0,0001

TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)

Tabela 15.
Estymowane odsetki pacjentów z progresją w OUN dla porównania ALC vs CRZ – analiza w podgrupach w zależności od obecności OUN w momencie rekrutacji do badania

Czas od randomizacji	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
12 mies.	88	5% [2; 11]	93	32% [22; 41]
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
12 mies.	64	16% [8; 26]	58	58% [43; 71]
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) leczone za pomocą RTH				
12 mies.	25	9% [1; 24]	21	50% [25; 72]

Czas od randomizacji	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) nieleczone za pomocą RTH				
12 mies.	39	21% [10; 34]	37	63% [43; 77]

Dane z publikacji Gadgeel 2017c.

Tabela 16.
Odsetki pacjentów z progresją systemową (układową) oraz progresją w OUN dla porównania ALC vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p
Progresja w OUN bez wcześniejszej systemowej (układowej) progresji choroby	18/152 (12%)	68/151 (45%)	0,16 [0,10; 0,28]	<0,0001
Systemowa (układowa) progresja choroby bez wcześniejszej progresji w OUN	36/152 (24%)	33/151 (22%)	0,81 [0,49; 1,31]	0,38
Zgon bez wcześniejszej progresji systemowej (układowej) lub progresji w OUN	11/152 (7%)	9/151 (6%)	0,68 [0,26; 1,77]	0,43

4.1.2. Przeżycie całkowite

W pierwszej analizie cząstkowej z badania ALEX w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (Tabela 17, Tabela 18).

Tabela 17.
Przeżycie całkowite dla porównania ALC vs CRZ – ocena badacza

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
18,6 vs 17,6	152	NE [NE; NE]	151	NE [NE; NE]	0,76 [0,48; 1,20]	0,24

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

Tabela 18.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania ALC vs CRZ

Czas od randomizacji	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	152	84% [78; 90]	151	83% [76; 89]

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CRZ odnośnie do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. W grupie leczonej ALC w porównaniu z ramieniem

CRZ istotnie statystycznie mniejszy był odsetek pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby lub zgon (Tabela 19, Tabela 20).

Analiza warstwowa wykazała ponadto, że w predefiniowanej podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN stwierdzanymi w momencie włączenia do badania zastosowanie ALC związane było z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem odpowiedzi ogólnych i całkowitych niż stosowanie CRZ (Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 19.
Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CRZ – ocena badacza

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	126/152 (83%)	114/151 (75%)	1,10 [0,98; 1,23]	0,07 [-0,02; 0,17]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) ^a	135/152 (89%)	138/151 (91%)	0,97 [0,90; 1,05]	-0,03 [-0,09; 0,04]
Całkowita odpowiedź (CR)	6/152 (4%)	2/151 (1%)	2,98 [0,61; 14,53]	0,03 [-0,01; 0,06]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	120/152 (79%)	112/151 (74%)	1,06 [0,94; 1,21]	0,05 [-0,05; 0,14]
Stabilna choroba (SDi) ^b	9/152 (6%)	24/151 (16%)	0,37 [0,18; 0,77]	NNH = 10 [5; 32]
Progresja choroby lub zgon	62/152 (41%)	102/151 (68%)	0,60 [0,48; 0,75]	NNT = 4 [3; 7]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

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

a) Obliczenia własne na podstawie dostępnych wyników ORR i SDi.

b) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

Tabela 20.
Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CRZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	ALC		CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
18,6 vs 17,6	TTR	126	bd	114	bd
	DOR	126	NE [NE; NE]	114	11,1 mies. [7,9; 13,0]

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

Tabela 21.
Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN) – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	17/21 (81%)	11/22 (50%)	1,62 [1,02; 2,58]	NNT = 4 [2; 25]
Całkowita odpowiedź (CR)	8/21 (38%)	1/22 (5%)	8,38 [1,14; 61,37]	NNT = 3 [2; 10]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**	9/21 (43%)	10/22 (45%)	0,94 [0,48; 1,85]	-0,03 [-0,32; 0,27]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	38/64 (59%)	15/58 (26%)	2,30 [1,42; 3,71]	NNT = 3 [2; 6]

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Całkowita odpowiedź (CR)	29/64 (45%) ^a	5/58 (9%) ^b	5,26 [2,18; 12,67]	NNT = 3 [2; 5]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**	9/64 (14%)	10/58 (17%)	0,82 [0,36; 1,87]	-0,03 [-0,16; 0,10]
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline) leczeni wcześniej RTH*				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	6/7 (86%)	5/7 (71%)	1,20 [0,69; 2,10]	0,14 [-0,28; 0,57]
Całkowita odpowiedź (CR)	2/7 (29%)	0/7 (0%)	5,00 [0,28; 88,53]	0,29 [-0,13; 0,70]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**	4/7 (57%)	5/7 (71%)	0,80 [0,36; 1,77]	-0,14 [-0,64; 0,35]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline) leczeni wcześniej RTH*				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	9/25 (36%)	6/21 (29%)	1,26 [0,54; 2,96]	0,07 [-0,20; 0,34]
Całkowita odpowiedź (CR)	5/25 (20%)	1/21 (5%)	4,20 [0,53; 33,19]	0,15 [-0,03; 0,33]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**	4/25 (16%)	5/21 (24%)	0,67 [0,21; 2,19]	-0,08 [-0,31; 0,15]
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline) nieleczeni wcześniej RTH*				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	11/14 (78%)	6/15 (40%)	1,96 [0,998; 3,87]	NNT = 3 [2; 18]
Całkowita odpowiedź (CR)	6/14 (43%)	1/15 (7%)	6,43 [0,88; 46,92]	NNT = 3 [2; 14]
Ogólna odpowiedź na leczenie (PR)**	5/14 (36%)	5/15 (33%)	1,07 [0,39; 2,92]	0,02 [-0,32; 0,37]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline) nieleczeni wcześniej RTH*				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	29/39 (74%)	9/37 (24%)	3,06 [1,68; 5,56]	NNT = 2 [2; 4]
Całkowita odpowiedź (CR)	24/39 (62%)	4/37 (11%)	5,69 [2,18; 14,84]	NNT = 2 [2; 4]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)**	5/39 (13%)	5/37 (14%)	0,95 [0,30; 3,01]	-0,01 [-0,16; 0,15]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6. * Dane z publikacji Gadgeel 2017b. ** Obliczenia własne na podstawie dostępnych danych dla ORR i CR.

a) W tym 5 pacjentów z uprzednio stosowaną RTH mózgu oraz 1 pacjent z równocześnie stosowaną RTH mózgu.

b) W tym 1 pacjent z uprzednio stosowaną RTH mózgu oraz 1 pacjent z równocześnie stosowaną RTH mózgu.

Tabela 22.

Odpowiedź na leczenie w OUN dla porównania ALC vs CRZ w podgrupie pacjentów z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline) – ocena niezależnej komisji w oparciu o kryteria RANO

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	8/15 (53%)	5/17 (29%)	1,81 [0,76; 4,35]	0,24 [-0,09; 0,57]
Całkowita odpowiedź (CR)	5/15 (33%)	0/17 (0%)	12,38 [0,74; 206,71]	NNT = 3 [2; 12]

Kryteria RANO-HGG, Response Assessment in Neuro-Oncology high-grade glioma; specyficzne kryteria do stosowania do oceny odpowiedzi na leczenie w obrębie mózgu

Tabela 23.

Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN) – ocena niezależnej komisji

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	ALC		CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline)					
18,6 vs 17,6	TTR	bd	bd	bd	bd

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	ALC		CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
	DOR ^a	17	17,3 mies. [14,8; NE]	11	5,5 mies. [2,1; 17,3]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)					
18,6 vs 17,6	TTR	bd	bd	bd	bd
	DOR	38	NE [17,3; NE]	15	3,7 mies. [3,2; 6,8]
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) leczeni wcześniej RTH*					
18,6 vs 17,6	TTR	bd	bd	bd	bd
	DOR	7	NR [14,8; NR]	7	17,3 mies. [2,1; 18,1]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) leczeni wcześniej RTH*					
18,6 vs 17,6	TTR	bd	bd	bd	bd
	DOR	25	NR [14,8; NR]	21	11,1 mies. [3,7; 18,1]
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) nieleczeni wcześniej RTH*					
18,6 vs 17,6	TTR	bd	bd	bd	bd
	DOR	14	17,3 mies. [1,9; NR]	15	4,6 mies. [1,9; 6,8]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) nieleczeni wcześniej RTH*					
18,6 vs 17,6	TTR	bd	bd	bd	bd
	DOR	39	NR [13,4; NR]	37	3,7 mies. [2,3; 5,5]

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

* Dane z publikacji Gadgeel 2017b.

a) DOR w oparciu o kryteria RANO wynosił NR [12,7; NR] dla ALC (N = 15 pacjentów) oraz 17,3 mies. [5,7; 19,9] dla CRZ (N = 17 pacjentów).

4.1.4. Analiza w podgrupach

W ramach badania ALEX przeprowadzono analizę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, stan sprawności pacjentów wg ECOG, palenie tytoniu, obecność przerzutów w OUN oraz uprzednio przebytą radioterapię. W zdecydowanej większości subpopulacji wykazano, że ALC istotnie statystycznie wydłuża PFS w porównaniu z CRZ. Jednocześnie w żadnej kategorii nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami, co oznacza, że przewaga ALC nad CRZ dotyczy całej analizowanej populacji ITT niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 24, Rysunek 3).

Rysunek 3.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ – analiza w podgrupach

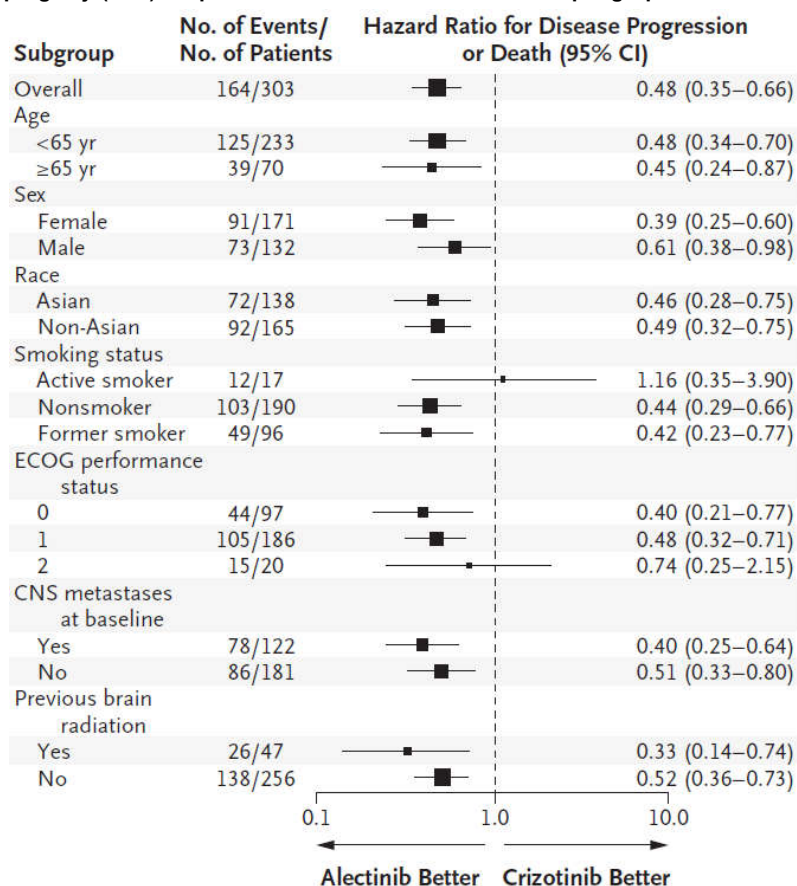


Tabela 24.

Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CRZ – analiza w podgrupach

Podgrupa	ALC vs CRZ HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	0,48 [0,35; 0,66]	x
Wiek	<65 lat	0,48 [0,34; 0,70]
	≥65 lat	0,45 [0,24; 0,87]
Płeć	Kobiety	0,39 [0,25; 0,60]
	Mężczyźni	0,61 [0,38; 0,98]
Rasa	Azjatycka	0,46 [0,28; 0,75]
	Nieazjatycka	0,49 [0,32; 0,75]
Palenie tytoniu	Obecnie	1,16 [0,35; 3,90]
	Nigdy	0,44 [0,29; 0,66]
	W przeszłości	0,42 [0,23; 0,77]
Stan sprawności wg ECOG	0	0,40 [0,21; 0,77]
	1	0,48 [0,32; 0,71]
	2	0,74 [0,25; 2,15]
Przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)	TAK	0,40 [0,25; 0,64]
	NIE	0,51 [0,33; 0,80]

Podgrupa		ALC vs CRZ HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Przebyta radioterapia	TAK	0,33 [0,14; 0,74]	0,309
	NIE	0,52 [0,36; 0,73]	

4.1.5. Zaprzeszanie terapii

Odsetek pacjentów zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny był istotnie statystycznie niższy w grupie ALC niż w grupie CRZ. Ponadto pacjenci z grupy ALC znamienne statystycznie rzadziej zaprzestawali leczenia z powodu progresji choroby, czy wycofania zgody na udział w badaniu (Tabela 25).

Tabela 25.
Zaprzeszanie terapii dla porównania między ALC vs CRZ

Przyczyna zaprzestania terapii	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	68/152 (45%)	105/151 (70%)	0,64 [0,52; 0,79]	NNT = 5 [3; 8]
Progresja choroby	41/152 (27%)	60/151 (40%)	0,68 [0,49; 0,94]	NNT = 8 [5; 45]
Zdarzenia niepożądane	17/152 (11%)	19/151 (13%)	0,89 [0,48; 1,64]	-0,01 [-0,09; 0,06]
Zgon	2/152 (1%)	6/151 (4%)	0,33 [0,07; 1,61]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Objawowe pogorszenie stanu zdrowia	2/152 (1%)	5/151 (3%)	0,40 [0,08; 2,02]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Wycofanie zgody przez pacjenta	3/152 (2%)	11/151 (7%)	0,27 [0,08; 0,95]	NNT = 19 [10; 164]
Wycofanie przez lekarza	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Inna przyczyna	3/152 (2%)	2/151 (1%)	1,49 [0,25; 8,79]	0,01 [-0,02; 0,04]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

4.1.6. Zdarzenia niepożądane

Mimo znacznie dłuższego czasu trwania terapii ALC w porównaniu z CRZ (mediana okresu leczenia 17,9 mies. vs 10,7 mies.) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, AE 3–5. stopnia, SAE ogółem, zgonów uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do: zgonu, do zaprzestania terapii, redukcji dawki leku czy też przerwania terapii. (Tabela 26).

W grupie ALC w porównaniu z CRZ istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia:

- nudności,
- biegunki,
- wymiotów (także 3–5. stopnia),
- zwiększenia stężenia aminotransferaz (w przypadku ALT także 3–5. stopnia),

- zwiększenie stężenia -glutamylotransferazy,
- obrzęku obwodowego,
- zaburzeń odczuwania smaku,
- zaburzeń widzenia,
- nieostrego widzenia,
- fotopsji,
- łysienia (Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29)

W grupie leczonej ALC w porównaniu z CRZ istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia:

- zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi,
- zwiększenia masy ciała,
- bólu mięśni,
- bólu mięśniowo-szkieletowego,
- niedokrwistości (także 3–5. stopnia),
- reakcji fotoalergiczej (Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ALC i CRZ pod względem ryzyka występowania poszczególnych SAE (Tabela 30).

Tabela 26.

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

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
AE ogółem	147/152 (97%)	146/151 (97%)	1,00 [0,96; 1,04]	0,0002 [-0,04; 0,04]
AE 3–5. stopnia	63/152 (41%)	76/151 (50%)	0,82 [0,64; 1,05]	-0,09 [-0,20; 0,02]
SAE ogółem	43/152 (28%)	44/151 (29%)	0,97 [0,68; 1,38]	-0,01 [-0,11; 0,09]
AE prowadzące do zgonu	5/152 (3%)	7/151 (5%)	0,71 [0,23; 2,19]	-0,01 [-0,06; 0,03]
Zgon uznany za związany z leczeniem^a	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	17/152 (11%)	19/151 (13%)	0,89 [0,48; 1,64]	-0,01 [-0,09; 0,06]
AE prowadzące do redukcji dawki leku	24/152 (16%)	31/151 (21%)	0,77 [0,47; 1,25]	-0,05 [-0,13; 0,04]
AE prowadzące do przerwania terapii	29/152 (19%)	38/151 (25%)	0,76 [0,49; 1,16]	-0,06 [-0,15; 0,03]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

a) Ocena badacza.

Tabela 27.
Zdarzenia niepożądane, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Nudności	21/152 (14%)	72/151 (48%)	0,29 [0,19; 0,45]	NNT = 3 [3; 5]	1/152 (1%)	5/151 (3%)	0,20 [0,02; 1,68]	-0,03 [-0,06; 0,005]
Biegunka	18/152 (12%)	68/151 (45%)	0,26 [0,16; 0,42]	NNT = 4 [3; 5]	0/152 (0%)	3/151 (2%)	0,14 [0,01; 2,72]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Wymioty	11/152 (7%)	58/151 (38%)	0,19 [0,10; 0,34]	NNT = 4 [3; 5]	0/152 (0%)	5/151 (3%)	0,09 [0,01; 1,62]	NNT = 31 [16; 482]
Zwiększenie stężenia ALT	23/152 (15%)	45/151 (30%)	0,51 [0,32; 0,80]	NNT = 7 [5; 19]	7/152 (5%)	22/151 (15%)	0,32 [0,14; 0,72]	NNT = 11 [7; 30]
Zwiększenie stężenia AST	21/152 (14%)	37/151 (25%)	0,56 [0,35; 0,92]	NNT = 10 [6; 53]	8/152 (5%)	16/151 (11%)	0,50 [0,22; 1,13]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	23/152 (15%)	2/151 (1%)	11,42 [2,74; 47,61]	NNH = 7 [5; 12]	3/152 (2%)	0/151 (0%)	6,95 [0,36; 133,49]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zwiększenie masy ciała	15/152 (10%)	0/151 (0%)	30,80 [1,86; 510,11]	NNH = 10 [6; 19]	1/152 (1%)	0/151 (0%)	2,98 [0,12; 72,59]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zwiększenie stężenia - glutamylotransferazy	1/152 (1%)	10/151 (7%)	0,10 [0,01; 0,77]	NNT = 17 [10; 56]	1/152 (1%)	2/151 (1%)	0,50 [0,05; 5,42]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Obrzęk obwodowy	26/152 (17%)	42/151 (28%)	0,61 [0,40; 0,95]	NNT = 10 [5; 73]	0/152 (0%)	1/151 (1%)	0,33 [0,01; 8,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Nieukładowe zawroty głowy	12/152 (8%)	21/151 (14%)	0,57 [0,29; 1,11]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Zaburzenia odczuwania smaku	4/152 (3%)	29/151 (19%)	0,14 [0,05; 0,38]	NNT = 7 [5; 11]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Zaburzenia widzenia	2/152 (1%)	18/151 (12%)	0,11 [0,03; 0,47]	NNT = 10 [7; 20]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Nieostre widzenie	3/152 (2%)	11/151 (7%)	0,27 [0,08; 0,95]	NNT = 19 [10; 164]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Fotopsja	0/152 (0%)	9/151 (6%)	0,05 [0,003; 0,89]	NNT = 17 [11; 50]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Ból mięśni	24/152 (16%)	3/151 (2%)	7,95 [2,44; 25,84]	NNH = 7 [5; 13]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Ból mięśniowo-szkieletowy	11/152 (7%)	3/151 (2%)	3,64 [1,04; 12,80]	NNH = 19 [10; 175]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Niedokrwistość	30/152 (20%)	7/151 (5%)	4,26 [1,93; 9,39]	NNH = 6 [4; 12]	7/152 (5%)	1/151 (1%)	6,95 [0,87; 55,84]	NNH = 25 [13; 271]
Łysienie	1/152 (1%)	11/151 (7%)	0,09 [0,01; 0,69]	NNT = 16 [10; 44]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Reakcja fotoalergiczna	8/152 (5%)	0/151 (0%)	16,89 [0,98; 290,03]	NNH = 19 [11; 65]	1/152 (1%)	0/151 (0%)	2,98 [0,12; 72,59]	0,01 [-0,01; 0,02]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6

Tabela 28.

Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ*

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zaparcia	52/152 (34%)	49/151 (33%)	1,05 [0,77; 1,45]	0,02 [-0,09; 0,12]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	29/152 (19%)	25/151 (17%)	1,15 [0,71; 1,87]	0,03 [-0,06; 0,11]	1/152 (1%)	0/151 (0%)	2,98 [0,12; 72,59]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ból stawów	17/152 (11%)	11/151 (7%)	1,54 [0,74; 3,17]	0,04 [-0,03; 0,10]	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Wysypka	17/152 (11%)	14/151 (9%)	1,21 [0,62; 2,36]	0,02 [-0,05; 0,09]	1/152 (1%)	0/151 (0%)	2,98 [0,12; 72,59]	0,01 [-0,01; 0,02]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

*W zestawieniu pominięto AE występujące u ≥10% pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ, które zostały uwzględnione powyżej (Tabela 27).

Tabela 29.
Zdarzenia niepożądane stopnia 3–5. raportowane u >2% pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	4/152 (3%)	2/151 (1%)	1,99 [0,37; 10,69]	0,01 [-0,02; 0,04]
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie	0/152 (0%)	5/151 (3%)	0,09 [0,01; 1,62]	NNT = 31 [16; 482]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	4/152 (3%)	3/151 (2%)	1,32 [0,30; 5,82]	0,01 [-0,03; 0,04]
Zakażenie dróg moczowych	4/152 (3%)	1/151 (1%)	3,97 [0,45; 35,14]	0,02 [-0,01; 0,05]
Infekcja płuc	3/152 (2%)	0/151 (0%)	6,95 [0,36; 133,49]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zatorowość płucna	2/152 (1%)	5/151 (3%)	0,40 [0,08; 2,02]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	0/152 (0%)	3/151 (2%)	0,14 [0,01; 2,72]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Neutropenia	0/152 (0%)	6/151 (4%)	0,08 [0,004; 1,34]	NNT = 26 [14; 159]
Hiponatremia	2/152 (1%)	3/151 (2%)	0,66 [0,11; 3,91]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ostra niewydolność nerek	4/152 (3%)	0/151 (0%)	8,94 [0,49; 164,64]	0,03 [-0,002; 0,05]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

*W zestawieniu pominięto AE stopnia 3–5. raportowane u >2% pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ, które zostały uwzględnione powyżej (Tabela 27).

Tabela 30.
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u ≥2% pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	5/152 (3%)	4/151 (3%)	1,24 [0,34; 4,54]	0,01 [-0,03; 0,04]
Infekcja płuc	3/152 (2%)	0/151 (0%)	6,95 [0,36; 133,49]	0,02 [-0,01; 0,05]
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	2/152 (1%)	4/151 (3%)	0,50 [0,09; 2,67]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zatorowość płucna	2/152 (1%)	3/151 (2%)	0,66 [0,11; 3,91]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Gorączka	1/152 (1%)	3/151 (2%)	0,33 [0,03; 3,15]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zwiększenie stężenia ALT	1/152 (1%)	4/151 (3%)	0,25 [0,03; 2,20]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Ostra niewydolność nerek	4/152 (3%)	0/151 (0%)	8,94 [0,49; 164,64]	0,03 [-0,002; 0,05]
Nudności	0/152 (0%)	3/151 (2%)	0,14 [0,01; 2,72]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

4.1.7. Jakość życia

4.1.7.1. Czas do pogorszenia objawów

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem czasu do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia oraz funkcjonowania poznawczego mierzonego w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (Tabela 31).

Tabela 31.

Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia oraz funkcjonowania poznawczego mierzony przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania ALC vs CRZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Ogólny stan zdrowia						
18,6 vs 17,6	152	bd [bd]	151	bd [bd]	0,72 [0,38; 1,39]	0,3264
Funkcjonowanie poznawcze						
18,6 vs 17,6	152	NR [bd]	151	20 mies. [bd]	0,85 [0,55; 1,33]	0,4902

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
Dane z raportu EUnetHTA 2018.

4.1.7.2. Zmiana jakości życia

Na podstawie wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 stwierdzono podobny wpływ ALC oraz CRZ na jakość życia pacjentów, aczkolwiek odnotowano numeryczną przewagę ALC w obrębie większości komponent (Tabela 32, Aneks E.1.2).

Pacjenci leczeni ALC zgłaszali trwałą, istotną klinicznie poprawę (wzrost ≥ 10 punktów względem wartości początkowej) globalnej oceny stanu zdrowia utrzymującą się do 88 tygodnia. W ramieniu CRZ mniej trwała istotnie kliniczna poprawa była zgłaszana w różnych punktach czasowych, aż do 68 tygodnia.

Tabela 32.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania ALC vs CRZ

Parametr	Czas pomiaru	Średnia zmiana wartości (SE) względem <i>baseline</i> *		Różnica ALC vs CRZ ^a MD [95%]
		ALC, n = 100	CRZ, n = 97	
EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)^b				
Globalna ocena stanu zdrowia	116 tyg.	6,29 (15,99)	-3,78 (11,66)	10,07 [-28,72; 48,86]
EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)^c				
Ból	116 tyg.	4,22 (4,22)	16,29 (16,29)	-12,07 [-45,05; 20,91]
Zmęczenie	116 tyg.	-14,21 (9,97)	21,84 (21,84)	-36,05 [-83,10; 11,00]

Parametr	Czas pomiaru	Średnia zmiana wartości (SE) względem <i>baseline</i> *		Różnica ALC vs CRZ ^a MD [95%]
		ALC, n = 100	CRZ, n = 97	
EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawowej)^c				
Ból w klatce piersiowej	116 tyg.	-15,88 (14,06)	16,91 (16,47)	-32,79 [-75,23; 9,65]
Ból w innych częściach ciała	112 tyg.	0,00 (9,81)	16,27 (9,34)	-16,27 [-42,82; 10,28]

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SE – błąd standardowy średniej (ang. *standard error*)

*Wartości (średnie oraz SE) odczytane z wykresów dla ostatniego pomiaru, w którym podano wyniki zarówno dla grupy ALC jak i CRZ. Wartość *baseline* to 0. Zmiana względem *baseline* wynosząca ≥ 10 uznawana była za klinicznie istotną. Dane z raportu EUnetHTA 2018 oraz

a) Obliczenia własne.

b) Wartości powyżej 0 oznaczają poprawę. Im wyższy wynik dodatni tym większa poprawa.

c) Wartości poniżej 0 oznaczają poprawę. Im wyższy wynik ujemny tym większa poprawa w danym punkcie pomiaru.

4.2. Alektynib vs chemioterapia

4.2.1. Progresja choroby

W ramach porównania pośredniego wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych ALC w porównaniu z grupą PMX + P. Wyniki takie odnotowano zarówno w populacji ITT, jak również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność (lub brak) przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badań (Tabela 33, Tabela 34). Ponadto ALC w sposób istotny statystycznie przyczynił się do wydłużenia czasu do progresji w OUN w porównaniu z PMX + P (Tabela 35).

Tabela 33.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs PMX + P

Mediana okresu obserwacji [mies.]		PFS, HR [95%CI]		
ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs PMX + P
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	Badacz: 0,47 [0,34; 0,65]	Nie oceniano	ND
		Komisja: 0,50 [0,36; 0,70]	Komisja: 2,22 [1,67; 2,86]^a	0,23 [0,15; 0,35]

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,45 [0,35; 0,60], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

Tabela 34.

Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania ALC vs PMX + P (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*))

Mediana okresu obserwacji [mies.]		PFS, HR [95%CI]		
ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs PMX + P
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	0,51 [0,33; 0,80]	1,96 [1,45; 2,63]^a	0,26 [0,15; 0,44]
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)*				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	0,40 [0,25; 0,64]	2,50 [1,45; 4,35]^b	0,16 [0,08; 0,33]

*W przypadku porównania PMX + P vs CRZ przerzuty wewnątrzczaszkowe.

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,51 [0,38; 0,69], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,40 [0,23; 0,69], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

Tabela 35.

Czas do progresji choroby (TTP) w OUN dla porównania ALC vs PMX + P

Mediana okresu obserwacji [mies.]		TTP, HR [95%CI]		
ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs PMX + P
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	0,16 [0,10; 0,28]	1,67 [0,95; 2,94] ^a	0,10 [0,04; 0,21]

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,60 [0,34; 1,05], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ. Autorzy publikacji zdefiniowali tę progresję jako progresję wewnątrzczaszkową.

4.2.2. Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim nie wykazano statystycznie istotnych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami ALC i PMX + P (Tabela 36), co prawdopodobnie wynika ze zbyt krótkiego okresu obserwacji.

Tabela 36.

Przeżycie całkowite dla porównania ALC vs PMX + P

Mediana okresu obserwacji [mies.]		OS, HR [95%CI]		
ALC vs PMX + P	PMX + P vs CRZ	ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs PMX + P
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	0,76 [0,48; 1,20]	Bez dostosowania do <i>cross-over</i> : 1,22 [0,79; 1,85] ^a	0,62 [0,33; 1,16]
			Dostosowanie do <i>cross-over</i> (test Wilcoxon): 1,67 [0,70; 3,70] ^b	0,46 [0,18; 1,18]
			Dostosowanie do <i>cross-over</i> (test Log-rank): 1,49 [0,68; 3,57] ^c	0,51 [0,20; 1,32]

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,82 [0,54; 1,26], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,60 [0,27; 1,42], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

c) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,67 [0,28; 1,48], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim wykazano, że w grupie ALC w porównaniu z PMX + P przyczynia się do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także częściową odpowiedź na leczenie (Tabela 37). Przewagę ALC nad PMX + P w zakresie odpowiedzi na leczenie wykazano również wśród pacjentów, u których przed włączeniem do badania stwierdzano obecność przerzutów do OUN (Tabela 38).

Tabela 37.
Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs PMX + P

Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
ALC vs PMX + P	PMX + P vs CRZ	ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs PMX + P
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	1,10 [0,98; 1,23]	0,61 [0,51; 0,74]	1,80 [1,44; 2,25]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	0,97 [0,90; 1,05]	0,90 [0,83; 0,98]	1,08 [0,96; 1,21]
Całkowita odpowiedź (CR)				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	2,98 [0,61; 14,53]	0,67 [0,11; 3,96]	4,44 [0,41; 48,04]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	1,06 [0,94; 1,21]	0,60 [0,50; 0,73]	1,76 [1,40; 2,22]
Stabilna choroba (SDi)^a				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	0,37 [0,18; 0,77]	2,19 [1,49; 3,21]	0,17 [0,07; 0,39]

a) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

Tabela 38.
Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs PMX + P (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN) – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
	ALC vs PMX + P	PMX + P vs CRZ	ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs PMX + P
Obecne przerzuty (zmiany mierzalne i niemierzalne)* do OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline)					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	2,30 [1,42; 3,71]	0,36 [0,21; 0,61]	6,42 [3,14; 13,15]
Obecne przerzuty (zmiany mierzalne)* do OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline)					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	1,62 [1,02; 2,58]	0,36 [0,21; 0,61]	4,53 [2,23; 9,19]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: 18,6 vs 17,6 dla porównania ALC vs CRZ i 16,7 vs 17,4 dla porównania PMX + P vs CRZ.

*Dotyczy porównania ALC vs CRZ, w badaniu ALEX wyodrębniono podgrupę ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi w OUN oraz tylko zmianami mierzalnymi w OUN. W badaniu PROFILE1014 (porównanie PMX + P vs CRZ) nie wyodrębniono takich grup (jest to ogólnie podgrupa pacjentów z obecnymi przerzutami do OUN).

4.2.4. Zaprzeszanie terapii

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ALC i PMX + P odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii zarówno ogółem, jak również z uwzględnieniem przyczyny przerwania terapii (Tabela 39).

Tabela 39.
Zaprzeszanie terapii dla porównania ALC vs PMX + P

Przyczyna zaprzestania	Zaprzeszanie terapii ogółem, RR [95%CI]		
	ALC vs CRZ	PMX + P vs CRZ	ALC vs PMX + P
Ogółem	0,64 [0,52; 0,79]	0,67 [0,52; 0,85]	0,96 [0,70; 1,33]
Progresja choroby	0,68 [0,49; 0,94]	0,48 [0,32; 0,74]^a	1,40 [0,82; 2,40]
Zdarzenia niepożądane	0,89 [0,48; 1,64]	1,34 [0,65; 2,75]	0,66 [0,26; 1,71]
Zgon	0,33 [0,07; 1,61]	0,67 [0,19; 2,33]	0,49 [0,07; 3,71]
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	0,40 [0,08; 2,02]	0,50 [0,19; 1,31]	0,79 [0,12; 5,21]
Wycofanie zgody przez pacjenta	0,27 [0,08; 0,95]	0,34 [0,09; 1,22]	0,81 [0,13; 4,89]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: 18,6 vs 17,6 dla porównania ALC vs CRZ i 16,7 vs 17,4 dla porównania PMX + P vs CRZ.

a) Progresja lub nawrót choroby.

4.2.5. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ALC i PMX + P odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, a także AE prowadzących do zgonu, AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz ryzyka wystąpienia zgonu uznanego za związany z leczeniem. U pacjentów leczonych ALC w porównaniu z grupą PMX + P istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia nudności oraz wymiotów niezależnie od stopnia nasilenia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych analizowanych w ramach porównania pośredniego nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między ALC i PMX + P (Tabela 40).

Tabela 40.
Zdarzenia niepożądane ogółem oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania ALC vs PMX + P

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	ALC vs CRZ	PMX + P* vs CRZ	ALC vs PMX + P
Ogółem			
AE ogółem	1,00 [0,96; 1,04]	0,98 [0,95; 1,01]	1,02 [0,97; 1,07]
SAE ogółem	0,97 [0,68; 1,38]	0,82 [0,60; 1,13]	1,18 [0,73; 1,91]
AE prowadzące do zgonu	0,71 [0,23; 2,19]	0,20 [0,07; 0,58]	3,51 [0,75; 16,36]
Zgon uznany za związany z leczeniem	0,20 [0,01; 4,10]	3,04 [0,12; 73,99]	0,07 [0,001; 5,34]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0,89 [0,48; 1,64]	1,16 [0,67; 2,00]	0,77 [0,34; 1,75]

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	ALC vs CRZ	PMX + P* vs CRZ	ALC vs PMX + P
Szczegółowe AE			
Nudności	0,29 [0,19; 0,45]	1,05 [0,88; 1,27]	0,27 [0,17; 0,44]
Biegunka	0,26 [0,16; 0,42]	0,21 [0,14; 0,32]	1,24 [0,67; 2,31]
Wymioty	0,19 [0,10; 0,34]	0,78 [0,60; 1,01]	0,24 [0,13; 0,47]
Nieukładowe zawroty głowy	0,57 [0,29; 1,11]	0,55 [0,32; 0,96]	1,02 [0,43; 2,44]
Zaburzenia odczuwania smaku	0,14 [0,05; 0,38]	0,20 [0,10; 0,40]	0,68 [0,20; 2,31]
Niedokrwistość	4,26 [1,93; 9,39]	3,64 [2,14; 6,20]	1,17 [0,45; 3,03]
Zaparcia	1,05 [0,77; 1,45]	0,70 [0,52; 0,93]	1,51 [0,98; 2,32]
Zmęczenie	1,15 [0,71; 1,87]	1,34 [0,99; 1,82]	0,86 [0,48; 1,52]
AE stopnia 3–5**			
Nudności	0,20 [0,02; 1,68]	1,52 [0,26; 8,97]	0,13 [0,01; 2,10]
Biegunka	0,14 [0,01; 2,72]	0,25 [0,03; 2,24]	0,56 [0,01; 22,05]
Wymioty	0,09 [0,01; 1,62]	1,69 [0,41; 6,95]	0,05 [0,002; 1,34]
Niedokrwistość	6,95 [0,87; 55,84]	31,36 [1,89; 520,01]	0,22 [0,01; 7,32]
Zmęczenie	2,98 [0,12; 72,59]	0,81 [0,22; 2,96]	3,68 [0,12; 115,53]
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie	0,09 [0,01; 1,62]	0,11 [0,01; 2,07]	0,80 [0,01; 48,68]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	1,32 [0,30; 5,82]	0,51 [0,09; 2,73]	2,61 [0,28; 24,64]
Zatorowość płucna	0,40 [0,08; 2,02]	1,01 [0,45; 2,27]	0,39 [0,06; 2,41]
Hiponatremia	0,66 [0,11; 3,91]	4,05 [0,46; 35,84]	0,16 [0,01; 2,72]
Neutropenia	0,08 [0,004; 1,34]	1,38 [0,80; 2,40]	0,06 [0,003; 1,03]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: 18,6 vs 17,6 dla porównania ALC vs CRZ i 16,7 vs 17,4 dla porównania PMX + P vs CRZ.

*Należy zaznaczyć, iż w przypadku grupy PMX + P wyniki związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych raportowane były dla mediany stosowania PMX + P równej 4,1 miesiąca (wyniki sprzed cross-over do CRZ), a dla CRZ dla mediany wynoszącej 10,9 miesiąca.

**W przypadku porównania PMX + P vs CRZ stopnia 3–4.

4.2.6. Jakość życia

W grupie ALC istotnie statystycznie niższy był poziom odczuwania zmęczenia niż w ramieniu PMX + P,

Tabela 41.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania ALC vs PMX + P

Domena	MD [95%CI]		
	ALC vs CRZ ^a	PMX + P vs CRZ ^b	ALC vs PMX + P
EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)			
Globalna ocena stanu zdrowia	10,07 [-28,72; 48,86]	-13,83 [-16,92; -10,74]	23,90 [-15,01; 62,81]

Domena	MD [95%CI]		
	ALC vs CRZ ^a	PMX + P vs CRZ ^b	ALC vs PMX + P
EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)			
Ból	-12,07 [-45,05; 20,91]	9,93 [6,63; 13,23]	-22,00 [-55,14; 11,14]
Zmęczenie	-36,05 [-83,10; 11,00]	15,00 [11,48; 18,52]	-51,05 [-98,24; -3,86]
Biegunka	██████████	-12,49 [-16,00; -8,98]	██████████
Utrata apetytu	██████████	13,50 [8,97; 18,03]	██████████
Zaparcia	██████████	4,43 [-0,14; 9,00]	██████████
Nudności i wymioty	██████████	3,45 [0,05; 6,85]	██████████
Bezsennność	██████████	10,04 [5,86; 14,22]	██████████
EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawowej)			
Ból w klatce piersiowej	-32,79 [-75,23; 9,65]	8,09 [4,84; 11,34]	-40,88 [-83,45; 1,69]
Ból w innych częściach ciała	-16,27 [-42,82; 10,28]	6,78 [3,32; 10,24]	-23,05 [-49,82; 3,72]
Neuropatia obwodowa	██████████	-3,35 [-6,58; -0,12]	██████████
Zaburzenia połykania	██████████	-0,66 [-3,10; 1,78]	██████████

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*)

a) Wartości (średnie oraz SE) odczytane z wykresów dla ostatniego pomiaru, w którym podano wyniki zarówno dla grupy ALC jak i CRZ. Wartość baseline to 0. Zmiana względem baseline wynosząca ≥ 10 uznawana była za klinicznie istotną. Dane z raportu EUnetHTA 2018 ██████████

b) Dane z raportu do badania PROFILE1014 (NCT01154140) dostępnego na stronie clinical.trials.gov. Pomiar od 1. dnia 1. cyklu leczenia do zakończenia leczenia, wycofania zgody lub do przejścia cross-over. Wartości powyżej 0 (baseline) oznaczają poprawę jakości życia. Im wyższy wynik dodatni tym większa poprawa. Zmiana względem baseline wynosząca ≥ 10 uznawana była za klinicznie istotną.

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 ALC, związków platyny i 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 alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alektynibu na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

CISPLATYNA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cisplatyny na stronie URPL, EMA, MHRA. Na stronie FDA znaleziono komunikat o możliwym wystąpieniu neurotoksyczności, leukoencefalopatii, mielosupresji, wymiotów, mikroangiopatii zakrzepowej i hyperurykemii. [26–28]

KARBOPLATYNA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania karboplatyny na stronach URPL, EMA oraz MHRA. Na stronie FDA znaleziono komunikat o obecności stałych cząstek karboplatyny, które mogą doprowadzić do powstania konsekwencji zdrowotnych takich jak reakcje alergiczne, infekcje, zawał, udar, niewydolność oddechowa, utrata funkcji nerek i wątroby lub martwicy tkanek. Zidentyfikowano również przypadki pojawienia się u pacjentów leczonych karboplatyną zapalenia jamy ustnej i odwodnienia. [29–31]

PEMETREKSED

Nie znaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pemetreksedu na stronie URPL i MHRA. Na stronie FDA znaleziono komunikat dotyczący konieczności suplementacji kwasu foliowego drogą doustną oraz witaminy B12 domięśniowo, a także konieczności stosowania 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. [32–34]

KRYZOTYNIB

Na stronach URPL i MHRA odnaleziono komunikat firmy Pfizer z 2015 roku, dotyczący występowania u leczonych kryzotynibem pacjentów z ALK-dodatnim NDRP przypadków ciężkiej niewydolności serca, prowadzących czasem do zgonu. Niewydolność serca była zgłaszana u pacjentów zarówno z występującymi wcześniej zaburzeniami serca jak i bez nich. W komunikacie tym umieszczono informacje o konieczności monitorowania pacjentów pod kątem objawów niewydolności serca, a w przypadku ich wystąpienia o rozważeniu tymczasowego odstawienia leku, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. [35, 36]. W dokumencie przygotowanym przez EMA poinformowano, że najpoważniejszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kryzotynibu jest hepatotoksyczność, zapalenie płuc, neutropenia i wydłużenie odcinka QT w EKG serca. Dodano również informację, że kryzotynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. [37] FDA opublikowała na swojej stronie komunikaty (z lat 2012–2016) o poszerzeniu informacji związanych z bezpieczeństwem kryzotynibu o występowanie takich zdarzeń niepożądanych jak: hepatotoksyczność, zapalenie płuc, zaburzenia widzenia, bradykardię, wydłużenie odcinka QT oraz niewydolność nerek. [38]

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 w monoterapii wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK uprzednio nieleczonych chemioterapią systemową o charakterze paliatywnym. Alektynib jest skuteczniejszy od aktualnie stosowanej w tej populacji chemioterapii standardowej złożonej z pemetreksedu i pochodnej platyny, a także od kryzotyribu, czyli leku o podobnym mechanizmie działania.

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że ALC w znacznie większym stopniu niż CRZ wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a obserwowane różnice osiągają istotność nie tylko statystyczną, ale mają również znaczenie kliniczne. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród leczonych ALC wyniosła ponad 25 mies., podczas gdy u pacjentów leczonych CRZ nie przekroczyła 11 miesięcy. Oba oceniane preparaty cechowały się zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskiwania odpowiedzi na leczenie, przy czym pacjenci leczeni ALC znacznie dłużej tę odpowiedź utrzymywali. Przewaga ALC nad CRZ została także potwierdzona w gorzej rokującej i trudniejszej w leczeniu populacji pacjentów z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym – 45% pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie włączenia do badania leczonych ALC osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie, podczas gdy w grupie leczonych CRZ odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił 9%. Co więcej, w grupie ALC w porównaniu z grupą CRZ odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków wystąpienia progresji w OUN bez wcześniejszej systemowej (układowej) progresji choroby (12% vs 45%).

Mimo dłuższego okresu ekspozycji na ALC niż na CRZ, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji toksyczności odnośnie do AE, w tym tych 3.–5. stopnia, SAE ogółem, nie odnotowano także różnic pomiędzy grupami odnośnie jakości życia. Stosowanie ALC w porównaniu z CRZ przyczyniło się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), związanych z narządem wzroku (zaburzenia widzenia i nieostre widzenie, fotopsja), zaburzeń odczuwania smaku, łysienia, obrzęku obwodowego, a także nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (zwiększenie stężenia aminotransferaz i -glutamylotransferazy), przy czym odsetek pacjentów doświadczających niektórych zdarzeń niepożądanych w grupie CRZ sięgał niespełna 50% (nudności, biegunki). Z kolei w grupie ALC częściej niż u osób leczonych CRZ obserwowano anemię, bóle mięśniowo-szkieletowe, reakcje fotoalergiczne oraz zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, aczkolwiek wymienione zdarzenia występowały maksymalnie u 20% leczonych ALC.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że ALC w znacznie większym stopniu niż PMX + P wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ogólną na leczenie. Podobnie jak w przypadku porównania z CRZ, przewaga ALC nad PMX + P została również potwierdzona w gorzej rokującej populacji pacjentów z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Mimo dłuższego okresu ekspozycji na ALC niż na PMX + P, nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym tych o

poważniejszym nasileniu (3.–5. stopnia). U pacjentów leczonych ALC w porównaniu z grupą PMX + P zaobserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów niezależnie od stopnia ich nasilenia. Przewaga ALC nad PMX + P zarówno w zakresie skuteczności, jak i profilu bezpieczeństwa znalazła swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia chorych otrzymujących ALC.

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 G).

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 badaniach ALEX i PROFILE-1014.
2. Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię oparto o analizę istotnych klinicznie punktów końcowych. Jednak dotychczasowe dane z pierwszej analizy cząstkowej badania ALEX nie pozwalają na wnioskowanie o różnicy pomiędzy ocenianymi lekami odnośnie przeżycia całkowitego, co najpewniej związane jest ze zbyt krótkim okresem obserwacji niewystarczającym do wykazania różnic w tym zakresie. Wnioskowanie o przewadze analizowanej interwencji oparto na analizę takich punktów końcowych jak przeżycie wolne od progresji czy jakość życia.
3. Brak porównania bezpośredniego dla ALC vs PMX + P, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Standardem postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ALK w Europie jest kryzotynib stąd też przedstawiono dodatkowo porównanie alektynib vs kryzotynib na podstawie nadania *head-to-head* ALEX.

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. [39, 40] Istotnym czynnikiem mającym wpływ na wybór ścieżki leczenia pacjentów z NDRP jest obecność zaburzeń cytogenetycznych, np. mutacji 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 pemetreksed, a dopiero po jej niepowodzeniu uzyskują możliwość kwalifikacji do programu lekowego obejmującego zastosowanie leczenia celowanego na ALK, czyli kryzotynibu (CRZ). W świetle aktualnych dowodów naukowych i najnowszych wytycznych rozpoczynanie leczenia od standardowej chemioterapii oraz opóźnienie terapii celowanej nie stanowi optymalnej ścieżki postępowania, dlatego istotne wydaje się zapewnienie pacjentom dostępu do nowoczesnych form terapii ukierunkowanych na ALK. Stosowany obecnie w II linii leczenia pacjentów z ALK+ NDRP kryzotynib cechuje się wprawdzie wyższą skutecznością niż PMX + P [13], aczkolwiek ma ograniczoną zdolność przenikania bariery krew-mózg, a co za tym idzie nie zapewnia optymalnej kontroli choroby u pacjentów z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego [41, 42], a także, mimo uzyskania odpowiedzi na leczenie, wiąże się z ryzykiem rozwinięcia oporności na jego działanie [43]. Odpowiedzią na powyższe niezaspokojone potrzeby jest alektynib, który decyzją komisji Europejskiej z 18 grudnia 2017 roku uzyskał dopuszczenie do stosowania również w I linii zaawansowanego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK [44], w oparciu o wykazaną bardzo wysoką skuteczność wśród pacjentów nieleczonych uprzednio paliatywnie z powodu zaawansowanego NDRP, w tym także wśród chorych z obecnością przerzutów w OUN.

W toku przeszukania systematycznego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją (ALEX), w którym wykazano, że ALC w porównaniu bezpośrednim z CRZ przyczyniał się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS HR = 0,47 [0,34; 0,65]), a mediana PFS wśród leczonych ALC była ponad 2-krotnie dłuższa niż wśród chorych leczonych CRZ (25,7 mies. vs 10,4 mies.), co jest różnicą istotną zarówno ze statystycznego, ale i z klinicznego punktu widzenia. Dotychczasowe dane z pierwszej analizy cząstkowej nie pozwalają na wnioskowanie o różnicy pomiędzy lekami odnośnie przeżycia całkowitego, co najpewniej związane jest ze zbyt krótkim okresem obserwacji niewystarczającym do wykazania różnic w tym zakresie. Zaobserwowaną różnicę pomiędzy lekami można tłumaczyć zdolnością ALC do przenikania przez barierę krew-mózg. W przeciwieństwie do kryzotynibu, alektynib nie jest substratem glikoproteiny P ani białka BCRP, będących nośnikami wpływu w barierze krew-mózg, dzięki temu może on przenikać do OUN i tam pozostawać wykazując aktywność przeciwnowotworową [42], co znajduje odzwierciedlenie w dostępnych dowodach naukowych. W podgrupie pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stwierdzono

przerzuty do OUN, ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało zaledwie 26% pacjentów leczonych CRZ oraz 59% chorych leczonych ALC. Ponadto mediana PFS w podgrupie chorych z przerzutami do OUN leczonych CRZ wynosiła 7,4 mies., podczas gdy w podgrupie bez przerzutów w OUN była 2-krotnie dłuższa. Zdolność ALC do przenikania przez barierę krew-mózg, stanowi istotny, ale nie jedyny czynnik tłumaczący jego przewagę nad CRZ. Wśród innych czynników należy wymienić ryzyko rozwinięcia oporności na CRZ w związku z pojawianiem się opornych mutacji w trakcie leczenia. [45] Znajduje to również odzwierciedlenie w wynikach porównania bezpośredniego ALC z CRZ, w ramach którego w obu grupach obserwowano wysokie odsetki ORR, przy czym pacjenci otrzymujący CRZ znacznie szybciej ją tracili – mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie została osiągnięta wśród leczonych ALC, podczas gdy u pacjentów otrzymujących CRZ wyniosła 11,1 mies.

W badaniu ALEX terapię ALC porównano z CRZ, czyli aktualnie obowiązującym standardem terapeutycznym na świecie w tej grupie pacjentów. Tym niemniej w warunkach polskich w I linii leczenia zaawansowanego, ALK-dodatniego NDRP jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest standardowa chemioterapia oparta o związki platyny oraz jeden z leków III generacji, dlatego też niniejsza analiza kliniczna została oparta o przeszukanie systematyczne ukierunkowane na identyfikację randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie ALC z PMX + P, jako najczęściej stosowanym obecnie w Polsce schematem terapeutycznym (od 40% do 100% wg opinii ekspertów AOTMiT) [46]. Nie odnaleziono wprawdzie badań bezpośrednio porównujących oba schematy, natomiast zidentyfikowano 2 badania cechujące się dużą homogennością metodyczną i kliniczną (ALEX i PROFILE1014), na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Büchera, wykazując przewagę ALC nad PMX + P pod względem przeżycia wolnego progresji choroby (HR = 0,23 [0,15; 0,35]), a także odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (83% vs 45%). Uzyskane wyniki cechują się dużą spójnością z wynikami badań RCT, dlatego pomimo że pochodzą z porównania pośredniego ich wiarygodność należy uznać jako stosunkowo wysoką. Zidentyfikowano wprawdzie drobne różnice pomiędzy badaniami ALEX i PROFILE1014, aczkolwiek w związku z dużą różnicą w efekcie terapeutycznym (HR <0,25), należy uznać, że ewentualne obszary heterogeniczności nie zmieniają kierunku wnioskowania.

Na podstawie dostępnych danych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ALC i PMX + P odnośnie do przeżycia całkowitego, aczkolwiek uwidoczniła się tendencja na korzyść ALC (odpowiednio HR = 0,76 [0,48; 1,20] i HR = 0,62 [0,33; 1,16]). Stosunkowo niewielką różnicę pomiędzy ocenianymi terapiami pod względem przeżycia całkowitego, pomimo znacznych różnic w zakresie aktywności przeciwnowotworowej (PFS, ORR) można wyjaśnić dość krótkim okresem obserwacji w badaniach, a także bardzo wysokim odsetkiem pacjentów (70%) z grupy PMX + P, którzy po progresji rozpoczęli leczenie CRZ. W badaniu ALEX nie było wprawdzie formalnego, uregulowanego protokołem, pozwolenia na zmianę terapii po progresji, aczkolwiek w krajach, w których ALC był zarejestrowany i dostępny, w przypadku progresji choroby podczas terapii CRZ pacjenci mogli stosować ALC, aczkolwiek nie podano żadnej informacji odnośnie do liczby pacjentów, którzy skorzystali z takiej możliwości leczenia.

W ramach standardowej chemioterapii oprócz PMX, ze związkami platyny łączny się również inne leki III generacji, aktualnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii. Należą do nich PAC, GEM, WIN i DOC, które łącznie w NDRP mogą być stosowane nawet u ponad 50% chorych, przy czym głównie u pacjentów z rakiem o utkaniu innym niż gruczołowy, u których PMX nie może być zastosowany. Z kolei u pacjentów z rakiem gruczołowym stanowi on opcję preferowaną, na co wskazują opinie ekspertów [46] oraz dane literaturowe. W badaniu FRAME 92% pacjentów leczonych schematem PMX + P miało potwierdzoną obecność gruczolaka lub NOS, podczas gdy dla pozostałych terapii (tj. pochodnych platyny skojarzonych z taksanami, gemcytabiną lub winorelbina) odsetki te były znacznie niższe (48–59%). [47] Wysokie rozpowszechnienie PMX dodanego do pochodnych platyny stanowi odzwierciedlenie wyników aktualnych doniesień naukowych, w tym przeglądów systematycznych, które wskazują, że jest to schemat co najmniej równie skuteczny jak inne schematy zawierające lek III generacji. [48–51] Oznacza to, że wyniki przeprowadzonego porównania efektywności klinicznej ALC z PMX + P można traktować jako reprezentatywne również dla porównania z innymi lekami III generacji, a przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

W toku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano jeszcze jedno badanie randomizowane dla porównania CRZ ze schematem PMX + P (PROFILE 1029), aczkolwiek zostało ono opisane wyłącznie w formie raportu na stronie clinicaltrials.gov oraz w 4 doniesieniach konferencyjnych, cechujących się niższą wiarygodnością niż podlegająca zrecenzowaniu publikacja pełnotekstowa. W związku z powyższym badanie to nie zostało włączone do analizy klinicznej, natomiast uwzględniono je w analizie wrażliwości, która wykazała, że wyniki porównania pośredniego ALC z PMX + P oparte o oba badania PROFILE są zbieżne z wynikami uzyskanymi analizie podstawowej (Aneks F).

Profil bezpieczeństwa ALC jest znany i opisany w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Alecensa®. [44] Nie wykazano różnic w zakresie odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych pomimo wyraźnie dłuższej ekspozycji na ALC niż na oba uwzględnione w analizie komparatory. W przypadku interwencji ocenianej mediana okresu leczenia wynosiła 17,9 mies. i była wyższa niż w grupie CRZ (10,7 mies.) oraz PMX + P (4,1 mies.). Zastosowanie ALC pozwoliło zmniejszyć ponad 3-krotnie ryzyko dolegliwości najczęściej obserwowanych podczas terapii ALC, czyli nudności (48% vs 14%), biegunki (45% vs 12%) i wymiotów (38% vs 7%). Ponadto w grupie ALC rzadziej obserwowano zaburzenia widzenia, zaburzenia smaku oraz łysienie. Wśród działań niepożądanych częściej występujących u chorych leczonych ALC zgłaszano bóle mięśniowo-szkieletowe i wzrost masy ciała, aczkolwiek to ostatnie zdarzenie chociaż zdefiniowane i raportowane było jako niepożądane, może być wskaźnikiem poprawy stanu ogólnego pacjentów. Korzystniejszy profil bezpieczeństwa ALC w porównaniu z CRZ uwidaczniał się również w niższym ryzyku zdarzeń niepożądanych 3.–5. stopnia zdarzeń powodujących konieczność redukcji dawki leku lub zaprzestania lub przerwania terapii. W badaniu PROFILE1014 wykazano, że CRZ rzadziej powodował działania niepożądane niż PMX + P, zatem ALC cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa nie tylko względem CRZ, ale również względem PMX + P, co zostało potwierdzone w ramach porównania pośredniego z dostosowaniem.

Podsumowując, ALC stosowany w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ uprzednio nieleczonych terapią systemową o charakterze paliatywnym 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. Wykazano również przewagę ALC nad innym zarejestrowanym w Unii Europejskiej lekiem celowanym, czyli CRZ, zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej, aczkolwiek nier refundowanym aktualnie w Polsce w populacji docelowej. Warto podkreślić, że aktualnie w Polsce pacjenci z NDRP z obecnością innych zaburzeń cytogenetycznych, jak mutacja EGFR lub T790M mają dostęp do szerokiej gamy terapii celowanych (np. afatynib, erlotynib, gefitynib, ozymertynib). Terapia ALC stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby u pacjentów z rearanżacją genu ALK, innym zaburzeniem cytogenetycznym warunkującym oporność na dostępne leczenie standardowe, a tym samym pogarszającym rokowanie.

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

Tabela 42.
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	15-16, 19-21, 64-66
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD: 2	APD: 8-29
2. opis technologii opcjonalnych	APD: 7	APD: 47-63
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2, 3.1, Aneks A.1	13-18, 19-21, 64-68
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2	13-14
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	47
§ 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, Aneks F.1	13-14, 21-24, 79-87, 108-111
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2., 3.2, Aneks D APD: 7	13-14, 21-24, 79-87 APD: 47-63
§ 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	19-21
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	64-66
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1	19-21 (Rysunek 1, Rysunek 2)
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks D, Aneks F.1	21-24, 79-87, 108-111
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, Aneks F	25-43, 88-119
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6	45-46
§ 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. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, i in. (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 377(9):829–838.
5. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw A, Kim D, Ou S, Perol M, Dziadziuszko R, Ahn J, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Nueech E, Balas B, Camidge R. 1298O_PR - Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. *ESMO 2017 Congress*; 11 wrzesień 2017.
6. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw A, Kim D, Ou S, Perol M, Dziadziuszko R, Ahn J, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Nueech E, Balas B, Camidge R. Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. *ESMO Congress*; 2017; Madryt. .
7. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw A., Kim D, Ou S, Perol M, Dziadziuszko R, Ahn J, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Nueesch E, Balas B, Camidge R. (2017) Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. Proffered paper.
8. Shaw AT, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Ahn JS, Ou S-HI, Perol M, Dziadziuszko R, Kim D-W, Rosell R, Zeaiter AH, Liu T, Golding S, Balas B, Noé J, i in. (2017) Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results of the global phase III ALEX study. *JCO* 35(18_suppl):LBA9008-LBA9008.
9. 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).
10. EMA. (2017) Alecensa. Assessment report. EMA/222548/2017. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf (11.10.2017).
11. [REDACTED]
12. EUNETHTA. Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib (Alecensa) for the first line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small lung cancer. vERSION 1.3, 22th January 2018. Project ID: PTJA03. Dostęp: <http://eunetha.eu/sites/default/files/PTJA03%20Alectinib%20Final%20Assessment%20Report.pdf>.
13. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F. (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 371(23):2167–2177.
14. Blackhall F, Felip E, Capuzzo F, Kim D, Wu Y, Solomon B. (2014) Impact of crizotinib on patient-reported symptoms and global quality of life (QOL) compared with platinum based chemotherapy in phase III study of...Abstract 1226PD. *Annals of Oncology* 25(suppl_4):
15. Blackhall F, Mok T, Nishio M, Kim D, Wilner K, Reisman A, Iyer S, Solomon B. (2015) Quality of Life for Crizotinib vs. Chemotherapy in Asian ALK-Positive NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology* 10(9, Supplement 2):378.
16. Felip E, Blackhall FH, Mok T, Cappuzzo F, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Solomon BJ. (2015) Impact of crizotinib on patient-reported general health status compared with chemotherapy in patients with no prior systemic treatment for advanced non-squamous ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 33(15_suppl):8101–8101.
17. Mok T, Kim D, Wu Y, Solomon B, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Capuzzo F, Paolini J, Usari T, Tursi J, Blackhall F. (2014) First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). *Journal of Clinical Oncology* 32(5s, suppl, abstr 8002):

18. Mok T, Kim D, Wu Y, Solomon B, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Capuzzo F, Paolini J, Usari T, Tursi J, Blackhall F. First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). Poster. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
19. Mok T, Kim D, Wu Y, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Wilner K, Blackhall F, Solomon B. (2017) LBA50 - Overall Survival (OS) for First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK+ Lung Cancer: Updated Results from PROFILE 1014. *Annals of Oncology* 28(suppl 5):v605–v649.
20. Nakagawa K, Kim D, Wu Y, Solomon B, Mekhail T, Felip E, Capuzzo F, Blackhall F, Usari T, Mok T. (2014) First-line crizotinib vs pemetrexed + cisplatin/carboplatin in Asian patients with advanced ALK+ NSCLC in PROFILE 1014. *Annals of Oncology* 25(Supplement 5, v2):
21. Solomon B, Capuzzo F, Felip E, Blackhall F, Costa D, Kim D, Nakagawa K, Wu Y, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner K, Selaru P, Mok T. (2015) Intracranial Efficacy of First-Line Crizotinib vs. Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 10(9, Supplement 2):S377.
22. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, Nakagawa K, Wu Y-L, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner KD, Selaru P, Mok TSK. (2016) Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J. Clin. Oncol.* 34(24):2858–2865.
23. NCT01154140_A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung (PROFILE 1014). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01154140> (11.10.2017).
24. EMA. (2016) Xalkori. Assessment report. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002489/WC500213275.pdf (11.10.2017).
25. FDA. (2011) Crizotinib. Medical review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000MedR.pdf (11.10.2017).
26. FDA. (2015) FDA. Cisplatin Injection. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018057s083lbl.pdf (4.10.2017).
27. FDA. (2011) FDA. Platinol (cisplatin for injection, USP). Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm271342.htm> (4.10.2017).
28. FDA. (2010) FDA. Platinol and Platinol-AQ (cisplatin) for injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm230390.htm> (4.10.2017).
29. FDA. (2010) FDA. Paraplatin (carboplatin) for Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm235386.htm> (4.10.2017).
30. FDA. (2012) FDA. Carboplatin Injection. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsfo...> (4.10.2017).
31. FDA. (2015) FDA. Carboplatin recall. Dostęp: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm444517.htm> (4.10.2017).
32. 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).
33. FDA. (2012) FDA. Alimta lyophilized powder. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327519.htm> (4.10.2017).
34. 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).
35. Pfizer URPiL. (2015) Xalkori (kryzotynib) kapsułki twarde 200 mg oraz 250 mg do stosowania doustnego. Dodanie nowego ostrzeżenia dotyczącego niewydolności serca.
36. Pfizer MHRA. XALKORI (crizotinib)) Hard Capsules 200 and 250 mg for oral use Inclusion of a new warning regarding cardiac failure. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/56435e1340f0b674d3000024/XALNP36_-_UK_Xalkori_DHCP_letter_cardiac_failure__2_.pdf
37. EMA. Xalkori. EPAR summary of the public. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002489/WC500134762.pdf.
38. FDA. Safety. Xalkori (crizotinib) Capsules. Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112171937/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm295722.htm> (3.1.2018).
39. KRN. Krajowy rejestr nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (3.1.2018).
40. WHO. (2012) Cancer today. Population fact sheets: World. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=900&sex=0> (17.11.2016).

41. 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.
42. 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.
43. Czyżykowski R, Dębska S, Habib M, Krakowska M, Kubicka J, Potemski P. (2012) Kryzotynib — nowy lek ukierunkowany molekularnie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Oncology in Clinical Practice* 8(5):193–203.
44. ChPL Alecensa (Alektynib). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171218139446/anx_139446_pl.pdf (3.1.2018).
45. Dagogo-Jack I, Shaw AT. (2016) Crizotinib resistance: implications for therapeutic strategies. *Ann Oncol* 27(Suppl 3):iii42–iii50.
46. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_\[kryzotynib\]_29.06.2017_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_[kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf).
47. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
48. Xiao H-Q, Tian R-H, Zhang Z-H, Du K-Q, Ni Y-M. (2016) Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 9:1471–1476.
49. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. (2012) Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 7(5):.
50. Pérez-Moreno MA, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ. (2014) Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm* 36(3):476–487.
51. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. (2015) A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 70(4):359–367.
52. Lu S, Mok T, Lu Y, Zhou J, Shi Y, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai C-M, Chung C-H, Wilner KD, Tang Y, Masters E, Selaru P, Wu Y-L. (2016) Phase 3 study of first-line crizotinib vs pemetrexed cisplatin/carboplatin (PCC) in East Asian patients (pts) with ALK+ advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 34(15_suppl):9058–9058.
53. Lu S, Mok T, Lu Y, Zhou J, Shi Y, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai C-M, Chung C-H, Wilner KD, Tang Y, Masters E, Selaru P, Wu Y-L. Phase 3 study of first-line crizotinib vs pemetrexed cisplatin/carboplatin (PCC) in East Asian patients (pts) with ALK+ advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Poster. *2016 ASCO Annual Meeting; 2016; Journal of Clinical Oncology*.
54. Lu Y, Zhou J, Chung C-H, Masters E, Wilner K, Selaru P, Tang Y, Wu YL. (2017) P3.02a-012 Patient-Reported Symptoms and Quality of Life (QoL) in East Asian Patients with ALK+ NSCLC Treated with Crizotinib vs Chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology* 12(1):S1167.
55. Zhou J, Lu Y, Chung C-H, Masters E, Wilner K, Tang Y, Wu YL. (2017) P3.02a-014 Patient Reported General Health Status in a Study of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 12(1):S1169.
56. 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).
57. 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).
58. 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).
59. 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).
60. 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).

61. 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).
62. 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).
63. 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).
64. 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).
65. 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).
66. 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).
67. 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).
68. 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).
69. 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).
70. NCT01639001_A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639001> (11.10.2017).

13. SPIS TABEL 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 – przeszukanie dla ALC	13
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla porównania pośredniego ALC z PMX + P	14
Tabela 4.	Publikacje do badania ALEX, włączonego do analizy klinicznej.....	20
Tabela 5.	Badanie PROFILE 1014 dla CRZ porównanego z PMX + P włączone do analizy klinicznej.....	20
Tabela 6.	Charakterystyka badań randomizowanych klinicznych ALEX i PROFILE1014	22
Tabela 7.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach ALEX i PROFILE 1014.....	24
Tabela 8.	Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych badań ALEX i PROFILE 1014	24
Tabela 9.	Ocena homogeniczności odnośnie do wyników skuteczności dla grupy referencyjnej CRZ z badań ALEX i PROFILE 1014	24
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CRZ.....	25
Tabela 11.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)) – ocena badacza.....	25
Tabela 12.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania ALC vs CRZ.....	26
Tabela 13.	Estymowane odsetki pacjentów z progresją w OUN dla porównania ALC vs CRZ	26
Tabela 14.	Czas do progresji (TTP) w OUN dla porównania ALC vs CRZ – ocena niezależnej komisji	26
Tabela 15.	Estymowane odsetki pacjentów z progresją w OUN dla porównania ALC vs CRZ – analiza w podgrupach w zależności od obecności OUN w momencie rekrutacji do badania	26
Tabela 16.	Odsetki pacjentów z progresją systemową (układową) oraz progresją w OUN dla porównania ALC vs CRZ – ocena niezależnej komisji	27
Tabela 17.	Przeżycie całkowite dla porównania ALC vs CRZ – ocena badacza.....	27
Tabela 18.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania ALC vs CRZ	27
Tabela 19.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CRZ – ocena badacza	28
Tabela 20.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CRZ	28
Tabela 21.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN) – ocena niezależnej komisji	28
Tabela 22.	Odpowiedź na leczenie w OUN dla porównania ALC vs CRZ w podgrupie pacjentów z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>) – ocena niezależnej komisji w oparciu o kryteria RANO	29
Tabela 23.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN) – ocena niezależnej komisji	29
Tabela 24.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CRZ – analiza w podgrupach	31
Tabela 25.	Zaprzestanie terapii dla porównania między ALC vs CRZ.....	32
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania ALC vs CRZ.....	33
Tabela 27.	Zdarzenia niepożądane, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ	34
Tabela 28.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ*	35
Tabela 29.	Zdarzenia niepożądane stopnia 3–5. raportowane u $>2\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ.....	36
Tabela 30.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ.....	36
Tabela 31.	Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia oraz funkcjonowania poznawczego mierzony przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania ALC vs CRZ	37

Tabela 32.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania ALC vs CRZ	37
Tabela 33.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs PMX + P	38
Tabela 34.	Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania ALC vs PMX + P (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>))	39
Tabela 35.	Czas do progresji choroby (TTP) w OUN dla porównania ALC vs PMX + P	39
Tabela 36.	Przeżycie całkowite dla porównania ALC vs PMX + P	39
Tabela 37.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs PMX + P	40
Tabela 38.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs PMX + P (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN) – ocena niezależnej komisji.....	40
Tabela 39.	Zaprzestanie terapii dla porównania ALC vs PMX + P	41
Tabela 40.	Zdarzenia niepożądane ogółem oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania ALC vs PMX + P.....	41
Tabela 41.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania ALC vs PMX + P.....	42
Tabela 42.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	55
	64
	64
	64
	65
	65
	66
	66
Tabela 50.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla ALC).....	68
Tabela 51.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla porównania pośredniego z PMX + P).....	72
Tabela 52.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	73
Tabela 53.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane	74
Tabela 54.	Opis badań klinicznych w toku dla alektynibu.....	77
Tabela 55.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	87
Tabela 56.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania ALC vs CRZ.....	88
Tabela 57.	Ekspozycja na leczenie dla porównania ALC vs CRZ	88
Tabela 58.	Intensywność dawkowania leków dla porównania ALC vs CRZ.....	88
Tabela 59.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji	95
Tabela 60.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)) – ocena niezależnej komisji	95
Tabela 61.	Odsetki pacjentów z progresją w OUN dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)) – analiza niezależnej komisji	95
Tabela 62.	Czas do progresji (TTP) w OUN* dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>))	96
Tabela 63.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX + P vs CRZ	96
Tabela 64.	Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PMX + P vs CRZ.....	97
Tabela 65.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PMX + P vs CRZ	97

Tabela 66.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>))	97
Tabela 67.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji	98
Tabela 68.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ	98
Tabela 69.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>))	98
Tabela 70.	Wskaźnik kontroli choroby (DCR) w odniesieniu do przerzutów wewnątrzczaszkowych dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>))	99
Tabela 71.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ	99
Tabela 72.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania PMX + P vs CRZ	99
Tabela 73.	Zaprzestanie terapii dla porównania między PMX + P vs CRZ	100
Tabela 74.	Zaprzestanie terapii wśród pacjentów z grupy PMX + P po progresji, którzy przeszli <i>cross-over</i> do grupy CRZ	100
Tabela 75.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PMX + P vs CRZ	100
Tabela 76.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów danych grup ^a dla porównania PMX + P ^b i CRZ	101
Tabela 77.	Zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów danych grup dla porównania PMX + P ^a vs CRZ*	103
Tabela 78.	Zdarzenia niepożądane 5. stopnia dla porównania PMX + P ^a vs CRZ	103
Tabela 79.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX + P vs CRZ – analiza w podgrupach	103
Tabela 80.	Czas do pogorszenia stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz duszności dla porównania PMX + P vs CRZ	105
Tabela 81.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania PMX + P vs CRZ	105
Tabela 82.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skale objawowe) dla porównania PMX + P vs CRZ	105
Tabela 83.	Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skale objawowe) dla porównania PMX + P vs CRZ	106
Tabela 84.	Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13 dla porównania PMX + P vs CRZ	106
Tabela 85.	Odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 dla porównania PMX + P vs CRZ	107
Tabela 86.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROFILE1029 na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	111
Tabela 87.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji	112
Tabela 88.	Czas do wystąpienia pogorszenia objawów choroby (TTD) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji	112
Tabela 89.	Czas do progresji (TTP) w OUN i poza OUN* dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji	112
Tabela 90.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX + P vs CRZ	113
Tabela 91.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji	113
Tabela 92.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji	113
Tabela 93.	Ekspozycja na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ	114
Tabela 94.	Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania PMX + P vs CRZ	114
Tabela 95.	Zaprzestanie terapii dla porównania PMX + P vs CRZ*	114
Tabela 96.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PMX + P vs CRZ	115

Tabela 97.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania PMX + P vs CRZ.....	116
Tabela 98.	Zdarzenia niepożądane 5. stopnia dla porównania PMX + P vs CRZ	117
Tabela 99.	Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej PMX + P vs CRZ – komponenty skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 oraz EQ-5D	117
Tabela 100.	Przeżycie całkowite (OS).....	118
Tabela 101.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	118
Tabela 102.	Odpowiedź na leczenie (ORR).....	119
Tabela 103.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) – analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)	119
Tabela 2.	Podsumowanie analizy skuteczności w badaniach ALEX (ALC vs CRZ) oraz ASCEND-4 (CER vs PMX + P)	121
Tabela 3.	Skuteczność terapii dla porównania ALC vs CER – metaanaliza sieciowa	121
Tabela 4.	Podsumowanie analizy bezpieczeństwa w badaniach ALEX (ALC vs CRZ) oraz ASCEND-4 (CER vs PMX + P)	122
Tabela 5.	Bezpieczeństwo terapii dla porównania ALC vs CER – metaanaliza sieciowa.....	123
Tabela 1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ASCEND-4 [1] na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	126

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla ALC.....	19
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla porównania pośredniego z PMX + P	21
Rysunek 3.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ – analiza w podgrupach.....	31
Rysunek 4.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania CRZ vs PMX + P – analiza w podgrupach	104
Rysunek 1.	Schemat porównania pośredniego ALC vs CER z uwzględnieniem badań włączonych do metaanalizy sieciowej (zmodyfikowano na podstawie [1]).....	120
Rysunek 3.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CER (metaanaliza sieciowa).....	122

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

--	--

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

A.3. Badania wykluczone z analizy

A.3.1. Przeszukanie dla ALC

Tabela 50.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla ALC)

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 PMX + P, 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.	Duruisseaux 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.	Duruisseaux, 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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
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
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 brigatinib 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 PMX + P, 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, Kim ko; 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.	Metro 2016	Populacja	Pacjenci z przerzutami do OUN, niejasne czy pacjenci byli	Alectin b's activity against CNS metastases from ALK-positive	Metro, Giulio; Lunardi, Gianluigi; Bennati, Chiara; Chiarini, Pietro; Sperduti, Isabella;	J Neurooncol. 2016 Sep;129(2):355-61

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			uprzednio leczeni PMX + P, 3 pacjentów (27%) leczonych w ramach badań klinicznych, 4 pacjentów (36%) leczonych uprzednio certynibem (brak refundacji w Polsce)	non-small cell lung cancer: a single institution case series.	Ricciuti, Biagio; Marcomigni, Luca; Costa, Cinzia; Crino, Lucio; Floridi, Piero; Gori, Stefania; Chiari, Rita	
12.	Yoshida 2016	Populacja	Niejasne czy pacjenci byli uprzednio leczeni PMX + P, 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
13.	Hida 2016	Interwencja	Dawkowanie ALC niezgodne z ChPL (ALC w dawce 300 mg BID)	Pharmacologic study (JP28927) of alectin b in Japanese patients with ALK+ non-small-cell lung cancer with or without prior crizotinib therapy.	Hida, Toyooki; 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
14.	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, Toyooki; 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, Kazuhiko; Mitsudomi, Tetsuya; Yamamoto, Nobuyuki; Asakawa, Takashi; Asabe, Ryoichi; Tanaka, Tomohiro; Tamura, Tomohide	Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):29-39
15.	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)
16.	Nokihara 2016	Interwencja	Dawkowanie ALC niezgodne z ChPL (ALC w dawce 300 mg BID)	Alectinib (ALC) versus crizotin b (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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
17.	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
18.	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
19.	Curra 2015	Metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów do badania	Sequential strategy with ALK-TKIs for ALK-positive advanced NSCLC: Results of a multicenter analysis	Curra M.F.; Iacono D.; Delmonte A.; Metro G.; Pagliarlunga L.; Dubini A.; Bennati C.; Giusti R.; Crino L.; Sperduti I.; Chiari R.	Annals of Oncology. 2015;26
20.	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
21.	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
22.	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
23.	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
24.	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

A.3.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z PMX + P

Tabela 51.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla porównania pośredniego z PMX + P)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Morgan 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne	Crizotinib for Untreated Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal.	Morgan, Philip; Woolcott, Nerys; Biswas, Mousumi; Mebrahtu, Teumzghi; Harden, Melissa; Hodgson, Robert	Pharmacoeconomics. 2017 Mar 24
2.	Ng 2016	Inne	Typ publikacji (komentarz do badania)	Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in PROFILE 1014: Shining a light on central nervous system endpoints in clinical trials	Ng T.L.; Camidge D.R.	Translational Cancer Research. 2016;5:S520-S525
3.	Takeda 2016	Inne	Typ publikacji (komentarz do badania)	Crizotinib for ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer patients with central nervous system metastasis	Takeda M.; Nakagawa K.	Translational Cancer Research. 2016;5:S554-S556
4.	Thorne-Nuzzo 2017	Inne	Ocena testów diagnostycznych ALK+ na podstawie badania PROFILE 1014	A Sensitive ALK Immunohistochemistry Companion Diagnostic Test Identifies Patients Eligible for Treatment with Crizotinib	Thorne-Nuzzo T.; Williams C.; Catallini A.; Clements J.; Singh S.; Amberson J.; Dickinson K.; Gatalica Z.; Ho S.N.; Loftin I.; McElhinny A.; Towne P.	Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:804-813
5.	Lu 2016a	Inne	Abstrakt do badania nieopubl kowanego w postaci pełnotekstowej		[52]	
6.	Lu 2016b	Inne	Abstrakt do badania nieopubl kowanego w postaci pełnotekstowej		[53]	
7.	Lu 2017	Inne	Abstrakt do badania nieopubl kowanego w postaci pełnotekstowej		[54]	
8.	Zhou 2017	Inne	Abstrakt do badania nieopubl kowanego w postaci pełnotekstowej		[55]	

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

Tabela 52.
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 53.
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 nieznanne 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 nieznanne 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 nieznanne 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 54.
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 (III faza) [56]	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 [57]	Prospektywne	Przed rekrutacją	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z ALK+, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczenia ALC	167	ALC	Październik 2017/Czerwiec 2020/Hoffmann-La Roche
NCT02013219 (I faza) [58]	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 leczyć;	52	ALC + Atezolizumab Atezolizumab + ERL	Kwiecień 2014/ Styczeń 2019/Hoffmann-La Roche
NCT02604342, EudraCT 2015-000634-29 (III faza) [59, 60]	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 (PMX + P 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) [61]	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
NCT02271139 [62]	O	Rozszerzony dostęp	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z histologicznie potwierdzonym, lokalnie zaawansowanym (stadium IIIB) nie odpowiadającym na leczenie lub z przerzutowym (stadium IV) NDRP ALK+; oczekiwana długość życia >12 tygodni	bd	ALC	Październik 2014/bd/ Genentech, Inc.

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania/Sponsor
NCT03131206 (I/II faza) [63]	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 wcześniejszej 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) [64]	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 PMX + P lub są oporni na CTH	31	ALC+Cobimetinib	Wrzesień 2017/Sierpień 2020/Massachusetts General Hospital
NCT03155009 (faza II) [65]	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
NCT03194893, EudraCT 2017-000207-24 (faza III) [66, 67]	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) [68, 69]	n-RCT, O	Rekrutacja zakończona	Osoby dorosłe (≥18 roku życia) z zaawansowanym lub przerzutowym (stadium IIIB lub IV) NDRP ALK+; uprzednio leczeni ERL, PMX + P lub są oporni na CTH; obecność bezobjawowych zmian w mózgu	138	ERL+ALC	Czerwiec 2013/Sierpień 2017/ Hoffmann-La Roche

ERL – erlo inib, CRZ – kryzotynib; 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 BADAŃ

ALEX

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

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ALC z CRZ u wcześniej nieleczonych systemowo (z powodu zaawansowanego NDRP) pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP

W ramach badania przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią.
Dane zbierano do dnia 9 lutego 2017 roku (cut-off).

Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosiła 18,6 mies., a w grupie CRZ 17,6 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 ze stwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK na podstawie testu immunohistochemicznego VENTANA ALK (D5F3) przeprowadzanego w centralnych laboratoriach; 3) Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni; 4) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 5) Brak wcześniej przyjmowanego systemowego leczenia zaawansowanego lub nawrotowego (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowego (stopień zaawansowania IV) NDRP; 6) Prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek (klirens kreatyniny ≥ 45 mL/min) i układu krwiotwórczego (liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 500$ komórek/ μL , hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL); 7) Zanik efektów leczenia chirurgicznego lub jakiegokolwiek urazu na co najmniej 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki przyjmowanego w ramach badania leku; 8) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1); 9) Dopuszczalna obecność nieobjawowych przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych; 10) Dopuszczalna wcześniejsza RTH w obrębie OUN, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania; 11) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego, przeprowadzonego w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem przyjmowanego w ramach badania leczenia; 12) Stosowanie wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych ujętych w protokole do badania

Kryteria wykluczenia

1) Występujący w ciągu minionych 3 lat poprzedni nowotwór złośliwy; 2) Zaburzenia układu pokarmowego lub choroba wątroby; 3) Obecność zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia (wg NCI CTCAE wersja 4.0) wynikających z wcześniej stosowanego leczenia (np. RTH) z wyjątkiem łysienia; 4) Przebyty przeszczep narządów; 5) Przyjmowanie innych leków przeciwnowotworowych niż leki stosowane w ramach badania; 6) Wartość QT >450 msec lub objawowa bradykardia; 7) Przyjmowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P4503A na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku do momentu końca zakończenia badania; 8) Przyjmowanie jakichkolwiek leków wpływających na wydłużenie odstępu QT na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku w przypadku wszystkich pacjentów oraz na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku do momentu zakończenia badania w przypadku pacjentów leczonych tylko CRZ; 9) Nadwrażliwość na jakąkolwiek substancję pomocniczą ALC lub CRZ; 10) Ciąża lub laktacja; 11) Choroby lub okoliczności mogące zaburzać prowadzone w ramach badania leczenie (np. wchłanianie leków przyjmowanych drogą doustną) lub zwiększać nieprzewidziane ryzyko dla pacjenta

POPULACJA		ALC	CRZ
Liczebność grup		152	151
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD) / mediana (zakres)		56,3 (12) / 58,0 (25–88)	53,8 (13,5) / 54,0 (18–91)
Płeć (% mężczyzn)		45%	42%
Rasa (%)	Biała ^a	55%	54%
	Azjatycka	45%	46%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	3%	4%
	IV	97%	96%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	93%	93%
	2	7%	7%

ALEX			
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruzołakorak	90%	94%
	Rak wielkokomórkowy	0%	2%
	Mieszany z przewagą tkanki gruczołowego	0%	1%
	Płaskonabłonkowy	3%	1%
	Nieźróźnicowany	3%	0%
	Inny	4%	2%
Czas od diagnozy NDRP w miesiącach: mediana (zakres)		bd	bd
Palenie papierosów (%)	Obecnie	8%	3%
	W przeszłości	32%	32%
	Nigdy	61%	65%
Przerzuty do OUN (%)	TAK	42%	38%
	NIE	58%	62%
Terapia przerzutów do OUN ^b (%)	Operacja mózgu	4%	5%
	Radiochirurgia	19%	18%
	Radioterapia całego mózgu	63%	73%
	Radioterapia	bd	bd
	Inna	15% ^c	5% ^d
Przebyta radioterapia mózgu (%)	TAK	17%	14%
	NIE	83%	86%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ALC	CRZ	
Dawkowanie	ALC w dawce 600 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku		CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku lub poza posiłkiem
Okres leczenia	ALC: Mediana leczenia (zakres): 17,9 mies. (0–29), Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta		CRZ: Mediana leczenia (zakres): 10,7 mies. (0–27) Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta
Okres obserwacji	ALC: Mediana obserwacji (zakres): 18,6 mies. (0,5–29,0),		CRZ: Mediana obserwacji (zakres): 17,6 mies. (0,3–27,0)
	Dostępne także zaktualizowane wyniki OS dla dłuższego okresu obserwacji wynoszące 46 mies.		
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie: antykoagulantów, leków przeciwzakrzepowych (np. antykoagulantów pochodnych warfaryny, niefrakcjonowanej heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej, aspiryny (≤325 mg / dzień), kłopidogrelu, kortykosteroidów systemowych (nie więcej niż ekwiwalent 20 mg prednizonu dziennie), paracetamolu		

ALEX		
Cross-over	Zgodnie z protokołem cross-over pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony. Podano informację, iż w tych krajach, w których ALC jest dostępny i został zarejestrowany do stosowania, pacjenci z grupy CRZ, u których wystąpiła progresja mogli rozpocząć leczenie ALC.	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), rasę (azjatycka vs nieazjatycka) oraz obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak). Randomizacja blokowa z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak zaślepienia, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)	
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ALC: 0/152 (0%) CRZ: 0/151 (0%) Zaprzestanie terapii: ALC: Ogółem: 68/152 (45%); w tym 17/152 (11%) z powodu AE; 2/152 (1%) z powodu zgonu; 3/152 (2%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta; 41/152 (27%) z powodu progresji choroby; 2/152 (1%) z powodu objawowego pogorszenia stanu zdrowia; 3/152 (2%) z innych powodów CRZ: Ogółem: 105/151 (70%); w tym 19/151 (13%) z powodu AE; 6/151 (4%) z powodu zgonu; 11/151 (7%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta; 2/151 (1%) z powodu decyzji lekarza; 60/151 (40%) z powodu progresji choroby; 5/151 (3%) z powodu objawowego pogorszenia stanu zdrowia; 2/151 (1%) z innych powodów	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (ujawnienie 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	

ALEX**Parametry podlegające ocenie w badaniu**

- 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 uwidocznionej radiograficznie przez niezależną komisję),
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1)
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od momentu pojawienia się całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu wystąpienia PFS lub zgonu)
- odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania,
- toksyczność terapii (AE, SAE),
- jakość życia

Metody oceny stosowane w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1,
- czas do progresji w OUN – ocena niezależnej komisji wg kryteriów RECIST 1.1,
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – 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.,
- jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i EQ-5D-3L

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice-response system*); IWRS – interaktywny system internetowy (ang. *interactive web-response system*)

a) Podano informację o rasie azjatyckiej (45%) i nie-azjatyckiej (55%) w grupie ALC i odpowiednio 46% i 54% w grupie CRZ.

b) Terapia przerzutów do mózgu została wdrożona u 27 pacjentów z grupy ALC i u 22 pacjentów z grupy CRZ.

c) Trzech pacjentów było poddanych zabiegowi chirurgicznemu mózgu skojarzonemu z RTH. Jeden pacjent był poddany radiochirurgii skojarzonej z RTH całego mózgu.

d) Jeden pacjent poddany zabiegowi chirurgicznemu mózgu skojarzonemu z RTH.

PROFILE 1014

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

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CRZ z PMX + P (tj. PMX skojarzonego z CIS lub CRB) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niepłaskonabłonkowym NDRP

Dane zbierano do dnia 30 listopada 2013 roku (cut-off).

Mediana okresu obserwacji w grupie CRZ wynosiła 17,4 mies., a w grupie PMX + P 16,7 mies.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat (Indie: 18–65 lat); 2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie miejscowo zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy płaskonabłonkowy NDRP ze stwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK (na podstawie centralnie przeprowadzonego testu Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular)); 3) Brak wcześniejszego leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; 4) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1); 5) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 6) Prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek i układu krwiotwórczego (zgodnie z protokołem badania); 7) Dopuszczalna obecność nieobjawowych leczonych przerzutów do mózgu (neurologicznie stabilnych przez co najmniej 2 tyg. przed włączeniem do badania, nie wymagających stałego leczenia za pomocą kortykosteroidów)

Kryteria wykluczenia

1) Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym; 2) Wcześniej stosowana terapia ukierunkowana na rearanżację/translokację ALK (ALK+); 3) Wystąpienie w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania: zawału mięśnia sercowego, ciężkiej/niestabilnej duszności; wszczepienia wieńcowego lub obwodowego bypassu, zastoinowej niewydolności serca; zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym przemijającego ataku niedokrwiennego (dozwolone leczenie antykoagulantami); 4) Arytmia serca w stopniu ≥ 2 wg NCI CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków jakiegokolwiek stopnia; skorygowany odstęp QTc >470 msec; 5) Ciąża lub karmienie piersią; 6) Przyjmowanie inhibitorów, induktorów lub substratów cytochromu P4503A; 7) Zakażenie wirusem HIV; 8) Śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zwłóknienie; 9) Inne ostre lub przewlekłe stany chorobowe, w tym ciężkie stany układu pokarmowego (np. biegunka lub wrzody) zaburzenia psychiczne, zaburzenia w wynikach laboratoryjnych lub inne okoliczności, według opinii badacza lub/i sponsora mogące zaburzać prowadzone w ramach badania leczenie lub zwiększać nieprzewidziane ryzyko dla pacjenta

POPULACJA**CRZ****PMX + P:
PMX + CIS/CRB^a**

Liczebność grup

172

171

PROFILE 1014			
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		52 (22–76)	54 (19–78)
Płeć (% mężczyzn)		40%	37%
Rasa (%)	Biała	53%	50%
	Azjatycka	45%	47%
	Inna	2%	4%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	2%	2%
	IV	98%	98%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	94%	95%
	2	6%	5%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruczolakorak	94%	94%
	Inny typ	6%	6%
Czas od diagnozy NDRP w miesiącach: mediana (zakres)		1,2 (0–114,0)	1,2 (0–93,6)
Palenie papierosów (%)	Obecnie	6%	3%
	W przeszłości	33%	32%
	Nigdy	62%	65%
Przerzuty do OUN^b (%)	TAK	26%	27%
	NIE	bd	bd
Terapia przerzutów do OUN (%)	Operacja mózgu	bd	bd
	Radiochirurgia	bd	bd
	Radioterapia całego mózgu	bd	bd
	Radioterapia	bd	bd
	Inna	bd	bd
Przebyta radioterapia mózgu (%)	TAK	bd	bd
	NIE	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CRZ	PMX + P: PMX + CIS/CRB	
Dawkowanie	CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę	PMX + P: <ul style="list-style-type: none"> • PMX w dawce 500 mg/m² i.v w skojarzeniu z CIS w dawce 75 mg/m² (54% chorych) lub • PMX w dawce 500 mg/m² i.v w skojarzeniu z CRB (docelowa wartość AUC 5–6 mg/ml/min) (46% pacjentów) przyjmowane co 3 tygodnie, maksimum 6 cykli leczenia.	

PROFILE 1014

Okres leczenia	<p>CRZ: Mediana leczenia (zakres): 10,9 mies. (0,4–34,3) Mediana otrzymanych cykli leczenia (zakres): 16 (1–50) Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta. Możliwość kontynuowania leczenia pomimo wystąpienia progresji w przypadku decyzji lekarza oraz przekonania pacjenta o odnoszonych korzyściach klinicznych</p>	<p>PMX + P: Mediana leczenia (zakres): 4,1 mies. (0,7–6,2) Mediana otrzymanych cykli leczenia (zakres): 6 (1–6) Leczenie kontynuowane do otrzymania maksimum 6 cykli terapii lub do wcześniejszego wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta.</p>
Okres obserwacji	<p>CRZ: Mediana obserwacji (zakres): 17,4 mies. (bd)</p>	<p>PMX + P: Mediana obserwacji (zakres): 16,7 mies. (bd)</p>
Kointerwencje	<p>Dozwolone (w razie potrzeby) stosowanie: leków przeciwzapalnych (z wyjątkiem niesteroidowych leków przeciwzapalnych), narkotycznych leków przeciwbólowych, transfuzji krwinek czerwonych, hormonalnej terapii zastępczej (przy braku progresji choroby), bifosfonianów (w przypadku leczenia przerzutów do kości) oraz acetomynofenu (do 2 g/dzień)</p>	
Cross-over	<p>Po stwierdzeniu progresji (na podstawie niezależnej oceny radiologicznej) dopuszczalny cross-over pacjentów z grupy PMX + P do grupy CRZ. Cross-over do grupy CRZ po progresji PMX + P: 109/169 (65%) pacjentów leczonych PMX + P. Ogółem 120 pacjentów (70%) z grupy PMX + P było następnie leczonych CRZ. W momencie cut-off: 62/171 (36%) pacjentów z grupy PMX + P wciąż otrzymywało CRZ</p>	
Uwagi	Brak	

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w niezależnej, zaślepionej ocenie radiologicznej
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), rasę (azjatycka vs nieazjatycka) oraz obecność przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak). Randomizacja z wykorzystaniem permutowanych bloków z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak zaślepienia, badanie otwarte
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)

PROFILE 1014

Dane dla mediany okresu obserwacji 17,4 mies. dla CRZ oraz 16,7 mies. dla PMX + P:

Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:

CRZ: 1/172 (<1%) – brak potwierdzenia ALK+ przez centralne laboratorium diagnostyczne
PMX + P: 2/171 (1%) – 1 pacjent z powodu niskiego klirensu kreatyniny, 1 pacjent z powodu wystąpienia wartości skorygowanej odstęp QTc > 470 msek podczas hospitalizacji spowodowanej bólem (przed podaniem pierwszej dawki leku)

Zaprzestanie terapii:

CRZ:

Ogółem: 92/171 (54%), w tym 52/171 (30%) z powodu obiektywnej progresji lub nawrotu; 12/171 (7%) z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia; 12/171 (7%) z powodu AE; 6/171 (4%) z powodu zgonu pacjenta; 9/171 (5%) z powodu wycofania zgody; 1/171 (<1%) z innych powodów

PMX + P:

Ogółem: 61/169 (36%), w tym 25/169 (15%) z powodu obiektywnej progresji lub nawrotu; 6/169 (4%) z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia; 16/69 (9%) z powodu AE; 4/169 (2%) z powodu zgonu pacjenta; 3/169 (2%) z powodu wycofania zgody; 7/169 (4%) z innych powodów/naruszenie protokołu badania

Utrata z badania n (%)

Cross-over do grupy CRZ:

W wyniku progresji: 109/169 (65%) pacjentów leczonych PMX + P, w tym 47/109 (43%) zaprzestało terapii CRZ po cross-over 24/109 (22%) z powodu obiektywnej progresji lub nawrotu, 6/109 (6%) z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, 9/109 (8%) z powodu AE, 5/109 (5%) z powodu zgonu pacjenta, 3/109 (3%) z powodu wycofania zgody);

Ogółem 120 pacjentów (70%) z grupy PMX + P było następnie leczonych CRZ.

Cross-over: w momencie cutt-off: 62/171 (36%) pacjentów z grupy PMX + P leczonych było CRZ

Dane dla dłuższego okresu obserwacji (do 72 mies., na podstawie raportu clinicaltrials.gov):

Utrata z badania:

CRZ: 91/172 (53%), w tym 1/172 (<1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, 71/172 (41%) zgon, 4/172 (2%) utrata z okresu follow-up, 12/172 (7%) wycofanie zgody przez pacjenta, 3/172 (2%) inne powody

PMX + P: 102/171 (60%), w tym 2/171 (1%) nieotrzymanie zaplanowanego leczenia, 81/171 (47%) zgon, 5/171 (3%) utrata z okresu follow-up, 13/171 (8%) wycofanie zgody przez pacjenta, 1/171 (<1%) inne powody

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	Pfizer	

PROFILE 1014

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby stwierdzonej poprzez niezależną, zaslepioną ocenę radiologiczną lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) wg kryteriów RECIST 1.1)
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od momentu pojawienia się całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu progresji lub zgonu z jakiegokolwiek powodu)
- wskaźn k kontroli choroby (DCR, odsetek pacjentów uzyskujących CR lub PR w 12.tyg. leczenia),
- czas do odpowiedzi na leczenie guza (TTR, czas od randomizacji do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie guza),
- czas do wystąpienia progresji (czas od randomizacji do momentu stwierdzenia poprzez niezależną, zaslepioną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji)
- czas do odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (czas od randomizacji do stwierdzenia poprzez niezależną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji nowotworu w obrębie czaszki tj. powstania nowych przerzutów w mózgu lub rozwoju już istniejących),
- czas do odpowiedzi pozaczaszkowej (czas od randomizacji do stwierdzenia poprzez niezależną, zaslepioną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji nowotworu w poza obrębem czaszki tj. powstania nowych przerzutów w poza czaszką lub rozwoju już istniejących),
- toksyczność terapii (AE, SAE),
- jakość życia

Metody oceny stosowane w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS) – niezależna ocena radiologiczna wg kryteriów RECIST 1.1,
- ogólna odpowiedź na leczenie i czas jej trwania – niezależna ocena radiologiczna wg kryteriów RECIST 1.1,
- wskaźn k kontroli choroby – niezależna ocena radiologiczna, wg kryteriów RECIST 1.1),
- czas do odpowiedzi na leczenie guza, czas do wystąpienia progresji, czas do odpowiedzi wewnątrzczaszkowej oraz pozaczaszkowej – niezależna ocena radiologiczna
- zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE, wersja 4.0.
- jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLC-LC13 i EQ-5D

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, parametr informujący o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (ang. *area under curve*); IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice-response system*); IWRS – interaktywny system internetowy (ang. *interactive web-response system*)

a) Schemat PMX + CIS otrzymało 91/169 (54%) pacjentów, którzy otrzymali leczenie PMX + P; schemat PMX + CRB otrzymało 78/169 (46%) pacjentów, którzy otrzymali leczenie PMX + P. Spośród pacjentów zrandomizowanych do PMX + P (N = 171) 2 nie otrzymało leczenia.

b) Sprecyzowano, iż chodzi o przerzuty do mózgu.

Tabela 55.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie *Cochrane Handbook*

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ALEX	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja blokowa ze stratyfikacją	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty, autorzy badania opisali racjonalne uzasadnienie tego typu metodyki, ale nie podali argumentów dotyczących wpływu tej metodyki na uzyskane wyniki	Ocena wyników pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) oraz odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez niezależnego badacza. Ocena wyników drugorzędowych punktów końcowych (w tym także PFS) przeprowadzona przez niezależną komisję oceniającą.	Podano informację o utracie pacjentów z badania. Nie podano informacji o sposobie imputacji brakujących danych, jednak w protokole przedstawiono informację o przeprowadzeniu analizy wrażliwości dotyczącej wpływu brakujących danych na wyniki (w przypadku braku >5% danych w każdym z ramion)	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
	Ryzyko	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PROFILE 1014	Uzasadnienie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna z zastosowaniem permutowanych bloków	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty	Większość punktów końcowych (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy) ocenianych w ramach niezależnej oceny radiologicznej (personel przeprowadzający ocenę poddany zaślepieniu)	Podano pełną informację o utracie pacjentów z badania. Podano informację o sposobie imputacji brakujących danych	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

ANEKS E. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ

E.1. Alektynib vs kryzotynib

E.1.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 56.
Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania ALC vs CRZ

Kontynuowanie terapii	ALC	CRZ
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/152 (0%)	0/151 (0%)
Pacjenci utraceni z badania (off study) w momencie cut-off	53/152 (35%)	69/151 (46%)
Pacjenci pozostający w badaniu (in follow-up) w momencie cut-off	99/152 (65%)	82/151 (54%)
Pacjenci kontynuujący terapię w momencie cut-off	84/152 (55%)	46/151 (30%)

Stan na dzień 9 lutego 2017 roku (cut-off). Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

Tabela 57.
Ekspozycja na leczenie dla porównania ALC vs CRZ

Punkt końcowy	ALC			CRZ		
	N	Mediana (zakres)	SD	N	Mediana (zakres)	SD
Ekspozycja na leczenie [mies.]	152	17,9 mies. (0–29)	bd	151	10,7 mies. (0–27)	bd

Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6

Tabela 58.
Intensywność dawkowania leków dla porównania ALC vs CRZ

Punkt końcowy	ALC			CRZ		
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD
Intensywność dawkowania leku* (%)	152	95,6%	10,3%	151	92,4%	14,1%

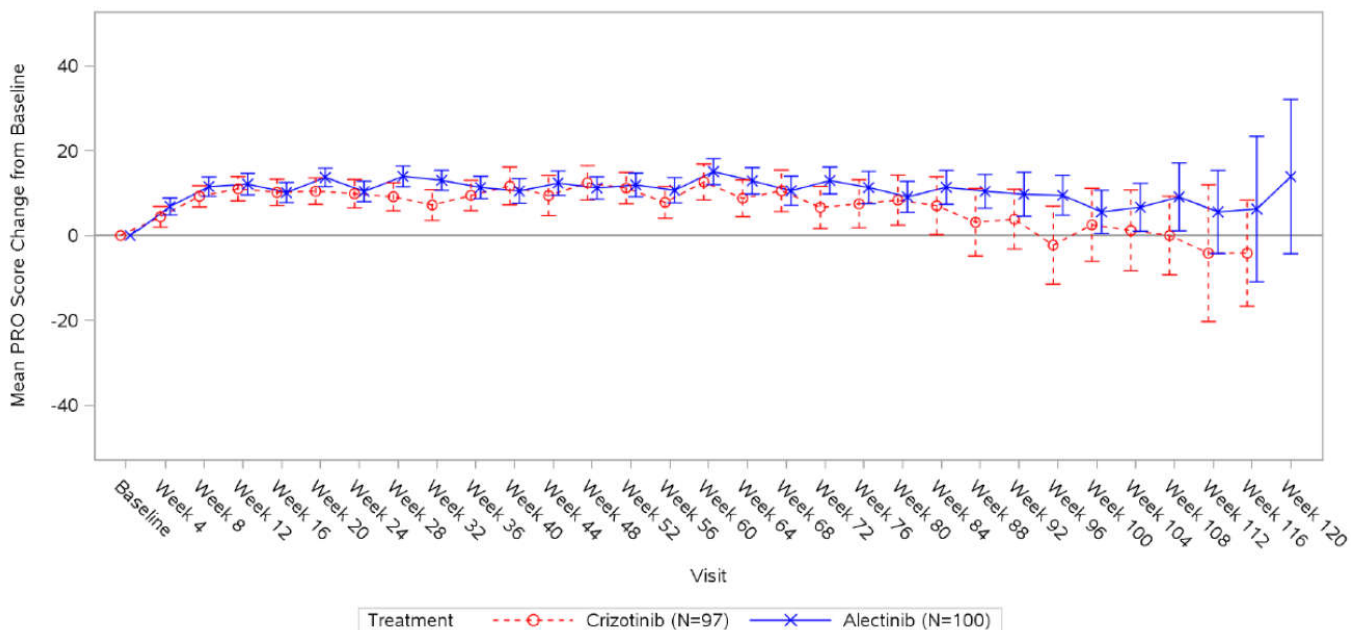
Okres obserwacji: mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6

*Liczba faktycznie otrzymanych dawek leku dzielona przez zaplanowaną liczbę podawanych dawek leku.

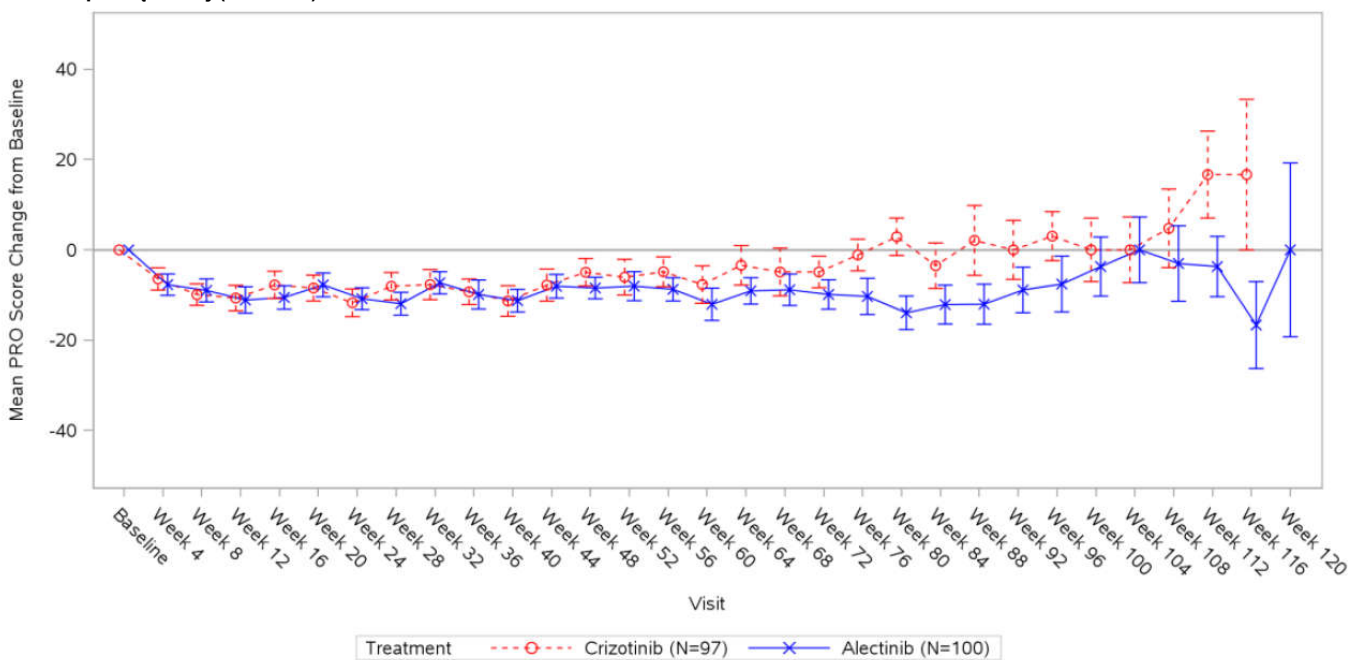
E.1.2. Jakość życia

Na poniższych wykresach przedstawiono średnią oraz błąd standardowy (SE).

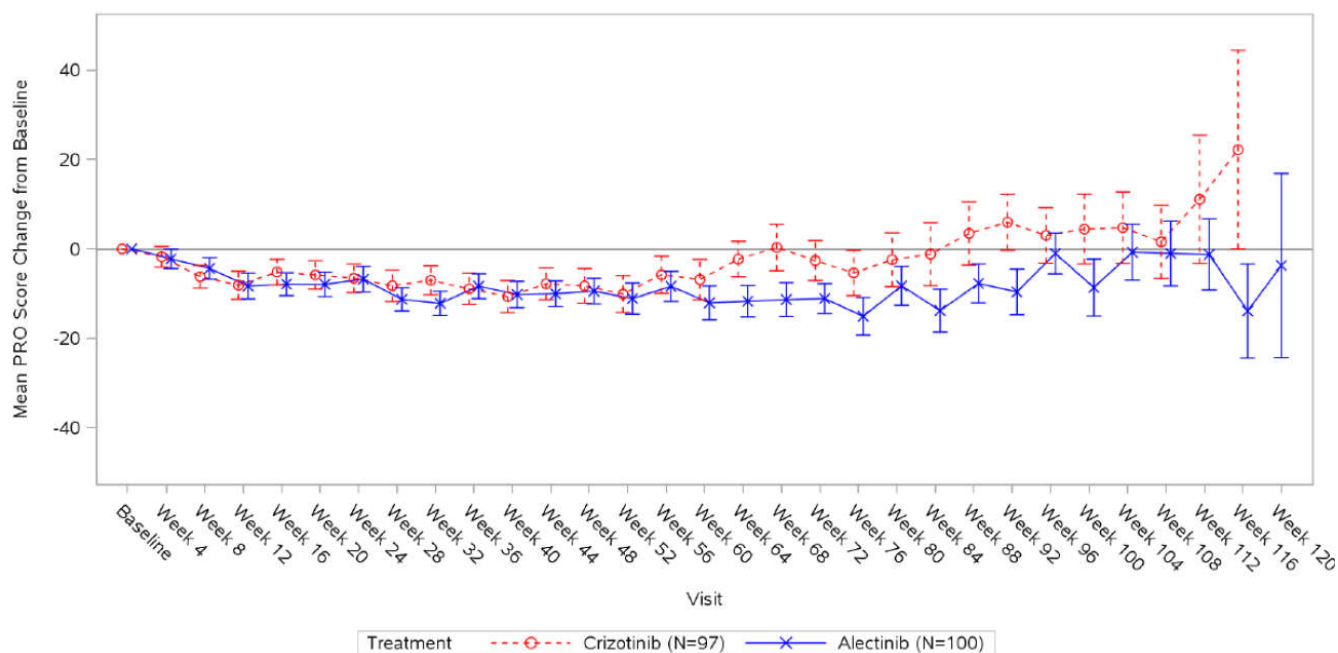
Wykres 1.
Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej (baseline)



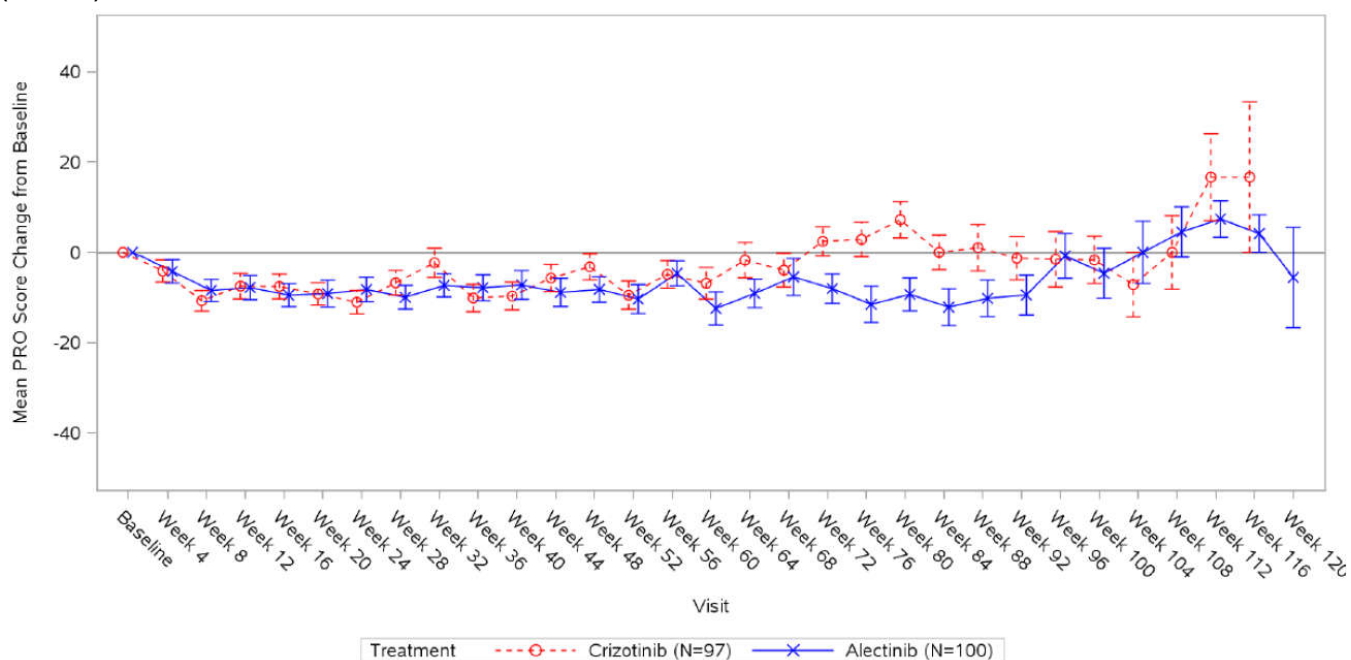
Wykres 2.
Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w odniesieniu do bólu w klatce piersiowej względem wartości początkowej (baseline)



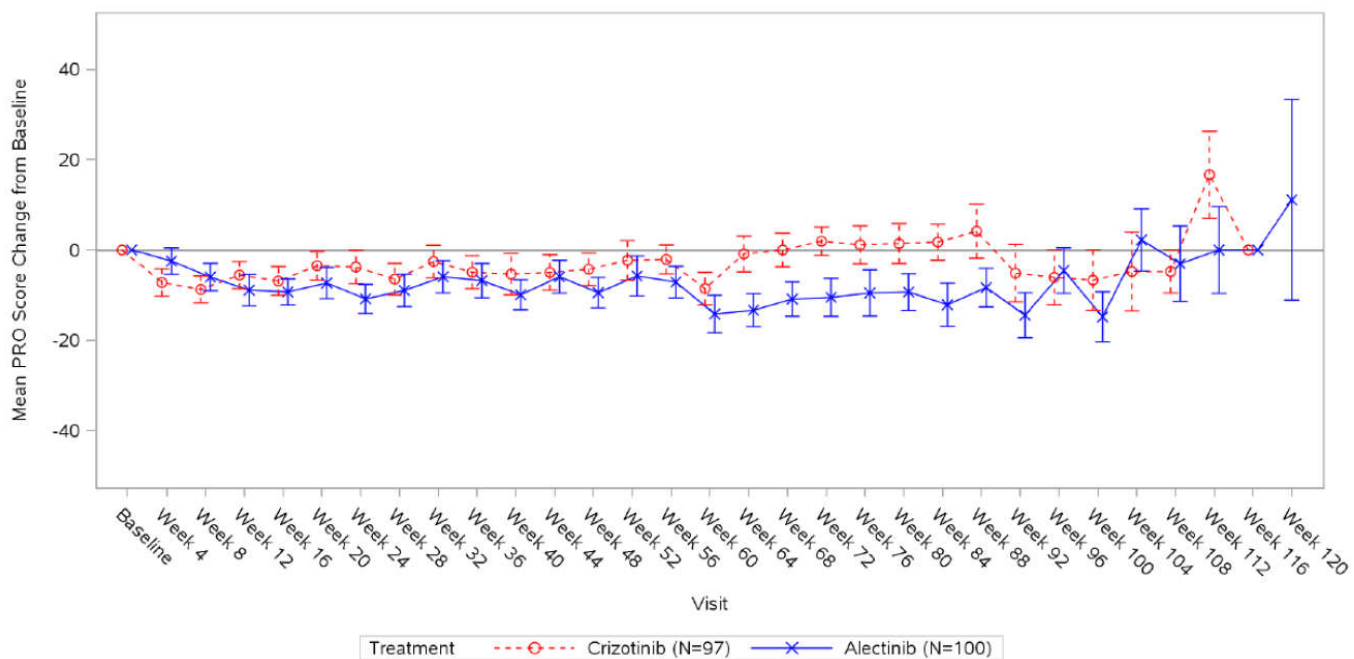
Wykres 3.
Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do zmęczenia względem wartości początkowej (baseline)



Wykres 4.
Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w odniesieniu do bólu względem wartości początkowej (baseline)



Wykres 5.
Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do bólu w innych częściach ciała względem wartości początkowej (baseline)



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

E.2. Chemioterapia vs kryzotynib (PROFILE1014)

E.2.1. Progresa choroby

Tabela 59.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
16,7 vs 17,4	171	7,0 mies. [6,8; 8,2]	172	10,9 mies. [8,3; 13,9]	2,22 [1,67; 2,86] ^a	p<0,001

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,45 [0,35; 0,60], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

Tabela 60.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*)) – ocena niezależnej komisji

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)						
16,7 vs 17,4	131	7,2 mies. [6,9; 8,3]	132	11,1 mies. [8,3; 14,0]	1,96 [1,45; 2,63] ^a	<0,001
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)						
16,7 vs 17,4	40	4,0 mies. [1,5; 6,8]	39	9,0 mies. [6,8; 15,0]	2,50 [1,45; 4,35] ^b	<0,001

Dane z publikacji Solomon 2016.

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,51 [0,38; 0,69], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,40 [0,23; 0,69], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

Tabela 61.

Odsetki pacjentów z progresją w OUN dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*)) – analiza niezależnej komisji

Punkt końcowy	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]
Populacja ogółem				
Jakakolwiek progresja	132/171 (77%)	89/172 (52%)	1,49 [1,26; 1,76]	NNH = 3 [2; 6]
Progresja wewnątrzczaszkowa	13/132 (10%)	21/89 (24%)	0,42 [0,22; 0,79]	NNT = 8 [5; 29]
Progresja wewnątrz- i pozaczaszkowa	13/132 (10%)	3/89 (3%)	2,92 [0,86; 9,96]	NNH = 15 [7; 620]
Progresja pozaczaszkowa	106/132 (80%)	65/89 (73%)	1,10 [0,94; 1,28]	0,07 [-0,04; 0,19]
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
Jakakolwiek progresja	102/131 (78%)	68/132 (52%)	1,51 [1,25; 1,83]	NNH = 3 [2; 6]
Progresja wewnątrzczaszkowa	6/102 (6%)	13/68 (19%)	0,31 [0,12; 0,77]	NNT = 8 [5; 36]
Progresja wewnątrz i pozaczaszkowa	8/102 (8%)	2/68 (3%)	2,67 [0,58; 12,18]	0,05 [-0,02; 0,11]
Progresja pozaczaszkowa	88/102 (86%)	53/68 (78%)	1,11 [0,95; 1,28]	0,08 [-0,04; 0,20]
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
Jakakolwiek progresja	30/40 (75%)	21/39 (54%)	1,39 [0,99; 1,96]	NNH = 4 [2; 184]

Punkt końcowy	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Progresja wewnątrzczaszkowa	7/30 (23%)	8/21 (38%)	0,61 [0,26; 1,43]	-0,15 [-0,40; 0,11]
Progresja wewnątrz i pozaczaszkowa	5/30 (17%)	1/21 (5%)	3,50 [0,44; 27,83]	0,12 [-0,04; 0,28]
Progresja pozaczaszkowa	18/30 (60%)	12/21 (57%)	1,05 [0,66; 1,68]	0,03 [-0,25; 0,30]

Dane z publikacji Solomon 2016.

Tabela 62.

Czas do progresji (TTP) w OUN* dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*))

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Populacja ogółem							
16,7 vs 17,4	TTP w OUN	171	17,8 mies. [13,9; NR]	172	NR [NR; NR]	1,67 [0,95; 2,94] ^a	0,069
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)							
16,7 vs 17,4	TTP w OUN	131	NR [NR; NR]	132	NR [NR; NR]	1,45 [0,69; 3,03] ^b	0,323
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)							
16,7 vs 17,4	TTP w OUN	40	12,5 mies. [6,9; 17,8]	39	15,7 mies. [10,0; NR]	2,22 [0,93; 5,26] ^c	0,063

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)

Dane z publikacji Solomon 2016.

*Autorzy publikacji Solomon 2016 zdefiniowali tę progresję jako progresję wewnątrzczaszkową.

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,60 [0,34; 1,05], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,69 [0,33; 1,45], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

c) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,45 [0,19; 1,07], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

E.2.2. Przeżycie całkowite

Tabela 63.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX + P vs CRZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Bez dostosowania do <i>cross-over</i>						
16,7 vs 17,4	171	NR [NR; NR]	172	NR [NR; NR]	1,22 [0,79; 1,85] ^a	0,36
46 vs 46**	171	47,5 [32,2; NR]	172	NR [45,8; NR]	1,32 [0,95; 1,82] ^d	0,0489
Z dostosowaniem do <i>cross-over</i>* (test Wilcoxon)						
16,7 vs 17,4	171	NR [NR; NR]	172	NR [NR; NR]	1,67 [0,70; 3,70] ^b	bd
46 vs 46**	171	bd	172	bd	2,86 [1,35; 10,00]^e	bd
Z dostosowaniem do <i>cross-over</i>* (test Log-rank)						
16,7 vs 17,4	171	NR [NR; NR]	172	NR [NR; NR]	1,49 [0,68; 3,57] ^c	bd

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
46 vs 46**	171	bd	172	bd	2,86 [1,39; 12,50]^f	bd

*120/171 (70%) pacjentów z grupy PMX + P otrzymało następnie CRZ, 21/172 (12%) pacjentów z grupy CRZ otrzymało następnie PMX + P

**Dane z publikacji Mok 2017.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,82 [0,54; 1,26], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,60 [0,27; 1,42], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

c) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,67 [0,28; 1,48], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

d) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,76 [0,55; 1,05], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

e) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,35 [0,10; 0,74], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

f) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,35 [0,08; 0,72], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

Tabela 64.

Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PMX + P vs CRZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]		
46 vs 46	80/171 (47%)	71/172 (41%)	1,13 [0,89; 1,44]	0,06 [-0,05; 0,16]		

Dane z publikacji Mok 2017.

Tabela 65.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania PMX + P vs CRZ

Czas od randomizacji	PMX + P		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	171	79% [71; 84]	172	84% [77; 89]
18 mies.*	171	67% [58; 75]	172	69% [60; 76]

*Dane z publikacji Solomon 2016.

Tabela 66.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*))

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)						
16,7 vs 17,4	131	NR [NR; NR]	132	NR [NR; NR]	1,02 [0,63; 1,63] ^a	0,945
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)						
16,7 vs 17,4	40	NR [NR; NR]	39	NR [NR; NR]	1,52 [0,66; 3,45] ^b	0,321

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Dane z publikacji Solomon 2016.

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,98 [0,61; 1,59], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,66 [0,29; 1,51], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

E.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 67.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	77/171 (45%)	127/172 (74%)	0,61 [0,51; 0,74]	NNH = 3 [2; 5]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) ^a	140/171 (82%)	156/172 (91%)	0,90 [0,83; 0,98]	NNH = 11 [6; 62]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) w 12 tyg. od randomizacji*	117/171 (68%)	135/172 (78%)	0,87 [0,77; 0,99]	NNH = 9 [5; 128]
Całkowita odpowiedź (CR)	2/171 (1%)	3/172 (2%)	0,67 [0,11; 3,96]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	75/171 (44%)	125/172 (73%)	0,60 [0,50; 0,73]	NNH = 3 [2; 5]
Stabilna choroba (SDi) ^b	63/171 (37%)	29/172 (17%)	2,19 [1,49; 3,21]	NNT = 5 [4; 10]
Progresja choroby	21/171 (12%)	8/172 (5%)	2,64 [1,20; 5,80]	NNH = 13 [7; 55]
Nieoceniono ^c	10/171 (6%)	7/172 (4%)	1,44 [0,56; 3,69]	0,02 [-0,03; 0,06]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4

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

* Na podstawie danych z raportu clinicaltrials.gov

a) Obliczenia własne na podstawie dostępnych wyników ORR i SDi.

b) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

c) Podano informację o braku możliwości dokonania oceny u 4 pacjentów w każdej z grup z powodu wczesnego zgonu.

Tabela 68.
Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	PMX + P		CRZ	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
16,7 vs 17,4	TTR	171	2,8 mies. (1,2–8,5)	172	1,4 mies. (0,6–9,5)
	DOR	171	5,3 mies. [4,1; 5,8]*	172	11,3 mies. [8,1; 13,8]*

* Podano 95%CI.

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*)

Tabela 69.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*))

Punkt końcowy	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	66/131 (50%)	98/132 (74%)	0,68 [0,56; 0,83]	4 [2; 8]
Całkowita odpowiedź (CR)	bd	bd	ND	ND
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11/40 (28%)	30/39 (77%)	0,36 [0,21; 0,61]	2 [1; 3]
Całkowita odpowiedź (CR)	bd	bd	ND	ND

Okres obserwacji: mediana [mies.]: PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4. Dane z publikacji Solomon 2016.

Tabela 70.

Wskaźnik kontroli choroby (DCR) w odniesieniu do przerzutów wewnątrzczaszkowych dla porównania PMX + P vs CRZ (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*))

Czas od randomizacji	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNH [95% CI]
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
12 tyg.	bd	bd	ND	ND
24 tyg.	bd	bd	ND	ND
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
12 tyg.	18/40 (45%)	33/39 (85%)	0,53 [0,37; 0,77]	2 [1; 4]
24 tyg.	10/40 (25%)	22/39 (56%)	0,44 [0,24; 0,81]	3 [1; 9]

DCR – wskaźnik kontroli choroby (ca kowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby; ang. *disease control rate*); ND – nie dotyczy

Dane z publikacji Solomon 2016.

E.2.4. Ekspozycja na leczenie

Tabela 71.

Ekspozycja na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ

Punkt końcowy	PMX + P			CRZ		
	N	Mediana (zakres)	SD	N	Mediana (zakres)	SD
Ekspozycja na leczenie [mies.]	171	4,1 mies. (0,7–6,2)	bd	172	10,9 mies. (0,4–34,3)	bd
Rozpoczęte cykle leczenia	171	6 (1–6)	bd	172	16 (1–50)	bd

Okres obserwacji: mediana [mies.]: PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4.

E.2.5. Zaprzeszczenie terapii

Tabela 72.

Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania PMX + P vs CRZ

Kontynuowanie terapii	PMX + P	CRZ
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	2/171 (1%) ^a	1/172 (1%) ^b
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	169/171 (99%)	171/172 (99%)
Pacjenci utraceni z badania (<i>off study</i>) w momencie <i>cut-off</i>	54/171 (32%)	52/172 (30%)
Pacjenci pozostający w badaniu (<i>in follow-up</i>) w momencie <i>cut-off</i>	115/171 (68%)	119/172 (70%)
Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i>	62/171 (36%) ^c	79/172 (46%)
Przejście pacjentów z PMX + P do CRZ po progresji choroby (<i>cross-over</i>)	109/171 (64%)	ND
Otrzymanie CRZ po PMX + P	120/171 (70%)	ND
Otrzymanie PMX + P po CRZ	ND	21/172 (12%)

Okres obserwacji: mediana [mies.]: PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4.

a) Jeden pacjent nie otrzymał zaplanowanego leczenia z powodu niskiego klirensu kreatyniny, drugi pacjent nie otrzymał zaplanowanego leczenia z powodu wystąpienia wartości odstępu QTc >450 msek podczas hospitalizacji spowodowanej bólem (przed podaniem pierwszej dawki leku).

b) Brak potwierdzenia ALK+ przez centralne laboratorium diagnostyczne.

c) Kontynuacja leczenia w ramach *cross-over* do CRZ.

Tabela 73.
Zaprzestanie terapii dla porównania między PMX + P vs CRZ

Przyczyna zaprzestania terapii	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	61/171 (36%)	92/172 (53%)	0,67 [0,52; 0,85]	NNT = 6 [4; 14]
Progresja choroby*	25/171 (15%)	52/172 (30%)	0,48 [0,32; 0,74]	NNT = 7 [5; 15]
Zdarzenia niepożądane	16/171 (9%)	12/172 (7%)	1,34 [0,65; 2,75]	0,02 [-0,03; 0,08]
Zgon	4/171 (2%)	6/172 (3%)	0,67 [0,19; 2,33]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	6/171 (4%)	12/172 (7%)	0,50 [0,19; 1,31]	-0,03 [-0,08; 0,01]
Wycofanie zgody przez pacjenta	3/171 (2%)	9/172 (5%)	0,34 [0,09; 1,22]	-0,03 [-0,07; 0,004]
Inna przyczyna	7/171 (4%)	1/172 (1%)	7,04 [0,88; 56,62]	NNH = 28 [14; 300]

*Progresja lub nawrót choroby.

Tabela 74.
Zaprzestanie terapii wśród pacjentów z grupy PMX + P po progresji, którzy przeszli cross-over do grupy CRZ

Przyczyna zaprzestania terapii	n/N (%)
Ogółem	47/109 (43%)
Progresja choroby*	24/109 (22%)
Zdarzenia niepożądane	9/109 (8%)
Zgon	5/109 (5%)
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	6/109 (6%)
Wycofanie zgody przez pacjenta	3/109 (3%)

*Progresja lub nawrót choroby.

E.2.6. Zdarzenia niepożądane

Tabela 75.
Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PMX + P vs CRZ

Punkt końcowy	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE ogółem ^a	164/169 (97%)	169/171 (99%)	0,98 [0,95; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,01]
AE 3–4. stopnia	bd	bd	ND	ND
SAE ogółem	47/169 (28%)	58/171 (34%)	0,82 [0,60; 1,13]	-0,06 [-0,16; 0,04]
AE prowadzące do zgonu	4/169 (2%)	20/171 (12%)	0,20 [0,07; 0,58]	NNT = 11 [7; 26]
Zgon uznany za związany z leczeniem	1/169 (1%) ^b	0/171 (0%)	3,04 [0,12; 73,99]	0,01 [-0,01; 0,02]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	24/169 (14%) ^c	21/171 (12%)	1,16 [0,67; 2,00]	0,02 [-0,05; 0,09]
AE prowadzące do zaprzestania terapii, uznane za związane z leczeniem przez badacza	14/169 (8%)	9/171 (5%)	1,57 [0,70; 3,54]	0,03 [-0,02; 0,08]
AE prowadzące do redukcji dawki leku	bd	bd	ND	ND
AE prowadzące do przerwania terapii	bd	bd	ND	ND

Okres obserwacji: mediana [mies.]: PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4.

a) Dane pochodzą z raportu clinicaltrials.gov.

b) Ogólne zapalenie płuc (*pneumonitis*) związane z leczeniem CRZ skutkujące zgonem u pacjenta po przejściu do grupy CRZ (*cross-over*).

c) Zdarzenia raportowane przed przejściem pacjentów (*cross-over*) do grupy CRZ.

Tabela 76.
Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów danych grup^a dla porównania PMX + P^b i CRZ

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PMX + P ^b , n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PMX + P ^b , n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Częściej w grupie CRZ (różnica $\geq 5\%$ pomiędzy grupami)								
Dolegliwości narządu wzroku	16/169 (9%)	122/171 (71%)	0,13 [0,08; 0,21]	NNT = 2 [2; 2]	0/169 (0%)	1/171 (1%)	0,34 [0,01; 8,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Biegunka	22/169 (13%)	105/171 (61%)	0,21 [0,14; 0,32]	NNT = 3 [2; 3]	1/169 (1%)	4/171 (2%)	0,25 [0,03; 2,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Obrzęk	21/169 (12%)	83/171 (49%)	0,26 [0,17; 0,39]	NNT = 3 [3; 4]	1/169 (1%)	1/171 (1%)	1,01 [0,06; 16,05]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Wymioty	60/169 (36%)	78/171 (46%)	0,78 [0,60; 1,01]	-0,10 [-0,20; 0,003]	5/169 (3%)	3/171 (2%)	1,69 [0,41; 6,95]	0,01 [-0,02; 0,04]
Zaparcia	51/169 (30%)	74/171 (43%)	0,70 [0,52; 0,93]	NNT = 8 [5; 34]	0/169 (0%)	3/171 (2%)	0,14 [0,01; 2,78]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Zwiększenie stężenia aminotransferaz	22/169 (13%)	61/171 (36%)	0,36 [0,24; 0,57]	NNT = 5 [4; 8]	4/169 (2%)	24/171 (14%)	0,17 [0,06; 0,48]	NNT = 9 [6; 17]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	21/169 (12%)	55/171 (32%)	0,39 [0,24; 0,61]	NNT = 6 [4; 9]	1/169 (1%)	0/171 (0%)	3,04 [0,12; 73,99]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ból brzucha	20/169 (12%)	45/171 (26%)	0,45 [0,28; 0,73]	NNT = 7 [5; 16]	0/169 (0%)	0/171 (0%)	ND	ND
Zaburzenie odczuwania smaku	9/169 (5%)	45/171 (26%)	0,20 [0,10; 0,40]	NNT = 5 [4; 8]	0/169 (0%)	0/171 (0%)	ND	ND
Ból głowy	25/169 (15%)	37/171 (22%)	0,68 [0,43; 1,08]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0/169 (0%)	2/171 (1%)	0,20 [0,01; 4,18]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Gorączka	18/169 (11%)	32/171 (19%)	0,57 [0,33; 0,97]	NNT = 13 [7; 169]	1/169 (1%)	0/171 (0%)	3,04 [0,12; 73,99]	0,01 [-0,01; 0,02]
Nieukładowe zawroty głowy	17/169 (10%)	31/171 (18%)	0,55 [0,32; 0,96]	NNT = 13 [7; 138]	2/169 (1%)	0/171 (0%)	5,06 [0,24; 104,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ból kończyn	12/169 (7%)	27/171 (16%)	0,45 [0,24; 0,86]	NNT = 12 [7; 51]	0/169 (0%)	0/171 (0%)	ND	ND
Częściej w grupie PMX + P (różnica $\geq 5\%$ pomiędzy grupami)								
Zmęczenie	65/169 (38%)	49/171 (29%)	1,34 [0,99; 1,82]	0,10 [-0,002; 0,20]	4/169 (2%)	5/171 (3%)	0,81 [0,22; 2,96]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Neutropenia	51/169 (30%)	36/171 (21%)	1,43 [0,99; 2,08]	0,09 [-0,001; 0,18]	26/169 (15%)	19/171 (11%)	1,38 [0,80; 2,40]	0,04 [-0,03; 0,11]

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PMX + P ^b , n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PMX + P ^b , n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zapalenie jamy ustnej	34/169 (20%)	24/171 (14%)	1,43 [0,89; 2,31]	0,06 [-0,02; 0,14]	2/169 (1%)	1/171 (1%)	2,02 [0,19; 22,11]	0,01 [-0,01; 0,03]
Astenia	41/169 (24%)	22/171 (13%)	1,89 [1,18; 3,02]	NNH = 8 [5; 31]	2/169 (1%)	0/171 (0%)	5,06 [0,24; 104,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
Niedokrwistość	54/169 (32%)	15/171 (9%)	3,64 [2,14; 6,20]	NNH = 4 [3; 6]	15/169 (9%)	0/171 (0%)	31,36 [1,89; 520,01]	NNH = 11 [7; 22]
Leukopenia	26/169 (15%)	12/171 (7%)	2,19 [1,14; 4,20]	NNH = 11 [6; 58]	9/169 (5%)	3/171 (2%)	3,04 [0,84; 11,02]	0,04 [-0,003; 0,07]
Trombocytopenia	31/169 (18%)	2/171 (1%)	15,68 [3,81; 64,50]	NNH = 5 [4; 8]	11/169 (7%)	0/171 (0%)	23,27 [1,38; 391,77]	NNH = 15 [9; 37]
Podobna częstość w obu grupach								
Nudności	99/169 (59%)	95/171 (56%)	1,05 [0,88; 1,27]	0,03 [-0,07; 0,14]	3/169 (2%)	2/171 (1%)	1,52 [0,26; 8,97]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zmniejszony apetyt	57/169 (34%)	51/171 (30%)	1,13 [0,83; 1,55]	0,04 [-0,06; 0,14]	1/169 (1%)	4/171 (2%)	0,25 [0,03; 2,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Kaszel	33/169 (20%)	39/171 (23%)	0,86 [0,57; 1,29]	-0,03 [-0,12; 0,05]	0/169 (0%)	0/171 (0%)	ND	ND
Neuropatia	38/169 (22%)	35/171 (20%)	1,10 [0,73; 1,65]	0,02 [-0,07; 0,11]	0/169 (0%)	2/171 (1%)	0,20 [0,01; 4,18]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Duszność	26/169 (15%)	30/171 (18%)	0,88 [0,54; 1,42]	-0,02 [-0,10; 0,06]	4/169 (2%)	5/171 (3%)	0,81 [0,22; 2,96]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Gorączka neutropeniczna	2/169 (1%)	0/171 (0%)	5,06 [0,24; 104,59]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	bd	ND	ND
Śródmiąższowa choroba płuc	bd	2/171 (1%) ^c	ND	ND	bd	bd	ND	ND

Okres obserwacji: mediana [mies.]: PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4.

a) Z wyjątkiem gorączki neutropenicznej oraz śródmiąższowej choroby płuc raportowanej u <15% pacjentów.

b) Raportowano jedynie zdarzenia przed przejściem pacjentów (cross-over) do grupy CRZ (mediany okresu leczenia: 4,1 mies. vs 10,9 mies.)

c) AE prowadzące do zaprzestania terapii.

Tabela 77.
Zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów danych grup dla porównania PMX + P^a vs CRZ*

Punkt końcowy	PMX + P ^a	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie	0/169 (0%)	4/171 (2%)	0,11 [0,01; 2,07]	-0,02 [-0,05; 0,002]
Hiponatremia	4/169 (2%)	1/171 (1%)	4,05 [0,46; 35,84]	0,02 [-0,01; 0,04]
Zatorowość płucna	11/169 (7%)	11/171 (6%)	1,01 [0,45; 2,27]	0,001 [-0,05; 0,05]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	2/169 (1%)	4/171 (2%)	0,51 [0,09; 2,73]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Hipofosfatemia	2/169 (1%)	4/171 (2%)	0,51 [0,09; 2,73]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Hipokaliemia	4/169 (2%)	3/171 (2%)	1,35 [0,31; 5,94]	0,01 [-0,02; 0,04]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4.

*W zestawieniu pominięto AE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów danych grup dla porównania PMX + P vs CRZ, które zostały uwzględnione powyżej (Tabela 76).

a) Raportowano jedynie zdarzenia przed przejściem pacjentów (*cross-over*) do grupy CRZ (mediany okresu leczenia PMX + P vs CRZ: 4,1 mies. vs 10,9 mies.).

Tabela 78.
Zdarzenia niepożądane 5. stopnia dla porównania PMX + P^a vs CRZ

Punkt końcowy	PMX + P ^a	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]
Progresja choroby	1/169 (1%)	16/171 (9%) ^b	0,06 [0,01; 0,47]	NNT = 12 [8; 24]
Wstrząs septyczny	0/169 (0%)	2/171 (1%)	0,20 [0,01; 4,18]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Ostra niewydolność oddechowa	0/169 (0%)	1/171 (1%)	0,34 [0,01; 8,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Kwasica ketonowa	0/169 (0%)	1/171 (1%)	0,34 [0,01; 8,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Zatrzymanie krążenia	1/169 (1%)	0/171 (0%)	3,04 [0,12; 73,99]	0,01 [-0,01; 0,02]
Samobójstwo	1/169 (1%)	0/171 (0%)	3,04 [0,12; 73,99]	0,01 [-0,01; 0,02]
Krwioplucie	1/169 (1%)	0/171 (0%)	3,04 [0,12; 73,99]	0,01 [-0,01; 0,02]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4.

a) Raportowano jedynie zdarzenia przed przejściem pacjentów (*cross-over*) do grupy CRZ. (mediany okresu leczenia PMX + P vs CRZ: 4,1 mies. vs 10,9 mies.). Po *cross-over* 1 pacjent z grupy PMX + P zmarł z powodu ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*) uznanego za związane z leczeniem.

b) U 2 pacjentów doszło do progresji (AE 5. stopnia) po >28 dniach od ostatniej dawki CRZ.

E.2.7. Analiza w podgrupach

Tabela 79.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX + P vs CRZ – analiza w podgrupach

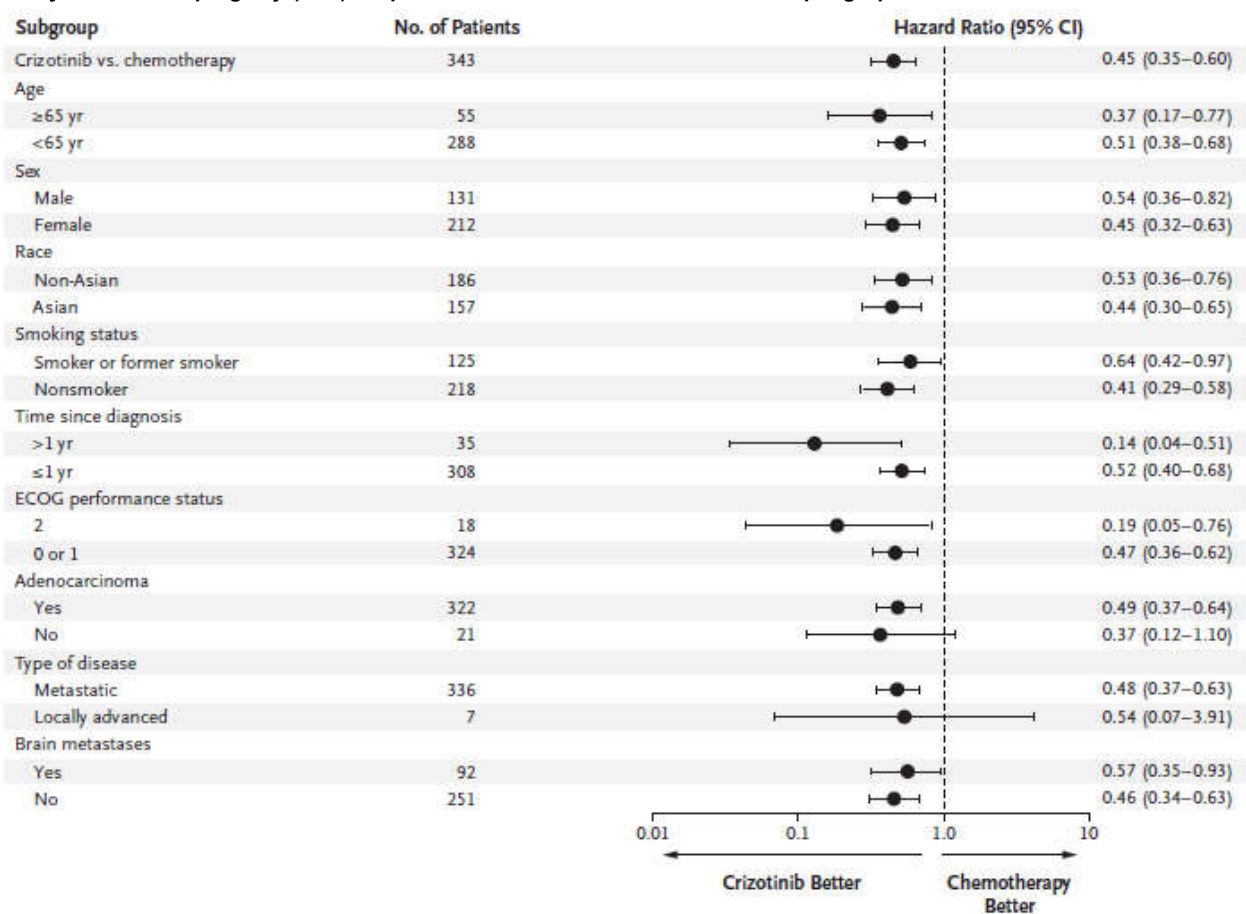
Podgrupa	N	PMX + P vs CRZ* HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	343	2,22 [1,67; 2,86]	x
Wiek	<65 lat	2,70 [1,30; 5,88]	0,451
	≥ 65 lat	1,96 [1,47; 2,63]	
Płeć	Mężczyźni	1,85 [1,22; 2,78]	0,502
	Kobiety	2,22 [1,59; 3,13]	
Rasa	Nieazjatycka	1,89 [1,32; 2,78]	0,509

Podgrupa	N	PMX + P vs CRZ* HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Azjatycka	157	2,27 [1,54; 3,33]	
Palenie papierosów	Obecnie lub w przeszłości	1,56 [1,03; 2,38]	0,109
	Nigdy	2,44 [1,72; 3,45]	
Czas od diagnozy choroby	>1 rok	7,14 [1,96; 25,00]	0,044
	≤1 rok	1,92 [1,47; 2,50]	
Stan sprawności wg ECOG	2	5,26 [1,32; 20,00]	0,193
	0 lub 1	2,13 [1,61; 2,78]	
Typ histologiczny gruczolakorak	TAK	2,04 [1,56; 2,70]	0,636
	NIE	2,70 [0,91; 8,33]	
Stan zaawansowania nowotworu	Przerzutowy	2,08 [1,59; 2,70]	0,911
	Lokalnie zaawansowany	1,85 [0,26; 14,29]	
Przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline)	TAK	1,75 [1,08; 2,86]	0,465
	NIE	2,17 [1,59; 2,94]	

* Wartości HR raportowane przez autorów publikacji dotyczyły porównania CRZ vs PMX + P, obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

Rysunek 4.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania CRZ vs PMX + P – analiza w podgrupach



E.2.8. Jakość życia

E.2.8.1 Czas do pogorszenia objawów

Tabela 80.

Czas do pogorszenia stanu zdrowia mierzonego przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 złożonego z oceny odczuwania bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz duszności dla porównania PMX + P vs CRZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
16,7 vs 17,4	163	0,5 mies. [0,4; 0,7]*	166	2,1 mies. [0,8; 4,2]*	1,69 [1,30; 2,22] ^a	<0,001

*Dane z raportu do badania PROFILE1014 (NCT01154140) dostępnego na stronie clinicaltrials.gov.

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,59 [0,45; 0,77], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

E.2.8.2 Zmiana jakości życia

Tabela 81.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania PMX + P vs CRZ

Parametr	Średnia zmiana wartości [95% CI] względem <i>baseline</i> *		PMX + P vs CRZ	
	PMX + P, N = 163	CRZ, N = 166	MD [95% CI] ^a	Wartość p ^b
Globalna ocena stanu zdrowia	-7,85 [-10,15; -5,55]	5,98 [3,92; 8,05]	-13,83 [-16,92; -10,74]	<0,001
Funkcjonowanie fizyczne	-4,47 [-6,59; -2,34]	5,94 [3,94; 7,93]	-10,41 [-13,32; -7,50]	<0,001
Funkcjonowanie społeczne	-4,39 [-7,37; -1,40]	4,38 [1,60; 7,15]	-8,77 [-12,85; -4,69]	<0,001
Funkcjonowanie w rolach życiowych	-10,74 [-13,87; -7,61]	4,81 [1,92; 7,71]	-15,55 [-19,81; -11,29]	<0,001
Funkcjonowanie poznawcze	-2,17 [-4,21; -0,13]	1,18 [-0,66; 3,03]	-3,35 [-6,10; -0,60]	<0,05
Funkcjonowanie emocjonalne	1,23 [-0,95; 3,40]	8,74 [6,77; 10,72]	-7,51 [-10,45; -4,57]	<0,001

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*)

*Dane z raportu do badania PROFILE1014 (NCT01154140) dostępnego na stronie clinicaltrials.gov. Pomiar od 1. dnia 1. cyklu leczenia do zakończenia leczenia, wycofania zgody lub do przejścia *cross-over*. Wartości powyżej 0 (*baseline*) oznaczają poprawę jakości życia. Im wyższy wynik dodatni tym większa poprawa. Zmiana względem *baseline* wynosząca ≥ 10 uznawana była za klinicznie istotną.

a) Obliczenia własne.

b) Wartości p odczytane z wykresu.

Tabela 82.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skale objawowe) dla porównania PMX + P vs CRZ

Parametr	Średnia zmiana wartości względem <i>baseline</i> * [95% CI]		PMX + P vs CRZ	
	PMX + P, N = 163	CRZ, N = 166	MD [95% CI] ^a	Wartość p ^b
Utrata apetytu	8,01 [4,63; 11,38]	-5,49 [-8,52; -2,47]	13,50 [8,97; 18,03]	<0,001
Zaparcia	10,92 [7,50; 14,34]	6,49 [3,46; 9,51]	4,43 [-0,14; 9,00]	NS
Biegunka	0,47 [-2,20; 3,13]	12,96 [10,67; 15,24]	-12,49 [-16,00; -8,98]	<0,001
Duszność	-1,44 [-4,21; 1,33]	-14,90 [-17,40; -12,40]	13,46 [9,73; 17,19]	<0,001
Zmęczenie	7,65 [5,05; 10,25]	-7,35 [-9,72; -4,98]	15,00 [11,48; 18,52]	<0,001
Bezsenna	-0,27 [-3,38; 2,84]	-10,31 [-13,10; -7,52]	10,04 [5,86; 14,22]	<0,001

Parametr	Średnia zmiana wartości względem <i>baseline</i> * [95% CI]		PMX + P vs CRZ	
	PMX + P, N = 163	CRZ, N = 166	MD [95% CI] ^a	Wartość p ^b
Nudności i wymioty	7,22 [4,66; 9,78]	3,77 [1,54; 6,01]	3,45 [0,05; 6,85]	<0,05
Ból	-1,17 [-3,66; 1,31]	-11,10 [-13,27; -8,92]	9,93 [6,63; 13,23]	<0,001
Problemy finansowe	0,22 [-2,54; 2,98]	-0,60 [-3,13; 1,93]	0,82 [-2,92; 4,56]	NS*

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*); NS – wartość nieistotna statystycznie

*Dane z raportu do badania PROFILE1014 (NCT01154140) dostępnego na stronie clinical.trials.gov. Pomiar od 1. dnia 1. cyklu leczenia do zakończenia leczenia, wycofania zgody lub do przejścia *cross-over* Wartości poniżej 0 (*baseline*) oznaczają poprawę jakości życia. Im wyższy wynik ujemny tym większa redukcja objawów. Zmiana względem *baseline* wynosząca ≥ 10 uznawana była za klinicznie istotną.

a) Obliczenia własne.

b) Wartości p odczytane z wykresu.

Tabela 83.

Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (skale objawowe) dla porównania PMX + P vs CRZ

Parametr	Średnia zmiana wartości względem <i>baseline</i> *		PMX + P vs CRZ	
	PMX + P, N = 163	CRZ, N = 166	MD [95% CI] ^a	Wartość p
Łysienie	0,33 [-2,40; 3,06]	-4,49 [-6,99; -1,99]	4,82 [1,12; 8,52]	<0,05
Kaszel	-8,09 [-10,83; -5,35]	-16,48 [-18,92; -14,05]	8,39 [4,72; 12,06]	<0,001
Zaburzenia połykania	0,10 [-1,76; 1,95]	0,76 [-0,82; 2,35]	-0,66 [-3,10; 1,78]	NS
Duszność	-0,19 [-2,36; 1,97]	-9,20 [-11,20; -7,20]	9,01 [6,06; 11,96]	<0,001
Krwiooplucie	-2,34 [-3,05; -1,62]	-3,22 [-3,83; -2,61]	0,88 [-0,06; 1,82]	NS
Ból ręki lub ramienia	-4,12 [-6,51; -1,74]	-10,17 [-12,26; -8,08]	6,05 [2,88; 9,22]	<0,001
Ból w klatce piersiowej	-0,05 [-2,48; 2,38]	-8,14 [-10,31; -5,98]	8,09 [4,84; 11,34]	<0,001
Ból w innych częściach ciała	-1,30 [-3,97; 1,36]	-8,08 [-10,28; -5,87]	6,78 [3,32; 10,24]	<0,001
Neuropatia obwodowa	-0,17 [-2,60; 2,25]	3,18 [1,04; 5,31]	-3,35 [-6,58; -0,12]	<0,05
Owzroddzenie jamy ustnej	4,40 [2,27; 6,53]	2,25 [0,36; 4,13]	2,15 [-0,69; 4,99]	NS

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*); NS – wartość nieistotna statystycznie

*Dane z raportu do badania PROFILE1014 (NCT01154140) dostępnego na stronie clinical.trials.gov. Pomiar od 1. dnia 1. cyklu leczenia do zakończenia leczenia, wycofania zgody lub do przejścia *cross-over* Wartości poniżej 0 (*baseline*) oznaczają polepszenie. Im wyższy wynik ujemny tym większa redukcja objawów. Zmiana względem *baseline* wynosząca ≥ 10 uznawana była za klinicznie istotną.

a) Obliczenia własne.

b) Wartość p odczytane z wykresu.

Tabela 84.

Odsetek pacjentów, u których doszło do polepszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13 dla porównania PMX + P vs CRZ

Domena	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ		Wartość p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	
Ogólny stan zdrowia					
Globalna ocena stanu zdrowia	32/163 (20%)	60/166 (36%)	0,54 [0,37; 0,79]	6 [3; 14]	<0,05
Domeny funkcjonalne					
Funkcjonowanie fizyczne	25/163 (15%)	52/166 (31%)	0,49 [0,32; 0,75]	6 [4; 14]	<0,05
Funkcjonowanie poznawcze	bd	bd	bd	bd	NS
Domeny objawowe					

Domena	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ		Wartość p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	
Zmęczenie	46/163 (28%)	70/166 (42%)	0,67 [0,49; 0,91]	7 [4; 26]	<0,05
Kaszel	72/163 (44%)	96/166 (58%)	0,76 [0,62; 0,95]	7 [4; 33]	<0,05
Duszność	38/163 (23%)	66/166 (40%)	0,59 [0,42; 0,82]	6 [3; 15]	<0,05
Zaparcia	bd	bd	bd	bd	NS
Zaburzenia połykania	bd	bd	bd	bd	NS

NS – wartość nieistotna statystycznie
Dane z publikacji Blackhall 2014.

Tabela 85.

Odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 dla porównania PMX + P vs CRZ.

Domena	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ		Wartość p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	
Domeny objawowe					
Biegunka	31/163 (19%)	73/166 (44%)	0,43 [0,30; 0,62]	NNT = 5 [3; 7]	<0,05
Łysienie	56/163 (34%)	24/166 (15%)	2,38 [1,55; 3,64]	NNH = 5 [3; 9]	<0,05
Owrzodzenie jamy ustnej	42/163 (26%)	22/166 (13%)	1,94 [1,22; 3,11]	NNH = 7 [4; 24]	<0,05

Dane z publikacji Blackhall 2014.

ANEKS F. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Publikacje dla badania PROFILE1029

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Lu 2016a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[52]
2.	Lu 2016b	Doniesienie konferencyjne (poster)	[53]
3.	Lu 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[54]
4.	Zhou 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[55]
5.	NCT01639001	Raport z clinicaltrials.gov	[70]

F.1. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania PROFILE1029

PROFILE 1029

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy (badanie w toku)

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CRZ z PMX + P (tj. PMX skojarzonego z CIS lub CRB) u wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim niepłaskonabłonkowym NDRP pochodzących ze wschodniej Azji

W ramach badania przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią.

Dane zbierano do dnia 30 czerwca 2015 roku (*cut-off*).

Brak danych o medianie okresu obserwacji (mediana leczenia w grupie CRZ wynosiła 15,6 mies., a w grupie PMX + P 4,2 mies.)

Kryteria włączenia

1) Wiek: 18–70 lat; 2) Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowany (nie podatny na leczenie miejscowe), nawrotowy i przerzutowy niepłaskonabłonkowy rak płuca; 3) Występowanie rearanżacji/translokacji genu ALK; 4) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1); 5) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 6) Prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek i układu krwiotwórczego; 7) Brak wcześniej przyjmowanego leczenia systemowego miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Pacjentów z przerzutami do mózgu włączano tylko jeśli byli leczeni oraz neurologicznie stabilni przynajmniej od 2 tygodni i nie przyjmowali żadnych leków wymienionych w kryteriach wykluczenia do badania; 8) Dowód osobistego podpisania zgody na udział w badaniu, chęć i możliwość uczestnictwa w wizytach, planach leczenia, testach laboratoryjnych i innych procedurach

Kryteria wykluczenia

1) Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym; 2) Wcześniej stosowana terapia ukierunkowana na rearanżację/translokację genu ALK; 3) Wystąpienie w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania: zawału mięśnia sercowego, poważnej/niestabilnej dławicy piersiowej; pomostowania tętnic wieńcowych lub obwodowych, zastoinowej niewydolności serca lub udaru mózgu, w tym przemijającego ataku niedokrwinnego (dozwolone leczenie antykoagulantami); 4) Trwająca arytmia serca w stopniu ≥ 2 wg NCI CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków jakiegokolwiek stopnia; skorygowany odstęp QTc > 470 msec; 5) Cięża lub karmienie piersią; 6) Przyjmowanie inhibitorów, induktorów lub substratów CYP3A; 7) Zakażenie wirusem HIV; 8) Wystąpienie w przeszłości rozsianego, rozpowszechnionego/obustronnego lub aktualnie obecnego śródmiąższowego zwłóknienia płuc stopnia 3 lub 4 lub śródmiąższowej choroby płuc, w tym ogólnego zapalenia płuc, śródmiąższowego zapalenia płuc, zarostowego zapalenia oskrzelików, zwłóknienia płuc, ale brak popromiennego zapalenia płuc w przeszłości; 9) Inne poważne, ostre lub przewlekłe stany (w tym ostre stany przewodu pokarmowego np. biegunka, wrzody), zaburzenia psychiczne, końcowe stadium choroby nerek pacjentów hemodializowanych, zaburzenia w wynikach laboratoryjnych lub inne okoliczności, według opinii badacza lub/i sponsora mogące zaburzać prowadzone w ramach badania leczenie lub zwiększać nieprzewidziane ryzyko dla pacjenta

POPULACJA*	CRZ	PMX + P: PMX + CIS/CRB ^a
Liczebność grup	104	103
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	48 (24–67)	50 (23–69)
Płeć (% mężczyzn)	48%	42%
Rasa (%)	Biała	0%
	Azjatycka ^b	100%

PROFILE 1029			
Stan zaawansowania choroby (%)	IIB	13%	7%
	IV	88%	93%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	95%	95%
	2	5%	5%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruzołakorak	96%	98%
	Rak wielkomórkowy	0%	1%
	Mieszany z przewagą utkania gruczołowego	0%	0%
	Płaskonabłonkowy	0%	0%
	Nie różnicowany	0%	0%
	Inny ^c	4%	1%
Czas od diagnozy NDRP w miesiącach: mediana (zakres)		bd	bd
Palenie papierosów (%)	Obecnie	7%	9%
	W przeszłości	18%	21%
	Nigdy	75%	70%
Przerzuty do OUN ^d (%)	TAK	20%	31%
	NIE	80%	69%
Terapia przerzutów do OUN (%)	Operacja mózgu	bd	bd
	Radiochirurgia	bd	bd
	Radioterapia całego mózgu	bd	bd
	Radioterapia	bd	bd
	Inna	bd	bd
Przebyta radioterapia mózgu (%)	TAK	bd	bd
	NIE	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CRZ	PMX + P: PMX + CIS/CRB	
Dawkowanie	CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę w sposób ciągły w 3-tygodniowych cyklach	PMX + P: PMX w dawce 500 mg/m ² i.v. w skojarzeniu z CIS w dawce 75 mg/m ² lub w skojarzeniu z CRB (docelowa wartość AUC 5–6 mg/ml/min) podawany co 3 tygodnie, maksimum 6 cykli leczenia	
Okres leczenia	CRZ: Mediana leczenia (zakres): 15,6 mies. (1,1–28,7) ^e Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta. Możliwość kontynuowania leczenia pomimo wystąpienia progresji w przypadku decyzji lekarza oraz przekonania pacjenta o odnoszonych korzyściach klinicznych	PMX + P: Mediana leczenia (zakres): 4,2 mies. (0,7–5,5) ^e Leczenie kontynuowane do otrzymania maksimum 6 cykli lub do wcześniejszego wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta	

PROFILE 1029

Okres obserwacji	Brak informacji o medianie okresu obserwacji	
Kointerwencje	bd	
Cross-over	Po stwierdzeniu progresji (na podstawie niezależnej oceny radiologicznej) dopuszczalny cross-over pacjentów z grupy PMX + P do grupy CRZ Cross-over do grupy CRZ w wyniku progresji: 83/103 (81%) pacjentów leczonych PMX + P	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w niezależnej ocenie radiologicznej	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2)	
Ukrycie kodu randomizacji	bd	
Zaślepienie	Brak zaślepienia, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)	
Utrata z badania n (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRZ: 0/104 (0%) • PMX + P: 2/103 (2%) <p>Zaprzestanie udziału w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRZ: Ogółem 39/104 (38%), w tym 35/104 (34%) z powodu zgonu, 3/104 (3%) z powodu odmowy dalszego uczestnictwa w badaniu (w okresie obserwacji), 1/104 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji • PMX + P: Ogółem 41/101 (41%), w tym 35/101 (35%) z powodu zgonu, 6/101 (6%) z powodu odmowy dalszego uczestnictwa w badaniu (w okresie obserwacji) <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRZ: Ogółem bd, 19/104 (18%) z powodu AE • PMX + P: Ogółem bd, 4/101 (4%) z powodu AE 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niejasne
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niejasne
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Wysokie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niejasne
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niejasne
	ryzyko innych błędów	Niejasne
Sponsor badania	Pfizer	

PROFILE 1029

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), • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od momentu pojawienia się całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu progresji lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) • wskaźnik kontroli choroby (DCR, odsetek pacjentów uzyskujących CR, PR lub SD w 12.tyg. leczenia), • czas do odpowiedzi na leczenie guza (TTR, czas od randomizacji do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie guza), • czas do wystąpienia progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu stwierdzenia poprzez niezależną, zaślepioną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji) • czas do odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (czas od randomizacji do stwierdzenia poprzez niezależną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji nowotworu w obrębie czaszki tj. powstania nowych przerzutów w mózgu lub rozwoju już istniejących), • czas do odpowiedzi pozaczaszkowej (czas od randomizacji do stwierdzenia poprzez niezależną, zaślepioną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji nowotworu w poza obrębem czaszki tj. powstania nowych przerzutów w poza czaszką lub rozwoju już istniejących), • toksyczność terapii (AE, SAE, TAE), • jakość życia
---	--

Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – niezależna ocena radiologiczna wg kryteriów RECIST 1.1, • ogólna odpowiedź na leczenie i czas jej trwania – niezależna ocena radiologiczna wg kryteriów RECIST 1.1., • wskaźnik kontroli choroby – niezależna ocena radiologiczna wg kryteriów RECIST 1.1, • czas do odpowiedzi na leczenie guza, czas do wystąpienia progresji, czas do odpowiedzi wewnątrzczaszkowej oraz pozaczaszkowej – niezależna ocena radiologiczna, • zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE, wersja 4.0. • jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 , EORTC QLQ-LC13, EQ-5D, VSAQ-ALK
---	---

- a) Wśród chorych, którzy otrzymali zaplanowane leczenie, schemat PMX + CIS otrzymało 34/101 (34%) pacjentów, a schemat PMX + CRB otrzymało 67/101 (66%) pacjentów
- b) Do badania włączono jedynie pacjentów z rejonu Wschodniej Azji (z Chin, Hong Kongu, Malezji, Tajwanu oraz Tajlandii).
- c) Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy.
- d) Sprecyzowano, iż chodzi o przerzuty do mózgu.
- e) W publikacji Lu 2016b raportowano medianę w tygodniach dla CRZ 67,8 tyg. (5,0–124,9) oraz dla PMX + P 18,4 tyg. (3,0–24,1), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>

Tabela 86.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PROFILE1029 na podstawie *Cochrane Handbook*

Obszar ryzyka	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	Niejasne	Nie podano wystarczającej informacji o metodzie randomizacji (randomizacja ze stratyfikacją)
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	Nie podano informacji na temat ukrycia kodu alokacji
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Wysokie	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Punkty końcowe oceniane przez niezależną komisję
Kompletność danych	Niejasne	Nie podano informacji o zaprzestaniu terapii ogółem (przedstawiono jedynie dane o zaprzestaniu leczenia z powodu AE), a także o zmianie dawkowania leków lub przerwaniu leczenia
Selektywne raportowanie wyników	Niejasne	Brak dostępu do protokołu badania
Inne	Niejasne	Brak pełnotekstowej publikacji badania

F.2. Wyniki badania PROFILE1029

F.2.1. Progresja choroby

Tabela 87.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
bd*	103	6,8 mies. [5,7; 7,0] ^a	104	11,1 mies. [8,3; 12,6] ^a	2,50 [1,75; 3,45]	<0,0001

Dane z publikacji Lu 2016b, chyba że zaznaczono inaczej.

* Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

a) Przedziały ufności na podstawie danych z raportu clinicaltrials.gov

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,40 [0,29; 0,57], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

Tabela 88.

Czas do wystąpienia pogorszenia objawów choroby (TTD) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
TTD	98	0,3 mies. [0,3; 0,5]	103	2,8 mies. [1,4; 6,9]	2,33 [1,64; 3,23] ^a	<0,0001
TTP*	103	6,9 mies. [5,7; 7,10]	104	12 mies. [8,4; 15,4]	2,86 [2,04; 4,00] ^b	<0,0001

Dane z publikacji Lu 2017, chyba że zaznaczono inaczej. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies. TTD – czas do wystąpienia pogorszenia objawów choroby (ból w klatce piersiowej, duszność lub kaszel; ang. *time to deterioration*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)

* Na podstawie danych z raportu clinicaltrials.gov

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana w publikacji wynosiła 0,43 [0,31; 0,61], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana na stronie clinicaltrials.gov wynosiła 0,35 [0,25; 0,49], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

Tabela 89.

Czas do progresji (TTP) w OUN i poza OUN* dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
TTP w OUN	103	16,0 mies. [12,6; NR]	104	NR [20,8; NR]	1,49 [0,75; 2,94] ^a	0,1270
TTP poza OUN	103	7,0 mies. [6,0; 7,1]	104	18,0 mies. [12,3; 20,9]	3,57 [2,44; 5,26]^b	<0,0001

Dane z raportu clinicaltrials.gov. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

*Autorzy raportu zdefiniowali tą progresję jako progresję wewnątrzczaszkową oraz zewnątrzczaszkową.

a) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,67 [0,34; 1,34], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,28 [0,19; 0,41], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ.

F.2.2. Przeżycie całkowite

Tabela 90.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PMX + P vs CRZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PMX + P		CRZ		PMX + P vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
bd*	103	27,7 mies. [23,9; NR] ^a	104	28,5 mies. [26,4; NR] ^a	1,11 [0,69; 1,79] ^b	0,33

Dane z publikacji Lu 2016b, chyba że zaznaczono inaczej.

Analiza przeżycia nie została dostosowana do cross-over lub innych terapii stosowanych przez pacjentów podczas okresu obserwacji, które potencjalnie mogły wpływać na wyniki.

* Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Przedziały ufności na podstawie danych z raportu clinicaltrials.gov

b) Wartość HR dla porównania CRZ vs PMX + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,90 [0,56; 1,45], obliczenia własne dla porównania PMX + P vs CRZ

F.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 91.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	47/103 (46%)	91/104 (88%)	0,52 [0,42; 0,65]	NNH = 2 [1; 3]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) w 12 tyg. od randomizacji*	76/103 (74%)	86/104 (83%)	0,89 [0,77; 1,03]	-0,09 [-0,20; 0,02]
Całkowita odpowiedź (CR)	bd	bd	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	bd	ND	ND
Stabilna choroba (SDi)	bd	bd	bd	bd
Progresja choroby	bd	bd	ND	ND

Dane z publikacji Lu 2016b, chyba że zaznaczono inaczej. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

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

* Na podstawie danych z raportu clinicaltrials.gov

Tabela 92.
Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	PMX + P		CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
TTR*	47	2,78 mies. (1,31; 8,30) ^a	91	1,45 mies. (1,17; 5,73) ^a
DOR	47	4,16 mies. [3,84; 4,58] ^b	91	10,21 mies. [8,26; 13,80] ^b

Dane z publikacji Lu 2016b, chyba że zaznaczono inaczej. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); NR – not reached (nie osiągnięto)

* Na podstawie danych z raportu clinicaltrials.gov

a) Podano zakres. Raportowano medianę w tygodniach dla PMX + P 12,1 tyg. (5,7; 36,1) oraz dla CRZ 6,3 tyg. (5,1; 24,9), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>

b) W publikacji raportowano medianę w tygodniach dla PMX + P 18,1 tyg. [16,7; 19,9] oraz dla CRZ 44,4 tyg. [35,9; 60,0], obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>

F.2.4. Ekspozycja na leczenie

Tabela 93.
Ekspozycja na leczenie dla porównania PMX + P vs CRZ

Punkt końcowy	PMX + P			CRZ		
	N	Mediana (zakres)	SD	N	Mediana (zakres)	SD
Ekspozycja na leczenie [mies.]	101	4,2 mies. (0,7–5,5) ^a	bd	104	15,6 mies. (1,1–28,7) ^b	bd

Dane z publikacji Lu 2016b. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

a) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (18,4 tyg. (3,0–24,1)), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostekmiary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

b) W publikacji raportowano medianę w tygodniach (67,8 tyg. (5,0–124,9)), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostekmiary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

F.2.5. Zaprzestanie terapii

Tabela 94.
Pacjenci biorący udział w badaniu dla porównania PMX + P vs CRZ

Kontynuowanie terapii	PMX + P	CRZ
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	2/103 (2%)	0/104 (0%)
Pacjenci kontynuujący terapię*	60/103 (58%)	65/104 (63%)
Przejsie pacjentów z PMX + P do CRZ ^d (cross-over) po progresji choroby	83/103 (81%)	ND

Dane z publikacji Lu 2016b, chyba że zaznaczono inaczej. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

* Na podstawie danych z raportu clinicaltrials.gov

Tabela 95.
Zaprzestanie terapii dla porównania PMX + P vs CRZ*

Przyczyna zaprzestania terapii	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ogółem	bd	bd	ND	ND
Progresja choroby	bd	bd	ND	ND
Zdarzenia niepożądane	4/101 (4%)	19/104 (18%)	0,22 [0,08; 0,62]	7 [5; 17]
Zgon	bd	bd	ND	ND
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	bd	bd	ND	ND
Wycofanie zgody przez pacjenta	bd	bd	ND	ND
Inna przyczyna	bd	bd	ND	ND

Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

* W raporcie clinicaltrials.gov podano informację o utracie pacjentów z badania, niejasne czy pacjenci zostali utraceni po zakończeniu leczenia czy też zaprzestali terapii (grupa CRZ: ogółem 39/104 (38%), w tym 35/104 (34%) z powodu zgonu, 3/104 (3%) z powodu odmowy dalszego

uczestnictwa w badaniu (w okresie obserwacji), 1/104 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji; grupa PMX + P: ogółem 41/101 (41%), w tym 35/101 (35%) z powodu zgonu, 6/101 (6%) z powodu odmowy dalszego uczestnictwa w badaniu (w okresie obserwacji).

F.2.6. Zdarzenia niepożądane

Tabela 96.

Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania PMX + P vs CRZ

Punkt końcowy	PMX + P	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/ [95% CI]
AE ogółem*	100/101 (99%)	102/104 (98%)	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,04]
AE 3–4. stopnia*	52/101 (52%)	53/104 (51%)	1,01 [0,77; 1,32]	0,01 [-0,13; 0,14]
AE 5. stopnia	2/101 (2%)	17/104 (16%)	0,12 [0,03; 0,51]	NNT = 7 [5; 15]
SAE ogółem	13/101 (13%)	34/104 (33%)	0,39 [0,22; 0,70]	NNT = 6 [4; 12]
AE 3–4. stopnia uznane za związane z leczeniem*	40/101 (40%)	37/104 (36%)	1,11 [0,78; 1,59]	0,04 [-0,09; 0,17]
AE 5. stopnia uznane za związane z leczeniem	0/101 (0%)	2/104 (2%)	0,21 [0,01; 4,24]	-0,02 [-0,05; 0,01]
SAE uznane za związane z leczeniem*	3/101 (3%)	6/104 (6%)	0,51 [0,13; 2,00]	-0,03 [-0,08; 0,03]
Zgon*	35/103 (34%)	35/104 (34%)	1,01 [0,69; 1,48]	0,003 [-0,13; 0,13]

Dane z publikacji Lu 2016b, chyba że zaznaczono inaczej. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

* Na podstawie danych z raportu clinicaltrials.gov

Tabela 97.
Zdarzenia niepożądane raportowana u $\geq 15\%$ pacjentów dla porównania PMX + P vs CRZ

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	PMX + P ^a , n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PMX + P ^a , n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zwiększenie stężenia transaminaz	44/101 (44%)	72/104 (69%)	0,63 [0,49; 0,81]	NNT = 4 [3; 8]	4/101 (4%)	12/104 (12%)	0,34 [0,11; 1,03]	NNT = 14 [7; 282]
Biegunka	9/101 (9%)	61/104 (59%)	0,15 [0,08; 0,29]	NNT = 3 [2; 3]	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Dolegliwości narządu wzroku	5/101 (5%)	58/104 (56%)	0,09 [0,04; 0,21]	NNT = 2 [2; 3]	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Wymioty	45/101 (45%)	55/104 (53%)	0,84 [0,63; 1,12]	-0,08 [-0,22; 0,05]	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14/101 (14%)	31/104 (30%)	0,47 [0,26; 0,82]	NNT = 7 [4; 21]	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Obrzęk	7/101 (7%)	29/104 (28%)	0,25 [0,11; 0,54]	NNT = 5 [4; 10]	0/101 (0%)	1/104 (1%)	0,34 [0,01; 8,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ból głowy	9/101 (9%)	25/104 (24%)	0,37 [0,18; 0,75]	NNT = 7 [4; 20]	0/101 (0%)	1/104 (1%)	0,34 [0,01; 8,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Nieukładowe zawroty głowy	11/101 (11%)	24/104 (23%)	0,47 [0,24; 0,91]	NNT = 9 [5; 49]	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Ból brzucha	8/101 (8%)	20/104 (19%)	0,41 [0,19; 0,89]	NNT = 9 [5; 48]	0/101 (0%)	1/104 (1%)	0,34 [0,01; 8,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ból kończyn	6/101 (6%)	20/104 (19%)	0,31 [0,13; 0,74]	NNT = 8 [5; 23]	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Leukopenia	70/101 (69%)	43/104 (41%)	1,68 [1,29; 2,18]	NNH = 3 [2; 6]	10/101 (10%)	3/104 (3%)	3,43 [0,97; 12,11]	NNH = 14 [7; 276]
Neutropenia	66/101 (65%)	43/104 (41%)	1,58 [1,21; 2,07]	NNH = 4 [2; 9]	25/101 (25%)	17/104 (16%)	1,51 [0,87; 2,63]	0,08 [-0,03; 0,19]
Niedokrwistość	65/101 (64%)	22/104 (21%)	3,04 [2,04; 4,53]	NNH = 2 [1; 3]	13/101 (13%)	3/104 (3%)	4,46 [1,31; 15,19]	NNH = 10 [5; 36]
Zmniejszony apetyt	32/101 (32%)	25/104 (24%)	1,32 [0,84; 2,06]	0,08 [-0,05; 0,20]	1/101 (1%)	0/104 (0%)	3,09 [0,13; 74,93]	0,01 [-0,02; 0,04]
Trombocytopenia	32/101 (32%)	7/104 (7%)	4,71 [2,18; 10,17]	NNH = 4 [2; 6]	10/101 (10%)	2/104 (2%)	5,15 [1,16; 22,92]	NNH = 12 [6; 63]
Zmęczenie	17/101 (17%)	8/104 (8%)	2,19 [0,99; 4,84]	NNH = 10 [5; 444]	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Hiponatremia	16/101 (16%)	4/104 (4%)	4,12 [1,43; 11,90]	NNH = 8 [5; 25]	5/101 (5%)	1/104 (1%)	5,15 [0,61; 43,30]	0,04 [-0,01; 0,09]

Dane z publikacji Lu 2016b. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

a) Obejmuje jedynie AE występujące w grupie PMX + P przed momentem cross-over do grupy CRZ.

Tabela 98.
Zdarzenia niepożądane 5. stopnia dla porównania PMX + P vs CRZ

Punkt końcowy	PMX + P ^a	CRZ	PMX + P vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE 5. stopnia związane z leczeniem				
Progresja choroby	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Zatorowość płucna	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Zgon	0/101 (0%)	1/104 (1%)	0,34 [0,01; 8,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Krwioplucie	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Śródmiąższowa choroba płuc	0/101 (0%)	1/104 (1%)	0,34 [0,01; 8,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Wysięk opłucnowy	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
Odma płucna	0/101 (0%)	0/104 (0%)	ND	ND
AE 5. stopnia występujące z jakiegokolwiek przyczyny				
Progresja choroby	1/101 (1%)	11/104 (11%) ^b	0,09 [0,01; 0,71]	NNT = 11 [7; 30]
Zatorowość płucna	0/101 (0%)	2/104 (2%)	0,21 [0,01; 4,24]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zgon	1/101 (1%) ^b	1/104 (1%)	1,03 [0,07; 16,24]	0,0003 [-0,03; 0,03]
Krwioplucie	0/101 (0%)	1/104 (1%)	0,34 [0,01; 8,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Śródmiąższowa choroba płuc	1/101 (1%)	1/104 (1%) ^b	1,03 [0,07; 16,24]	0,0003 [-0,03; 0,03]
Wysięk opłucnowy	0/101 (0%)	1/104 (1%) ^c	0,34 [0,01; 8,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Odma płucna	0/101 (0%)	1/104 (1%) ^c	0,34 [0,01; 8,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]

Dane z publikacji Lu 2016b. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

a) Obejmuje jedynie AE występujące w grupie PMX + P przed momentem *cross-over* do grupy CRZ.

b) U 3 pacjentów wystąpiły AE 5. stopnia (1 progresja choroby, 1 zgon, 1 śródmiąższowa choroba płuc) poza raportowanym okresem 28 dni od podania ostatniej dawki badanego leku.

c) U 1 pacjenta wystąpiły 2 AE5. stopnia (wysięk opłucnowy oraz odma płucna).

F.2.7. Jakość życia

Tabela 99.
Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej PMX + P vs CRZ – komponenty skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 oraz EQ-5D

Parametr	Zmiana vs baseline [95% CI]		PMX + P vs CRZ	
	PMX + P, N = 98	CRZ, N = 103*	MD [95% CI] ^a	Wartość p
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30				
Globalna ocena stanu zdrowia	-2,36 [-5,00; 0,28]	5,09 [2,53; 7,64]	-7,72 [-11,36; -4,08]	<0,0001
Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13				
Duszność	-0,44 [-2,76; 1,89]	-9,08 [-11,34; -6,83]	8,64 [5,43; 11,85]	<0,0001
Kaszel	-10,27 [-13,07; -7,48]	-17,27 [-19,96; -14,58]	7,00 [3,16; 10,84]	0,0004
Krwioplucie	-3,05 [-4,22; -1,88]	-4,30 [-5,42; -3,18]	1,25 [-0,35; 2,85]	0,1284
Owrzodzenie jamy ustnej	3,91 [2,30; 5,53]	1,51 [-0,01; 3,03]	2,40 [0,20; 4,60]	0,0296
Zaburzenia połykania	1,05 [-0,90; 3,01]	0,54 [-1,34; 2,41]	0,51 [-2,17; 3,19]	0,7082
Neuropatia obwodowa	1,85 [-0,36; 4,06]	0,18 [-1,94; 2,30]	1,67 [-1,36; 4,70]	0,2848

Parametr	Zmiana vs baseline [95% CI]		PMX + P vs CRZ	
	PMX + P, N = 98	CRZ, N = 103*	MD [95% CI] ^a	Wartość p
Łysienie	2,77 [0,37; 5,18]	-2,08 [-4,41; 0,24]	4,85 [1,54; 8,16]	0,0039
Ból w klatce piersiowej	-4,13 [-6,68; -1,58]	-8,36 [-10,81; -5,90]	4,23 [0,72; 7,74]	0,0185
Ból ręki lub ramienia	-2,59 [-5,29; 0,11]	-6,83 [-9,43; -4,23]	4,24 [0,53; 7,95]	0,0265
Ból w innych częściach ciała	-0,26 [-2,72; 2,21]	-4,85 [-7,22; -2,48]	4,59 [1,20; 7,98]	0,0075
Kwestionariusz EQ-5D*				
EQ-5D VAS ^c	-0,49 [-2,75; 1,77]	3,42 [1,20; 5,64]	-3,91 [-7,05; -0,77]	<0,05
EQ-5D Index	0,01 [-0,02; 0,04]	0,05 [0,02; 0,08]	-0,04 [-0,08; 0,002]	0,032

Dane z raportu clinicaltrials.gov, chyba że zaznaczono inaczej. Brak danych o medianie okresu obserwacji, maksymalny czas obserwacji wynosił 33 mies.

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*)

* Liczebność pacjentów, dla których dostępne były wyniki kwestionariusza EQ-5D: 98 w grupie PMX + P oraz 102 w grupie CRZ

a) Obliczenia własne.

c) Dane z publikacji Zhou 2017, w publikacji nie podano liczebności pacjentów, z raportu clinicaltrials.gov wynika, że było to 98 pacjentów w grupie PMX + P oraz 102 pacjentów w grupie CRZ..

F.3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania PROFILE1029

Tabela 100.
Przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Ocena	Porównanie	HR [95%CI]	Porównanie pośrednie ALC vs PMX + P
ALEX	Badacz	ALC vs CRZ	0,76 [0,48; 1,20]	x
PROFILE 1014	Bd	PMX + P vs CRZ	1,22 [0,79; 1,85] ^a	0,62 [0,33; 1,16]
PROFILE 1029	Bd		1,11 [0,69; 1,79] ^b	0,68 [0,35; 1,33]
PROFILE 1014, PROFILE 1029	x		1,17 [0,85; 1,61]	0,65 [0,37; 1,14]

Okres obserwacji: ALEX mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6; PROFILE 1014 PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4; PROFILE 1029 obserwacja max 33 mies.

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) 0,82 [0,54; 1,26] dla CRZ vs PMX + P.

b) 0,90 [0,56; 1,45] dla CRZ vs PMX + P.

Tabela 101.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Badanie	Ocena	Porównanie	HR [95%CI]	Porównanie pośrednie ALC vs PMX + P
ALEX	Badacz	ALC vs CRZ	0,47 [0,34; 0,65]	x
	Niezależna komisja		0,50 [0,36; 0,70]	
PROFILE 1014	Niezależna komisja	PMX + P vs CRZ	2,22 [1,67; 2,86] ^a	Badacz: 0,21 [0,14; 0,32] Komisja: 0,23 [0,15; 0,35]
PROFILE 1029	Niezależna komisja		2,50 [1,75; 3,45] ^b	Badacz: 0,19 [0,12; 0,30] Komisja: 0,20 [0,12; 0,32]

Badanie	Ocena	Porównanie	HR [95%CI]	Porównanie pośrednie ALC vs PMX + P
PROFILE 1014, PROFILE 1029	x		2,32 [1,88; 2,87]	Badacz: 0,20 [0,14; 0,30] Komisja: 0,22 [0,15; 0,32]

Okres obserwacji: ALEX mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6; PROFILE 1014 PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4; PROFILE 1029 obserwacja max 33 mies.

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) 0,45 [0,35; 0,60] dla CRZ vs PMX + P.

b) 0,40 [0,29; 0,57] dla CRZ vs PMX + P.

Tabela 102.
Odpowiedź na leczenie (ORR)

Badanie	Ocena	Porównanie	RR [95% CI]	Porównanie pośrednie ALC vs PMX + P
ALEX	Badacz	ALC vs CRZ	1,10 [0,98; 1,23]	x
PROFILE 1014	Niezależna komisja		0,61 [0,51; 0,74]	1,80 [1,44; 2,25]
PROFILE 1029	Niezależna komisja	PMX + P vs CRZ	0,52 [0,42; 0,65]	2,11 [1,64; 2,71]
PROFILE 1014, PROFILE 1029	x		0,57 [0,49; 0,66]	1,92 [1,60; 2,31]

Okres obserwacji: ALEX mediana [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6; PROFILE 1014 PMX + P 16,7 vs CRZ 17,4; PROFILE 1029 obserwacja max 33 mies.

Tabela 103.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) – analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*)

Badanie	Ocena	Porównanie	HR [95%CI]	Porównanie pośrednie ALC vs PMX + P
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)				
ALEX	Badacz	ALC vs CRZ	0,51 [0,33; 0,80]	x
PROFILE 1014	Niezależna komisja		1,96 [1,45; 2,63]^a	0,26 [0,15; 0,44]
PROFILE 1029	bd	PMX + P vs CRZ	2,70 [1,82; 4,00]^b	0,19 [0,10; 0,34]
PROFILE 1014, PROFILE 1029	x		2,20 [1,74; 2,79]	0,23 [0,14; 0,38]
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)*				
ALEX	Badacz	ALC vs CRZ	0,40 [0,25; 0,64]	x
PROFILE 1014	Niezależna komisja		2,50 [1,45; 4,35]^c	0,16 [0,08; 0,33]
PROFILE 1029	Bd	PMX + P vs CRZ	2,00 [1,05; 3,85]^d	0,20 [0,09; 0,45]
PROFILE 1014, PROFILE 1029	x		2,28 [1,50; 3,47]	0,18 [0,09; 0,33]

*W przypadku porównania PMX + P vs CRZ przerzuty wewnątrzczaszkowe.

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

a) 0,51 [0,38; 0,69] dla CRZ vs PMX + P.

b) 0,37 [0,25; 0,55] dla CRZ vs PMX + P.

c) 0,40 [0,23; 0,69] dla CRZ vs PMX + P.

d) 0,50 [0,26; 0,95] dla CRZ vs PMX + P.

ANEKS G. ANALIZA DODATKOWA

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono porównanie ALC z certynibem (CER). Analizę oparto o opublikowaną w 2018 roku przez EUnetHTA metaanalizę sieciową porównującą oba leki w I linii terapii NDRP ALC+.

W niniejszym Aneksie przedstawiono charakterystykę i ocenę wiarygodności badania ASCEND-4 (CER vs PMX + P) oraz wyniki porównania pośredniego ALC vs CER. Dane dotyczące badania ASCEND-4 pochodzą z publikacji Soria 2017, raportu EMA oraz raportu EUnetHTA (metaanaliza sieciowa) [1–3].

G.1. Alektynib vs certynib

G.1.1. Metodyka metaanalizy sieciowej

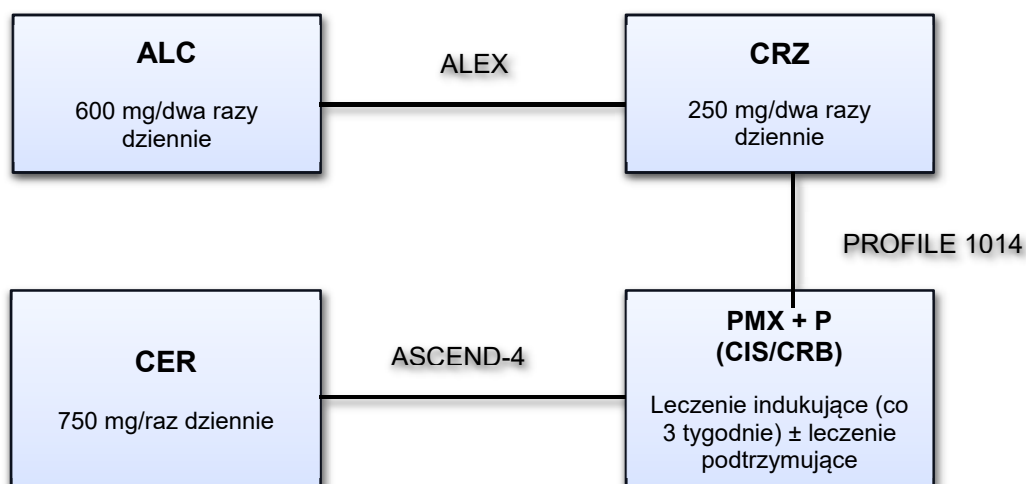
W raporcie EUnetHTA z 2018 roku oceniającym stosowanie ALC w monoterapii ALK-dodatniego NDRP u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów przedstawiono porównanie pośrednie ALC vs CER. W ramach przeszukania odnaleziono 5 RCT. Do metaanalizy sieciowej włączono 3 RCT:

- ALEX (ALC vs CRZ),
- PROFILE 1014 (CRZ vs PMX + P),
- ASCEND-4 (CER vs PMX + P).

Badanie PROFILE 1029 dotyczyło populacji azjatyckiej, dlatego zostało wykluczone z analizy podstawowej, natomiast uwzględniono je w analizie wrażliwości. Przyczyną wykluczenia badania J-ALEX była mieszana populacja, którą stanowili zarówno pacjenci uprzednio leczeni jak i nieleczeni. Ponadto badanie J-ALEX również dotyczyło populacji azjatyckiej. Schemat porównania pośredniego ALC vs CER oraz badania włączone do metaanalizy sieciowej przedstawiono poniżej (Rysunek 5).

Rysunek 5.

Schemat porównania pośredniego ALC vs CER z uwzględnieniem badań włączonych do metaanalizy sieciowej (zmodyfikowano na podstawie [1])



G.1.2. Wyniki metaanalizy sieciowej

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALEX (ALC vs CRZ) wynosiła 18,6 mies. w grupie ALC oraz 17,6 mies. w grupie CRZ, natomiast mediana okresu obserwacji w badaniu ASCEND-4 (CER vs PMX + P) wynosiła 19,7 mies. dla wszystkich pacjentów.

Analiza wykazała, że stosowanie ALC w porównaniu z CER przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad CER wśród pacjentów z przerzutami do OUN. Mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7 mies. vs 16,6 mies.). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie, w tym ogólnej odpowiedzi na leczenie i wskaźnika kontroli choroby (Tabela 104, Tabela 105).

W grupie ALC w porównaniu z CER wykazano istotne statystycznie mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, przy porównywalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerwania terapii (Tabela 106, Tabela 107).

Tabela 104.
Podsumowanie analizy skuteczności w badaniach ALEX (ALC vs CRZ) oraz ASCEND-4 (CER vs PMX + P)

Punkt końcowy	ALC	CRZ	CER	PMX + P
Ocena niezależnej komisji				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, n/N (%))	120/152 (79%)	109/151 (72%)	137/187 (73%)	50/187 (27%)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, mediana [95% CI])	bd	bd	23,9 mies. [16,6; NE]	11,1 mies. [7,8; 16,4]
Przeżycie wolne od progresji (PFS, mediana [95%CI])	25,7 mies. [19,9; NE]	10,4 mies. [7,7; 14,6]	16,6 mies. [12,6; 27,2]	8,1 mies. [5,8; 11,1]
Ocena badacza				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, n/N (%))	126/152 (83%)	115/151 (76%)	bd	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, mediana [95% CI])	NE [NE; NE]	11,1 mies. [7,9; 13,0]	bd	bd
Przeżycie wolne od progresji (PFS, mediana [95%CI])	NE [17,7; NE]	11,1 mies. [9,1; 13,1]	bd	bd

Dane pochodzą z raportu EUnetHTA.

Tabela 105.
Skuteczność terapii dla porównania ALC vs CER – metaanaliza sieciowa

Punkt końcowy	ALC vs CER	
	HR [95%CrI]	OR [95% CrI]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)*	0,41 [0,25; 0,67] ^a	ND
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z przerzutami do OUN*	0,30 [0,13; 0,71] ^a	ND

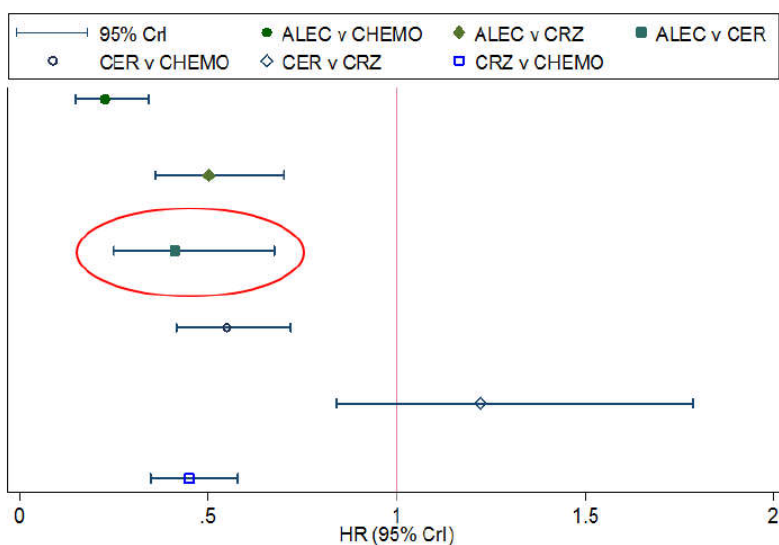
Punkt końcowy	ALC vs CER	
	HR [95%CrI]	OR [95% CrI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)*	ND	0,69 [0,30; 1,61]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)*	ND	0,72 [0,26; 1,95]
Przeżycie całkowite (OS)	0,85 [0,41; 1,73]	ND

* Ocena niezależnej komisji.

a) Efekt może być zawyżony ze względu na włączenie do analizy leczenia podtrzymującego PMX w badaniu ASCEND-4 (ramie PMX + P).

Rysunek 6.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CER (metaanaliza sieciowa)



Abbreviations: ALEC=alektynib; CER=ceritinib; CHEMO=chemotherapy; CrI=credible interval; CRZ=crizotinib; HR=hazard ratio.

Tabela 106.

Podsumowanie analizy bezpieczeństwa w badaniach ALEX (ALC vs CRZ) oraz ASCEND-4 (CER vs PMX + P)

Punkt końcowy	ALC	CRZ	CER
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zgony ogółem	35/152 (23%)	40/151 (27%)	48/189 (25%)
AE ogółem ^a	147/152 (97%)	146/151 (97%)	189/189 (100%)
SAE ogółem	43/152 (28%)	44/151 (29%)	70/189 (37%)
AE związane z leczeniem	117/152 (77%)	134/151 (89%)	184/189 (97%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	17/152 (11%)	19/151 (13%)	21/189 (11%)
AE prowadzące do redukcji dawki	24/152 (16%)	31/151 (21%)	152/189 (80%) ^b
AE prowadzące do przerwania terapii	29/152 (19%)	38/151 (25%)	131/189 (69%)
AE prowadzące do wycofania zgody przez pacjenta	0/152 (0%)	2/151 (1%)	bd
AE ≥3. stopnia	63/152 (41%)	76/151 (50%)	148/189 (78%) ^c
AE prowadzące do zgonu (5. stopnia)	5/152 (3%)	7/151 (5%)	11/189 (6%)

a) Całkowita liczba AE wyniosła odpowiednio dla grup: ALC: 1196, CRZ: 1365, CER: bd.

b) Zmiana dawkowania lub przerwanie terapii.

c) 3. lub 4. stopnia.

Tabela 107.
Bezpieczeństwo terapii dla porównania ALC vs CER – metaanaliza sieciowa

Punkt końcowy	ALC vs CER
	OR [95% CI]
AE 3. lub 4. stopnia	0,36 [0,16; 0,79]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0,62 [0,19; 2,05]
AE prowadzące do redukcji dawki lub przerwania terapii	1,02 [0,30; 4,68]

G.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania ASCEND-4

ASCEND-4

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CER z PMX + P (tj. PMX skojarzonego z CIS lub CRB) u wcześniej nieleczonych systemowo pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ALK-dodatnim niepłaskonabłonkowym NDRP

W ramach badania przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie*

Dane zbierano do dnia 24 czerwca 2016 roku (*cut-off*).

Mediana okresu obserwacji: 19,7 mies. dla wszystkich pacjentów

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub przerzutowy NDRP (stopień zaawansowania IIIB lub IV) ze stwierdzoną obecnością ALK+ (obecność rearanżacji/translokacji genu ALK stwierdzona na podstawie testu immunohistochemicznego (test VENTANA anti-ALK (D5F3)); 3) Brak wcześniejszej terapii systemowej (z wyjątkiem terapii adjuwantowej i neoadjuwantowej, w przypadku gdy nawrót pojawił się >12 miesięcy od terapii); 4) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1); 5) Stan sprawności 0–2 wg WHO; 6) W przypadku pacjentów z przerzutami do mózgu: brak objawów lub pacjenci stabilni neurologicznie (≥ 2 tygodnie), radioterapia mózgu zakończona <2 tygodnie przed rozpoczęciem badania; 7) Podpisana zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

1) Występujący w ciągu minionych 3 lat nowotwór złośliwy (z wyjątkiem całkowicie usuniętego raka podstawnokomórkowego i raka płaskonabłonkowego lub raka w miejscu jakiegokolwiek rodzaju); 2) Zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego, śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc, w tym znaczące popromienne zapalenie płuc; nowotworowe zapalenie opon mózgowych; 3) Nadwrażliwość na CER, PMX, P lub ich substancje pomocnicze 4) Klinicznie istotne niekontrolowane choroby serca, incydenty sercowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 5) Poważna operacja w ciągu ostatnich 4 tygodni (2 tygodnie w przypadku usunięcia przerzutów do mózgu) lub brak powrotu do zdrowia po operacji; 6) Radioterapia klatki piersiowej w ciągu ostatnich ≤ 4 tygodni

POPULACJA	CER	PMX + P ^a
Liczebność grup	189	187
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	55 (22–81)	54 (22–80)
Płeć (% mężczyzn)	46%	39%
Rasa (%)	Biała ^a	52%
	Azjatycka	44%
	Inna	4%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	3%
	IV	97%
Stan sprawności wg WHO (%)	0	37%
	1	56%

ASCEND-4			
	2	7%	6%
	Brak danych	0%	1%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruzołakorak	95%	98%
	Inny	5%	2%
Czas od diagnozy NDRP w miesiącach: mediana (zakres)		bd	bd
Palenie papierosów (%)	Obecnie	8%	8%
	W przeszłości	35%	27%
	Nigdy	57%	65%
Przerzuty do OUN (mózgu) (%)	TAK	31%	33%
	NIE	69%	67%
Przebyta radioterapia mózgu (%)		13%	14%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	CER	PMX + P: PMX + CIS/CBR	
Dawkowanie	CER w dawce 750 mg p.o., przyjmowane raz na dobę na czczo podczas 3 tygodniowego cyklu	<p>PMX + CIS (50% osób): Leczenie indukujące: PMX w dawce 500 mg/m² i.v. w skojarzeniu z CIS 75 mg/m² i.v. przyjmowane co 3 tygodnie (4 cykle); Leczenie podtrzymujące: PMX w dawce 500 mg/m² i.v. przyjmowane co 3 tygodnie</p> <p>PMX + CRB (50% osób): Leczenie indukujące: PMX w dawce 500 mg/m² i.v. w skojarzeniu z CRB (AUC 5–6) przyjmowane co 3 tygodnie (4 cykle); Leczenie podtrzymujące PMX w dawce 500 mg/m² i.v. przyjmowane co 3 tygodnie</p>	
	CER, PMX +P stosowane do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności		
Okres leczenia	CER: Mediana leczenia (zakres): 15,3 mies. (6,9–19,3) ^b	PMX + P: Mediana leczenia: 6,2 mies. (3,0–14,3) ^b	
Okres obserwacji	Mediana: 19,7 mies. (całe badanie)		
Kointerwencje	Brak danych		
Cross-over	Po stwierdzeniu progresji (na podstawie oceny zaślepionego, niezależnego komitetu), dopuszczalny cross-over pacjentów z grupy PMX + P do grupy CER w ramach przedłużenia badania. Cross-over do grupy CER w przedłużeniu badania 80/175 (46%) pacjentów z grupy PMX+ P w ramach przedłużenia badania		
Uwagi	Po stwierdzeniu progresji w grupie CER lub PMX + P pacjenci mogli kontynuować leczenie, jeżeli istniały (według oceny badacza) przesłanki o korzyści klinicznej		
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 niezależny, zaślepiony komitet monitorujący		

ASCEND-4	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg WHO (0 vs 1 lub 2), wcześniejszą terapię neoadjuwantową lub adjuwantową (tak vs nie), obecność przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania w ocenie badacza (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: CER: 0/189 (0%) PMX + P: 12/187 (6%) – 7 pacjentów z powodu decyzji pacjenta lub opiekuna; 2 pacjentów z powodu AE; 2 pacjentów z powodu decyzji lekarza; 1 pacjent z powodu zgonu</p> <p>Zaprzestanie terapii: CER: Ogółem: 94/189 (50%); w tym 51/189 (27%) z powodu progresji choroby; 15/189 (8%) z powodu AE; 9/189 (5%) z powodu zgonu pacjenta; 7/189 (4%) z powodu decyzji pacjenta lub opiekuna; 12/189 (6%) z innych powodów PMX + P: Ogółem: 145/175 (83%); w tym 94/175 (54%) z powodu progresji choroby; 16/175 (9%) z powodu AE; 10/175 (6%) z powodu zgonu pacjenta; 16/175 (9%) z powodu decyzji pacjenta lub opiekuna; 9/175 (5%) z innych powodów</p> <p>Nieotrzymanie leczenia podtrzymującego: PMX + P: Ogółem: 48/175 (27%)</p> <p>Cross-over do grupy CER w wyniku progresji: Ogółem: 80/175 (46%)</p> <p>Brak odrębnych danych dla PMX + CIS i PMX + CRB</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, zaślepionej komisji neuroradiologicznej)**, • wskaźnik kontroli choroby wewnątrzczaszkowej (odsetek pacjentów z CR, PR, SD, brak CR, brak SD w mózgu w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji neuroradiologicznej)**, • czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (czas od udokumentowanej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej do progresji choroby wewnątrzczaszkowej lub zgonu pacjenta w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji neuroradiologicznej)**, • wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej (<i>intracranial clinical benefit rate</i>) – analiza post hoc (odsetek pacjentów z CR, PR, SD, brak CR, brak SD, które utrzymywały się przynajmniej przez minimalny okres trwania)**, • toksyczność terapii (AE, SAE), • jakość życia, • farmakodynamika CER

ASCEND-4

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, wskaźnik wewnątrzczaszkowej korzyści klinicznej – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1,
- zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE 4.03,
- jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, LCSS i EQ-5D-5L

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu; OUN – ośrodkowy układ nerwowy (ang. *central nervous system*)

* Pierwsza analiza pośrednia: *cut-off*: 23 marca 2015 roku. W powyższej tabeli przedstawiono dane z drugiej analizy pośredniej, posiadającej dłuższy okres obserwacji (*cut-off*: 24 czerwca 2016 roku).

** Dane pochodzą z raportu EMA.

a) Kaukaska.

b) Autorzy raportowali medianę w tygodniach dla CER 66,4 tyg. (30,0–83,7) oraz dla CTH 26,9 tyg. (13,0–62,3), obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

Tabela 108.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ASCEND-4 [1] na podstawie *Cochrane Handbook*

Obszar ryzyka	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	Niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja centralna 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	Dostępny protokół do badania (protokół oceniony przez niezależny komitet i zarząd każdego z ośrodków, w którym przeprowadzono badanie), wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób
Inne	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych