

# Analiza Kliniczna

## Lorviqua<sup>®</sup> (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 6 lipca 2020 r.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie .....	9
ANALIZA KLINICZNA .....	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Metodyka .....	20
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	20
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	21
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	21
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	23
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	24
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	24
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	24
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	25
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	25
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	25
2.5 Analiza statystyczna.....	25
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	27
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	38
5 Lorlatynib – badania bez grupy kontrolnej.....	40
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	40
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	43
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	43
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	47
5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym.....	50
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	56
5.4 Skuteczność kliniczna.....	58
5.4.1 Odpowiedź na leczenie .....	59
5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby.....	68
5.4.3 Przeżycie całkowite .....	69

5.4.4	Skumulowane prawdopodobieństwo progresji i zgonu .....	69
5.4.5	Jakość życia .....	71
5.5	Bezpieczeństwo .....	74
5.5.1	Poszerzona ocena bezpieczeństwa .....	82
6	Lorlatynib – badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej .....	86
6.1	Badanie Okauchi 2020 .....	86
6.2	Badanie Zhu 2020 .....	86
6.2.1	Opis metodyki włączonych badań .....	86
6.2.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	87
6.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	87
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	89
6.2.2.3	Wiarygodność zewnętrzna – zgodność włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym.....	91
6.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	94
6.2.4	Skuteczność kliniczna .....	94
6.2.4.1	Odpowiedź na leczenie .....	94
6.2.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	96
6.2.4.3	Przeżycie całkowite.....	97
6.2.5	Bezpieczeństwo.....	98
7	Lorlatynib vs chemioterapia/ALK TKI – porównanie pośrednie skorygowane doborom populacji (MAIC).....	100
7.1	Charakterystyka badań wykorzystanych w analizie MAIC.....	105
7.1.1	Alektynib .....	105
7.1.2	Cerytynib .....	107
7.1.3	Brygatynib (komparator dodatkowy) .....	113
7.1.4	Chemioterapia standardowa.....	115
7.1.5	Charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do analizy MAIC	117
7.2	Wyniki analizy MAIC .....	120
7.2.1	Analiza OS.....	122
7.2.2	Analiza PFS .....	125
7.3	Dyskusja metodyki i wyników analizy MAIC.....	128

8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	130
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	134
10	Badania w toku .....	138
11	Wyniki .....	142
12	Dyskusja .....	151
13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	157
14	Wnioski końcowe .....	160
15	Załączniki.....	162
15.1	Wyniki dodatkowego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (ocena możliwości aktualizacji analizy MAIC) .....	162
15.1.1	Wyniki przeglądu systematycznego .....	162
15.1.2	Analiza zidentyfikowanych publikacji.....	173
15.1.3	Opis odnalezionych badań potencjalnie kwalifikujących się do analizy MAIC.....	179
15.1.3.1	Badanie ██████████ .....	179
15.1.3.2	Badanie ██████████ .....	180
15.2	Ocena dostępności dowodów klinicznych dotyczących stosowania ALK TKI II generacji po progresji na ALK TKI II generacji.....	181
15.3	Ocena dostępności dowodów klinicznych dotyczących kryzotynibu po zastosowaniu ALK II generacji.....	182
15.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	185
15.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias .....	185
15.4.2	Skala Jadad.....	186
15.4.3	Skala NICE .....	186
15.4.4	Skala NOS.....	187
15.4.5	Skala AMSTAR 2 .....	191
15.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	198
15.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lorlatynibu...	201
15.7	Badania (główne wyszukiwanie) wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	202
15.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	203

15.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	203
15.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	206
15.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	207
15.11.1	Badania włączone do oceny lorlatynibu .....	207
15.11.2	Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim lorlatynibu i alektynibu (analiza MAIC) 229	
15.11.3	Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim lorlatynibu i cerytynibu (analiza MAIC) 233	
15.11.4	Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim lorlatynibu i brygatynibu (analiza MAIC) 241	
15.11.5	Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim lorlatynibu i chemioterapii (analiza MAIC) 247	
	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	251
	Spis Tabel .....	252
	Spis Wykresów .....	256
	Piśmiennictwo .....	257

## Wykaz skrótów

ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (z ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i> )
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )
ALP	fosfataza zasadowa (z ang. <i>alkaline phosphatase</i> )
ALT	transferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transferase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	transferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i> )
bd.	brak danych
BID	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
CR	Odpowiedź całkowita
CTLA-4	Białko cytotoksyczne związane z limfocytami T (z ang. <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i> )
DCR	odsetek chorych z kontrolą choroby (z ang. <i>disease control rate</i> )
EBM	<i>evidence based medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>european medicines agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>food and drug administration</i> )
GGN	górną granicę normy
HBV	wirus zapalenia wątroby typu b
HCV	wirus zapalenia wątroby typu c
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention to treat</i> )
IV	podanie dożylnie (z ang. <i>intravenous</i> )
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
MAIC	metoda dopasowania grup pacjentów wykorzystywana w porównaniu pośrednim (z ang. <i>matching-adjusted indirect comparison analysis</i> )
MD	średnia różnica (z ang. <i>mean difference</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>national institute of health</i> )
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i> )
NO	nie osiągnięto
NSCLC	niedrobnokomorkowy rak płuca (z ang. <i>non-small cell lung cancer</i> )
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	częstość ogólnej odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>overall response rate</i> )
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i> )
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	Progresja choroby
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i> )
PFS	czas przeżycia bez progresji choroby (z ang. <i>progression free survival</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i> )
PR	Odpowiedź częściowa
PS	przeгляд systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (z ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i> )
SD	Choroba stabilna
SD	odchylenie standardowe (z and. <i>standard deviation</i> )
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i> )
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>treatment-related adverse events</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłtoniaka anaplastycznego (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK II generacji.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i me-

taanaliz) dotyczących oceny lorlatynibu w docelowej populacji.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii lorlatynibem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK II generacji;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** chemioterapia standardowa (pemetreksed z cisplatyną [schemat podstawowy], pemetreksed lub docetaksel [schematy dodatkowe]), alektynib, cerytynib, brygatynib (komparator dodatkowy);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa), czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do wystąpienia progresji choroby, jakość życia, ocena bezpieczeństwa;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketynowe lub rejestry chorych w formie

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników pełnotekstowych badań, przeglądy systematyczne oceniające lorlatynib.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych.

## Wyniki

Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych: *Fan 2018, Itchins 2017, Kassem 2019, Kumar 2018* i *Pellegrino 2018*. Potwierdziły one trafność strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. W przeglądach *Itchins 2017* oraz *Kumar 2018* wskazano, że lorlatynib jest skuteczny w leczeniu pacjentów z NDRP ALK+ w ramach kolejnych linii (2 i 3) terapii ALK TKI i zaznaczono, że decyzja dotycząca wcześniejszego lub późniejszego wdrożenia terapii powinna być podjęta po uwzględnieniu stanu sprawności chorego oraz wielkości nowotworu. Dodatkowo odnotowano, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały znacznie rzadziej u chorych leczonych lorlatynibem w porówna-

niu do pozostałych ALK TKI (*Fan 2018*). Podkreślono także, że istotnym aspektem profilu bezpieczeństwa u pacjentów leczonych ALK TKI jest ocena toksyczności względem płuc (*lung toxicity*), rzadkich, ale często śmiertelnych zdarzeń niepożądanych; zdarzenia niepożądane związane z płucami w przebiegu terapii odnotowano tylko u 1,8% pacjentów (dla porównania, zdarzenia takie wystąpiły u 1,1% chorych otrzymujących certynib oraz u 2,6% pacjentów leczonych alektynibem) (*Pellegrino 2018*).

### Lorlatynib – badania bez grupy kontrolnej

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 publikacji, pięć z nich (*Bauer 2019, Bauer 2020, Shaw 2017, Solomon 2018* oraz *Shaw 2019*) dotyczyło jednego dużego badania klinicznego o numerze NCT01970865. Składała się na niego próba pierwszej fazy (*Shaw 2017*), natomiast w publikacji *Solomon 2018* przedstawiono wyniki fazy II. W trzeciej publikacji, *Shaw 2019*, podano uaktualnione wyniki dla kohort opisanych w publikacji *Solomon 2018*, publikacja *Bauer 2019* przedstawia zbiorcze dane na temat bezpieczeństwa z obu faz próby, natomiast publikacja *Bauer 2020* prezentuje informacje o skumulowanym prawdopodobieństwie progresji wewnątrzczaszkowej, pozaczaszkowej, a także zgonów w populacji pacjentów po co najmniej 1 ALK TKI (kohorta EXP2-5). W opisie uwzględniono również 4 doniesienia konferencyjne *Besse 2018, Bauer 2018, Solomon 2017a* i *Camidge 2019*. Szósta uwzględniona w opisie publikacja dotyczy retrospektywnego badania *Lee 2019* w populacji koreańskich chorych. W próbie *Lee 2019* uwzględniono tylko 12 pacjentów, a w I oraz II fazie badania o numerze NCT01970865 odpowiednio 54 i 275 pacjentów. W badaniu *Solomon 2018*, skąd pochodziła większość danych

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

odnośnie skuteczności klinicznej lorlatynibu, można wyróżnić chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI (z lub bez wcześniejszej chemioterapii) – kohorta EXP2-5 (N = 198), a w wśród nich chorych po zastosowaniu kryzotynibu (z lub bez wcześniejszej chemioterapii) – kohorta EXP2-3a (N = 59) oraz chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI II generacji – kohorta EXP3b-5 (N = 139) (populacja docelowa w raporcie). Gdzie było to możliwe wyróżniano podgrupę docelową, podano także wyniki w szerszych kohortach, częściowo spełniających założenia programu.

### Skuteczność kliniczna

W przypadku zastosowania lorlatynibu:

- obiektywną odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji o medianie około 7 miesięcy w populacji chorych leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji (kohorta EXP3b-5), stwierdzono u 37,4% chorych; w populacji chorych leczonych wcześniej kryzotynibem stosowanym po wcześniejszej chemioterapii lub bez niej (kohorta EXP 2-3a) – 69,5%, a w łącznej populacji pacjentów po leczeniu co najmniej jednym ALK TKI (kohorta EXP2-5) wyniosła 46,9% – trend ten utrzymał się także w okresie obserwacji o medianie około 17 miesięcy, odpowiednio 40%, 70% i 50% (*Solomon 2018*). Natomiast w badaniu *Lee 2019*, w którym wszyscy chorzy otrzymali wcześniej kryzotynib w 1 linii leczenia, a 83% ALK TKI II generacji w 2 linii leczenia, potwierdzoną odpowiedź obiektywną stwierdzono u 67% chorych;

- w obu analizowanych próbach **mediana czasu do odpowiedzi guza zaobserwowanej po raz pierwszy** była podobna i wynosiła 1,6 miesiąca w próbie *Lee 2019* oraz 1,4 miesiąca w kohortach EXP3b oraz EXP4-5 i EXP2-3a w badaniu *Solomon 2018*;
- mediana **czasu trwania odpowiedzi** wynosiła 5,0 miesięcy w badaniu *Lee 2019*, a w próbie *Solomon 2018* w okresie obserwacji o medianie około 17 miesięcy wyniosła 7,1 miesiąca dla kohorty pacjentów **leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji** (nie została osiągnięta w kohorcie chorych po leczeniu kryzotynibem z lub bez wcześniejszej chemioterapii);

- obiektywną odpowiedź wewnątrzczaszkową (wśród pacjentów z  $\geq 1$  wyjściowo mierzalną zmianą w obrębie OUN) w próbie *Solomon 2018* odnotowano u 53,4% pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji (kohorta EXP3b-5), u 87,0% pacjentów tylko po kryzotynibie stosowanym z lub bez wcześniejszej chemioterapii (kohorta EXP2-3a) oraz łącznie u 63% chorych po co najmniej jednym ALK TKI (kohorta EXP2-5). W dłuższym okresie obserwacji o medianie blisko 17 miesięcy odsetki te wyniosły odpowiednio 54,4%, 87,5% i 64,2%. W próbie *Lee 2019* odpowiedź wewnątrzczaszkową stwierdzono u wszystkich pacjentów;

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- **mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej** dla mediany obserwacji około 7 miesięcy została osiągnięta u **pacjentów z kohorty EXP4** (14,5 [95% CI: 6,0; 14,5] miesiąca), u **chorych otrzymujących wcześniej co najmniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (EXP4-5), gdzie wyniosła 14,5 (95% CI: 6,9; 14,5) miesiąca oraz w łącznej **populacji pacjentów po leczeniu co najmniej jednym ALK TKI** i wyniosła 14,5 (95% CI: 8,4; 14,5) miesiąca; w dłuższym okresie obserwacji (mediana około 17 miesięcy) zostały osiągnięte w grupach EXP4-5 oraz EXP3b-5 i wyniosły odpowiednio 12,4 (95% CI: 6,0; no.) oraz 12,4 (95% CI: 5,8; no.) miesiący;
- obiektywna odpowiedź pozaczaszkowa występowała u 34,3% pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji (kohorta EXP3b-5); 54,2% chorych tylko po kryzotynibie z lub bez wcześniej chemioterapii (kohorta EXP2-3a) oraz łącznie u 40,3% z kohort EXP2-5 (*Solomon 2018*);
  - **mediana czasu trwania odpowiedzi pozaczaszkowej** w okresie obserwacji z datą odcięcia danych 15 marca 2017 r. została osiągnięta u **pacjentów otrzymujących wcześniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (EXP4) – 6,1 miesiąca i **chorych otrzymujących wcześniej trzy linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (EXP5) – 9,7 miesiąca; natomiast w dłuższym okresie obserwacji (o medianie około 17 miesięcy) mediana ta została osiągnięta u osób z grupy EXP3b-5, gdzie wyniosła 9,7 miesiąca;
- w obu analizowanych badaniach **mediana przeżycia bez progresji choroby** była podobna i wyniosła 6,5 miesiąca w próbie *Lee 2019* i 6,9 miesiąca w badaniu *Solomon 2018* (dla mediany okresu obserwacji prawie 17 miesięcy i kohorty **pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji**); w kohorcie **tylko po kryzotynibie z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (EXP2-3a) wyniosła ona natomiast 11,1 miesiąca;
- tylko w badaniu *Lee 2019* podano, że **mediana przeżycia całkowitego** nie została osiągnięta;
- u większości pacjentów, którzy otrzymali wcześniej **co najmniej jedną linię leczenia ALK TKI** i były dla nich dostępne odpowiednie dane (EXP2-5), odnotowano **poprawę lub brak zmian** w ocenie **ogólnej jakości życia za pomocą skali QLQ-C30**, odpowiednio 39% i 42% chorych;
  - **poprawę od punktacji początkowej u więcej niż 25% chorych** stwierdzono w kluczowych domenach objawów raka płuca, w tym: zmęczenia (49,5% chorych), bezsenności (42%), utraty apetytu (39%), bólu (38%) oraz duszności (29%) w obrę-

bie QLQ-C30 i kaszlu (41%), bólu w innych częściach ciała (30%), bólu w klatce piersiowej (28%) oraz duszności (26%) w obrębie QLQ-LC13;

- o **pogorszenie u więcej niż 25% chorych** dotyczyło funkcji poznawczych (26%) i neuropatii obwodowej (36%).

### Bezpieczeństwo

W próbie *Solomon 2018* większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych występowała w **1 lub 2 stopniu nasilenia**. Do najczęstszych TRAEs należały **hipercholesterolemia** (81%), **hipertriglicydemia** (60,4%), **obrzęk** (43,3%) oraz **neuropatia obwodowa** (29,8%). Z kolei do najczęstszych AEs odnotowanych w **3-4 stopniu nasilenia** należały **hipercholesterolemia** i **hipertriglicydemia** (po około 16% chorych). Do najczęstszych ciężkich TRAEs należał **wpływ na funkcje poznawcze** (0,7% w przypadku zarówno oceny bez względu na stopień nasilenia, jak i TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia). Konieczność redukcji dawki stosowanego leczenia wystąpiła u 22% chorych, a jego tymczasowego lub trwałego przerwania odpowiednio u 30% i 3% pacjentów (w doniesieniu konferencyjnym *Besse 2018* dla nowszej daty odcięcia danych podano z kolei, że tymczasowe przerwanie leczenia wystąpiło u 34% chorych, natomiast redukcja dawki u 25% pacjentów). W badaniu nie odnotowano żadnych **zgonów związanych z prowadzonym leczeniem**.

W badaniu *Lee 2019* żadne z obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie wystąpiło w 3-4 stopniu nasilenia. Najczęstszymi AEs były **hipercholesterolemia** (83%) i **obrzęk obwodowy** (25%). Żadne z AEs nie wymagało redukcji

dawki lub zakończenia terapii lorlatynibem. Żaden pacjent nie przerwał także tymczasowo lub całkowicie terapii z powodu AEs z nią związanych.

### Lorlatynib – badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa retrospektywne badania, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – próby *Okauchi 2020* oraz *Zhu 2020*.

Badanie *Okauchi 2020* było retrospektywnym, obserwacyjnym badaniem prowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Japonii, obejmującym 16 ośrodków, które miało na celu ocenę praktyki klinicznej terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rearanżacją genu *ALK*. Lorlatynib był stosowany jedynie u 5 (3,9%) chorych biorących udział w badaniu *Okauchi 2020* i przedstawiono jedynie informacje o częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród tych chorych: stwierdzono pojedyncze przypadki (bez względu na stopień nasilenia) obrzęku (1/5 chorych, 20%), zdarzeń niepożądanych związanych ze sprawnością umysłową (ang. *mental*, 1/5 chorych 20%) oraz hiperlipidemii (1/5 chorych, 20%), przy czym te dwa ostatnie zdarzenia odnotowano w stopniu nasilenia 3 lub wyższym. Ogółem, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 3/5 (75%) chorych otrzymujących lorlatynib. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane dla innych ALK TKI, jak np. AEs związane z płucami często raportowane w przypadku alektynibu oraz kryzotynibu, oraz zdarzenia niepożądane związane z wątrobą raportowane dla kryzotynibu oraz cerytynibu, nie występowały w grupie lorlatynibu.



Z kolei badanie *Zhu 2020* było próbą opisującą stosowanie lorlatynibu w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii u opornych na leczenie TKI chorych z NDRP z obecną rearanżacją genu *ALK* lub *ROS1*. Do próby włączono 76 pacjentów z NDRP *ALK+*, z czego większość stanowili chorzy rasy azjatyckiej. Większość analizowanych pacjentów (87%) otrzymała  $\geq 2$  wcześniejsze terapie TKI, a do najczęściej stosowanych TKI należały kryzotynib (87%), certynib (66%) i alektynib (57%). W badaniu oceniono odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo i jego wyniki przedstawiono szerzej poniżej.

### Skuteczność kliniczna (badanie *Zhu 2020*)

#### Odpowiedź na leczenie

Ogółem, obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 33% chorych (95% CI: 22%; 46%). ORR pozaczaszkowa była nieco niższa – odnotowano ją u 22% (95% CI: 12%; 35%) pacjentów, podczas gdy ORR wewnątrzczaszkowa wyniosła 35% (95% CI: 22%; 49%). Najwyższy odsetek ORR odnotowano wśród 38 chorych otrzymujących wcześniej 2 linie leczenia *ALK* TKI: wyniósł on 42% (95% CI: 26%; 59%). Wśród 8 chorych, którzy otrzymywali wcześniej 1 linię leczenia *ALK* TKI II generacji, odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie był najniższy i wyniósł 13% (95% CI: 0%; 53%).

Odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby były wysokie i ogółem wyniósł 80% (95% CI: 68%; 89%), a wśród chorych otrzymujących 1 wcześniejszą terapię *ALK* TKI (ogólnie jak i cho-

rych przyjmujących lek 2 generacji) wyniósł 100%.

Zaznaczyć należy, że terapia lorlatynibem wciąż przynosiła korzyść pacjentom, którzy otrzymywali wcześniej 3 lub więcej wcześniejszych *ALK* TKI – odsetek obiektywnych odpowiedzi wśród tych pacjentów wynosił 18% (95% CI: 4%; 43%), natomiast odsetek kontroli choroby – 65% (95% CI: 38%; 86%).

#### Przeżycie wolne od progresji choroby

W momencie przeprowadzenia oceny PFS, mediana okresu obserwacji dla populacji z rearanżacją genu *ALK* wyniosła 6,8 (zakres: 0,2-24,7) miesięcy. Ogółem w tej populacji mediana czasu leczenia wyniosła 5,6 (zakres: 0-24,7) miesięcy, natomiast mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca (95% CI: 6,5; nie osiągnięto). Odsetek chorych uzyskujących półroczne PFS wynosił 65,3% (95% CI: 51,5%; 76,0%), natomiast roczne – 40,8% (95% CI: 24,7%; 56,3%).

Podobną do ogólnej medianę PFS obserwowano w podgrupach chorych otrzymujących wcześniej 1 linię leczenia *ALK* TKI, zarówno tych bez względu na generację leku: mediana 9,3 (95% CI: 9,2; nie osiągnięto), jak i tych otrzymujących 1 linię *ALK* TKI II generacji: mediana 9,2 (95% CI: 3,3; nie osiągnięto). Najdłuższą medianę PFS odnotowano w podgrupie chorych otrzymujących przynajmniej 2 wcześniejsze terapie *ALK* TKI – wyniosła ona 11,2 (95% CI: 4,5; nie osiągnięto) miesięcy.

#### Przeżycie całkowite

W badaniu przeżycie zdefiniowano jako czas od diagnozy zaawansowanego NSCLC do zgonu. Ogółem, duży odsetek chorych obserwowanych w badaniu uzyskiwał 5-letnie przeżycie: 79,4% (95% CI: 65,9%; 88,1%) chorych. Odsetki w wyróżnionych podgrupach nie odbiegały

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

znacząco od tej wartości – najniższy odsetek 5-letniego przeżycia odnotowano wśród 21 chorych po przynajmniej 3 wcześniejszych ALK TKI: 72,5% (95% CI: 45,5%; 87,7%), natomiast najwyższy wśród chorych po 1 ALK TKI II generacji, oraz po 2 ALK TKI, odpowiednio 85,7% (95% CI: 33,4%; 97,9%) oraz 85,7% (95% CI: 68,8%; 93,9%). Ogółem, przeżycie pacjentów było wysokie i utrzymywało się na wysokim poziomie w ciągu kolejnych lat – w szczególności, 10-letnie przeżycie było niewiele niższe niż 5-letnie i wyniosło 72,6% (95% CI: 56,3%; 83,6%).

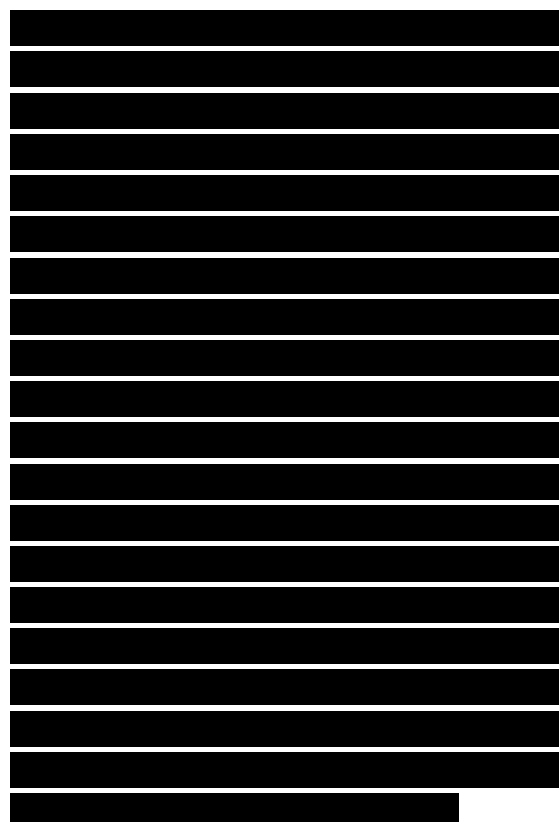
### Bezpieczeństwo (badanie Zhu 2020)

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi uznanymi za związane z leczeniem (TRAEs) były hipercholesterolemia oraz hipertriglicydemia – te zdarzenia w stopniu nasilenia 1-2 odnotowano odpowiednio u 58 (61%) oraz 41 (43%) chorych, a w stopniu nasilenia 3 u 8 (8%) oraz 4 (4%) chorych (nie odnotowano tych zdarzeń w 4 stopniu nasilenia). Tylko 2 zdarzenia odnotowano w 4 stopniu nasilenia – halucynacje u 1 (1%) pacjenta oraz wzrost aktywności ALT u kolejnego.

Ogółem, u 16/95 (16,8%) chorych (w tym u 12/76 [15,8%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było czasowe wstrzymanie podawania lorlatynibu (ang. *dose interruption*), a czas takiego wstrzymania dawki wynosił od 3 do 39 dni. U 18/95 (18,9%) chorych (w tym 13/76 [17,1%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było zmniejszenie podawanej dawki lorlatynibu, po czym pacjenci podjęli znowu leczenie – 9 (50,0%) chorych na dawce 75 mg raz dziennie, 7 (38,9%) na dawce 50 mg raz dziennie oraz 2 (11,1%) na dawce 25 mg. U 8 (8,4%) chorych (6 [7,9%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było zarówno czasowe wstrzymanie podawania leku, jak i zmniejszenie dawki. W badaniu nie

odnotowano zgonów, które można by uznać za związane z leczeniem.

### Lorlatynib vs chemioterapia standardowa/ALK TKI – porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji (MAIC)



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

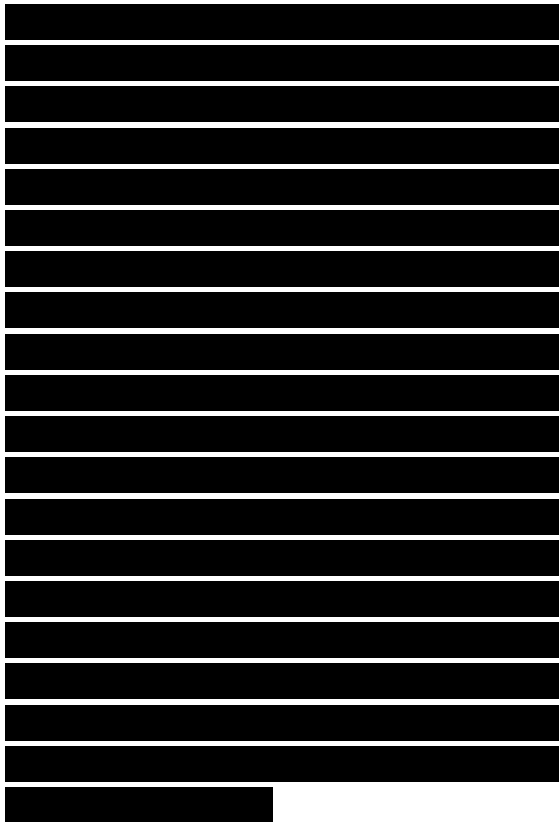
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



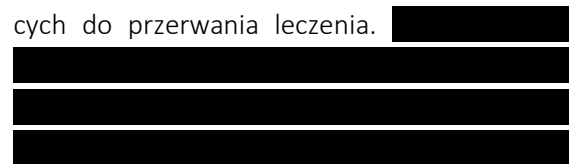


## Wnioski

U pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu *ALK* do niedawna jedynym standardem postępowania była chemioterapia, w przypadku zastosowania której prawdopodobieństwo odpowiedzi na takie leczenie jest niższe niż u chorych bez tej aberracji genetycznej. Wdrożenie terapii ukierunkowanych molekularnie – inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK I generacji, wpłynęło na wydłużenie przeżycia całkowitego we wspomnianej populacji. Efektywność takiego postępowania jest jednak zmniejszana na skutek pojawiania się mutacji warunkujących oporność, a to z kolei powoduje konieczność wprowadzania kolejnych linii terapii z użyciem ALK TKI nowszych generacji. W warunkach polskich dostępne są następujące terapie ALK TKI: kryzotynib, alektynib oraz cerytynib. Za-

znaczyć należy, że zastosowanie standardowej chemioterapii po wystąpieniu oporności na inhibitory ALK prowadzi do osiągnięcia minimalnej korzyści klinicznej. Tym samym generowana jest niezaspokojona potrzeba na kolejną opcję terapeutyczną, która w razie wystąpienia mutacji warunkujących oporność, umożliwi kontynuację stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK, przed zastosowaniem chemioterapii.

Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK III generacji, zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK lub po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK. Jego niewątpliwymi zaletami są efektywność w ośrodkowym układzie nerwowym oraz szerokie spektrum działania przeciwko najbardziej znanym mutacjom oporności na domenę kinazy ALK. Dotyczy to między innymi mutacji G1202R i I1171T w genie *ALK*, które wywołują oporność na terapię inhibitorami ALK I oraz II generacji, tzn. kryzotynibem, alektynib, cerytynib oraz brygatynibem. Na podstawie włączonych badań wykazano, że zastosowanie lorlatynibu wiąże się z wysokim odsetkiem potwierdzonej ogólnej i wewnętrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie, długim przeżyciem bez progresji choroby, a także utrzymaniem lub poprawą jakości życia chorych. Co więcej lek ten charakteryzuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, z bardzo małym odsetkiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.



### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Podsumowując należy stwierdzić, że lorlatynib stanowi nowoczesną, skuteczną i bezpieczną terapię, odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pacjentów, będąc jedynym ALK TKI zarejestrowanym do stosowania po niepowodzeniu terapii ALK TKI II generacji oraz po co najmniej 2 liniach inhibitorów ALK.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK II generacji.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu (Rozdział 15.11), w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDACTED] do uzyskania konsensusu.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z Wnioskodawcą celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 16 czerwca 2020 r.):

- *ASCO Annual Meeting: 2016-2020 r.;*
- *ESMO Congress: 2016-2019 r.;*
- *European Lung Cancer Congress: 2018-2019 r.*
- *IASLC World Conference on Lung Cancer: 2017-2019 r.;*
- *IASLC Asia Conference on Lung Cancer: 2017-2018 r.;*
- *American Association for Cancer Research Annual Meeting: 2016-2019 r.*

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skutecz-

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (Rozdział 15.10).

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	lorlatinib[all]
2	non small cell lung cancer[all]
3	NSCLC[all]
4	#2 OR #3
5	(#1 AND #4)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('lorlatinib' OR 'lorlatinib'/exp) AND [embase]/lim
2	'non small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim
3	nslc AND [embase]/lim
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	lorlatinib
2	non small cell lung cancer
3	NSCLC
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16 czerwca 2020 r.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, u których doszło do progresji choroby po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK II generacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedrobnokomórkowy rak płuca bez rearanżacji genu kinazy ALK</li> <li>brak progresji po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK</li> <li>dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji (odnośnie statusu rearanżacji genu ALK lub wcześniejszego leczenia ALK TKI), pod warunkiem obecności wyróżnionych podgrup obejmujących populację docelową</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie niezgodne z ChPL Lorviqua</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia standardowa (pemetreksed z cisplatyną [schemat podstawowy], pemetreksed lub docetaksel [schematy dodatkowe])</li> <li>alektynib</li> <li>cerytynib</li> <li>brygatynib – komparator dodatkowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż uwzględniane komparatory</li> <li>Komparator nie był wymagany w przypadku badań bez grupy kontrolnej</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa)</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie</li> <li>odpowiedź zmian wewnętrzzaskzkowych</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby</li> <li>czas do wystąpienia progresji choroby</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników pełnotekstowych badań, przeglą-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dy systematyczne oceniające lorlatynib	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Z uwagi na to, że w strategii wyszukiwania badań pierwotnych nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lorlatynibu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Wykluczano opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



analizy (Rozdział 15.4.5). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDAKTOR] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy [REDAKTOR] wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono informacje dotyczące poprawnego sposobu randomizacji, zaślepienia i maskowanie próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skraj-

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

nych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano natomiast za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzony przegląd systematyczny wykonany w ramach niniejszej analizy uwzględnił badania pierwotne oraz wtórne. W wyniku zastosowania przyjętej strategii wyszukiwania uzyskano 651 trafień (Pubmed: 131, Embase: 497, Cochrane: 23), w tym 93 duplikaty. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 298 opracowań wtórnych, które następnie analizowano w poszukiwaniu przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń do dalszej analizy w pełnym tekście włączono 27 opracowań, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia. Spośród nich wykluczono 22 publikacje – przyczyny wykluczeń tych opracowań podsumowano w załączniku do niniejszego raportu (Rozdział 15.9).

Ostatecznie do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych, w tym:

- 1 przegląd z metaanalizą:
  - *Fan 2018* – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych inhibitorów ALK w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem NDRP ALK+;
- 4 przeglądy bez metaanalizy:
  - *Itchins 2017* – przegląd dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem NDRP ALK+ wśród populacji;
  - *Kassem 2019* – przegląd systematyczny dotyczący oceny bezpieczeństwa stosowania poszczególnych inhibitorów ALK w terapii pacjentów z NDRP;
  - *Kumar 2018* – przegląd danych dotyczących aktywności, mechanizmu działania oraz profilu bezpieczeństwa inhibitorów kinaz tyrozynowych;
  - *Pellegrino 2018* – przegląd systematyczny oceniający uszkodzenie płuc wśród chorych z NDRP leczonych ALK TKI.

Na podstawie włączonych opracowań można sformułować poniższe wnioski:

- Stosowanie inhibitorów ALK III generacji (lorlatynib, ensartynib) i brygatynibu wśród pacjentów o podobnej charakterystyce wyjściowej (nieleczeni ALK TKI lub leczeni ALK TKI w przeszłości) jest skuteczniejsze niż terapia poszczególnymi preparatami II generacji (alektynib, cerytynib) lub I generacji (kryzotynib) (*Fan 2018*). Ponadto, w przeglądzie *Itchins 2017* wykazano, że lorlatynib jest skuteczny w leczeniu pacjentów z NDRP ALK+ w ramach kolejnych linii (2 i 3 linia

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ALK TKI), a decyzja dotycząca wcześniejszego lub późniejszego wdrożenia terapii powinna być podjęta po uwzględnieniu stanu sprawności chorego oraz zaawansowania klinicznego nowotworu. Podobne wnioski zasugerowano w przeglądzie *Kumar 2018* podkreślając potencjalnie korzystny efekt kliniczny lorlatynibu w leczeniu NDRP ALK+ szczególnie u chorych z przerzutami w mózgu oraz opornością na pozostałe TKI.

- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w najmniejszym odsetku występowały u chorych leczonych lorlatynibem w porównaniu do pozostałych ALK TKI (*Fan 2018*). Należy zwrócić uwagę, że ogólny profil bezpieczeństwa ALK TKI jest korzystny, a występujące podczas terapii zdarzenia niepożądane mogą być skutecznie niwelowane poprzez modyfikację dawki lub czasowe odstawienie leku (*Kassem 2019*).
- Istotnym aspektem dotyczącym analizy bezpieczeństwa wśród pacjentów leczonych ALK TKI z powodu NDRP jest ocena zdarzeń niepożądanych związanych z czynnością płuc i układu oddechowego, czyli toksycznego wpływu leczenia na czynność płuc (ang. *lung toxicity*). Toksyczność w stosunku do płuc jest rzadko odnotowywana, jednak skutki jej występowania często są śmiertelne dla pacjentów. Wśród chorych leczonych lorlatynibem występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z płucami w przebiegu terapii odnotowano tylko u 1,8% pacjentów (dla porównania, zdarzenia takie wystąpiły u 1,1% chorych otrzymujących cerytynib oraz u 2,6% pacjentów leczonych alektynibem); u 1 chorego otrzymującego lorlatynib stwierdzono przypadek śródmiąższowej choroby płuc (ale nie zakończonej zgonem – dla porównania, odnotowano 10 przypadkówILD u chorych otrzymujących alektynib, 19 otrzymujących kryzotynib oraz 7 otrzymujących cerytynib), a u kolejnego – ostrą niewydolność płuc (*Pellegrino 2018*).

Ocenę jakości włączonych przeglądów systematycznych, zawierających metaanalizę, przeprowadzono z użyciem narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;

- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w ocenianym przeglądzie systematycznym z metaanalizą zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie przeglądów znajduje się w załączniku do niniejszego raportu (Rozdział 15.5).

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizą.

Fan 2018	
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak zaakceptowanego i opublikowanego protokołu przeglądu
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>	<b>SPEŁNIONO</b> przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Web of Science, Cochrane Library</i> dodatkowo przeszukiwano: referencje włączonych publikacji, abstrakty konferencyjne IASLC WCLC, APSR, ERS, ASCO i ATS podano słowa kluczowe restrykcje językowe: nie zastosowano
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</b> <b><u>dla badań RCT</u></b> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <b><u>dla badań bez randomizacji</u></b> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doбором próby [pyt. 9]	<b>SPEŁNIONO</b> RoB oceniane przy użyciu narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> w przypadku badań RCT oraz narzędzia <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> w przypadku badań nie-RCT
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>	<b>SPEŁNIONO</b> heterogeniczność prób testowano za pomocą testu $I^2$ oraz Chi-Square: ▪ $p > 0,1$ oraz $I^2 < 50\%$ = brak istotnej statystycznie heterogeniczności – zastosowanie modelu efektów stałych (z ang. <i>fixed-effect model</i> ) $p \leq 0,1$ oraz $I^2 \geq 50\%$ = istotna heterogeniczność pomiędzy badaniami – zastosowanie modelu efektów losowych (z ang. <i>random-effect model</i> )
<b>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>	

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

---

*Fan 2018*

**SPEŁNIONO**

zaplanowano ale nie przedstawiono wykresu lejkowego (z ang. *funnel plot*), przeprowadzono Egger oraz Begg test, przedyskutowano wpływ RoB publikacji na wyniki przeglądu

**KRYTYCZNIE NISKA**

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Do raportu włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą – *Fan 2018*, którego jakość metodologiczną oceniono ogółem na krytycznie niską. Wśród krytycznych domen PS ocenianych w oparciu o narzędzie AMSTAR 2 trzy oceniane domeny nie zostały spełnione. Przegląd systematyczny nie posiadał wcześniej zaakceptowanego i opublikowanego protokołu. Ponadto, w tekście publikacji nie odnaleziono informacji dotyczących wykluczenia poszczególnych badań na etapie oceny pełnych tekstów. W przeglądzie systematycznym *Fan 2018* oceniano ryzyko błędu systematycznego przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration* w przypadku badań RCT oraz *Newcastle Ottawa Scale* oceniając próby nie-RCT, jednak nie uwzględniono potencjalnego wpływu RoB badań pierwotnych przy interpretacji ostatecznych wyników przeglądu. Wobec powyższego, całościowa ocena jakości przeglądu systematycznego została oceniona jako krytycznie niska zważywszy na niespełnienie trzech krytycznych domen AMSTAR 2.

W przypadku przeglądów systematycznych zawierających wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, bez metaanaliz, w ocenie jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.
- Jakość wszystkich trzech włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę jakości przeglądów bez metaanaliz.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Itchins 2017</i>	–	–	+/-	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Kassem 2019</i>	+	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Kumar 2018</i>	–	–	+/-	–	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ
<i>Pellegrino 2018</i>	–	–	–	+	–	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

---

Wszystkie włączone do niniejszej analizy przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w dokumencie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono żadnych badań, które nie spełniałyby kryteriów włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Tabela 7. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej lorlatynibu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Fan 2018</b></p> <p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów ALK w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem NDRP ALK+</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: National Natural Science Foundation of China (81672267) oraz Natural Science Foundation of Guangdong Province, China (2016A030313632)</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny</u>: przeglądano bazy danych <i>PubMed</i>, <i>Cochrane Library</i> oraz <i>Web of Science</i> (data wyszukiwania: 01.03.2018 r.), dodatkowo przeszukiwano referencje włączonych badań, abstrakty konferencyjne IASLC WCLC, APSR, ERS, ASCO oraz ATS sprzed 3 lat; włączano publikacje dostępne w pełnym tekście</li> <li>▪ <u>Interwencja</u>: alektynib, cerytynib, brygatynib, kryzotynib, lorlatynib, entrektytib, ensartynib, CTH</li> <li>▪ <u>Populacja</u>: pacjenci z rozpoznaniem NDRP z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania</u>: badania kliniczne</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Ogółem do analizy włączono 33 badania w tym dwie publikacje uwzględniające lorlatynib jako ocenianą interwencję: <i>Solomon 2017**</i>, <i>Shaw 2017</i>.</p>	<p><b>Analiza skuteczności (meta-analiza):</b></p> <p><u>Pacjenci wcześniej nieleczeni ALK TKI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi): 0,9 (95% CI: 0,79; 1,01) (<i>Solomon 2017</i>)</li> </ul> <p><u>Pacjenci wcześniej leczeni ALK TKI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi): ██████████ (<i>Solomon 2017, Shaw 2017</i>)</li> <li>▪ DCR (odsetek osób z kontrolą choroby): ██████████ (<i>Shaw 2017</i>)</li> <li>▪ PFS (czas w miesiącach): 10,00 (95% CI: 3,39; 16,61) (<i>Shaw 2017</i>)</li> </ul> <p><b>Analiza bezpieczeństwa (meta-analiza):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AEs prowadzące do przerwania leczenia: 3% (95% CI: 1; 6) (<i>Solomon 2017</i>)</li> </ul>	<p>Wśród pacjentów o podobnej historii leczenia (nieleczeni wcześniej ALK TKI lub leczeni ALK TKI) stosowanie lorlatynibu, ensartynibu i brygatynibu wydaje się bardziej skuteczne niż terapia ALK TKI II generacji (alektynibem, cerytynibem) lub I generacji (kryzotynibem). Wykazano, że terapia lorlatynibem wiązała się z najniższym odsetkiem AEs prowadzących do przerwania leczenia wśród wszystkich ALK TKI.</p>

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Kassem 2019</b></p> <p>Ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów ALK w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant od firmy Novartis oncology oraz Dubai Harvard Foundation</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów (LK oraz KSS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przeszukiwano bazy danych <i>PubMed</i>, abstrakty konferencyjne <i>ASCO</i>, <i>ESMO</i>, <i>IASLC</i>, <i>ELCC</i> (styczeń 2005-sierpień 2017); dodatkowo przeglądano <i>Google Scholar</i> oraz rejestry badań klinicznych <i>Clinicaltrials.gov</i></li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib, entrektytib, X-396</li> <li>▪ <u>Populacja:</u> pacjenci z rozpoznaniem NDRP</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania prospektywne w języku angielskim</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do analizy włączono 14 badań, w tym żadna z prób nie dotyczyła oceny bezpieczeństwa lorlatynibu</p>	<p>Wśród uwzględnionych badań nie włączono prób oceniających bezpieczeństwo lorlatynibu</p>	<p>Większość zdarzeń niepożądanych pojawiających się z trakcie terapii ALK TKI może być skutecznie leczonych za pomocą modyfikacji dawki lub czasowego odstawienia leku. Znajomość zdarzeń niepożądanych typowych dla poszczególnych ALK TKI umożliwi odpowiednią selekcję chorych i zapobieganie typowym AEs.</p>
<p><b>Kumar 2018</b></p> <p>Przegląd danych dotyczących aktywności, mechanizmu działania oraz profilu bezpieczeństwa stosowania TKI</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> bd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przeglądano bazy danych <i>PubMed</i>, <i>MEDLINE</i> (od 2005 r.), dodatkowo przeglądano <i>Uptodate.com</i> w celu identyfikacji monografii leków oraz referencje włączonych publikacji</li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI)</li> <li>▪ <u>Populacja:</u> bd.</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> bd.</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do analizy nie włączono żadnego badania oceniającego efektywność kliniczną lorlatynibu w leczeniu NDRP. Zwrócono uwagę na potencjalnie obiecujące wyniki przedstawione we wstępnych analizach badań klinicznych w toku.</p>	<p><b>Ocena skuteczności</b></p> <p>w przeglądzie nie przedstawiono wyników efektywności klinicznej lorlatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP.</p> <p><b>Ocena bezpieczeństwa:</b></p> <p>wśród najczęściej spotykanych ADRs (z ang. <i>adverse drug reaction</i>) u pacjentów leczonych lorlatynibem wyróżniono występowanie hipercholesterolemii i obrzęków obwodowych</p>	<p>Stosowanie lorlatynibu wśród chorych z rozpoznaniem NDRP ALK+ wiąże się z potencjalnie korzystnym efektem klinicznym szczególnie wśród chorych z przerzutami w mózgu oraz opornością na pozostałe TKI.</p>

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Pellegrino 2018</b></p> <p>ocena uszkodzenia płuc wśród pacjentów z NDRP leczonych ALK TKI</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: Marcello Tiseo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny</u>: przeszukiwano bazy danych <i>MEDLINE</i> (15.06.2017), dodatkowo przeglądano portale w poszukiwaniu abstraktów konferencyjnych <i>ASCO</i>, <i>ESMO</i>, <i>WCLC</i></li> <li>▪ <u>Interwencja</u>: inhibitory ALK (brygatynib, kryzotynib, cerytynib, alektynib, lorlatynib, ensartynib, ASP 3026, TSR-011)</li> <li>▪ <u>Populacja</u>: pacjenci z rozpoznaniem NDRP</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania</u>: badania kliniczne, serie przypadków, opisy przypadków opublikowane w języku angielskim</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do analizy włączono 12 publikacji oraz 41 abstraktów konferencyjnych w tym 1 publikację oceniającą lorlatynib – <i>Shaw***</i> oraz jeden abstrakt konferencyjny – <i>Solomon 2016**</i>.</p>	<p><b>Ocena bezpieczeństwa</b>; lorlatynib, N = 170 (<i>Shaw 2017, Solomon 2016</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane związane z płucami: 3 (1,8%)</li> <li>▪ śródmiąższowa choroba płuc (ILD): 1 (0,6%)</li> <li>▪ ostra niewydolność oddechowca: 1 (0,6%)</li> </ul>	<p>Rzadkim, jednak potencjalnie śmiertelnym powikłaniem terapii ALK TKI wśród chorych z NDRP jest uszkodzenie płuc.</p>
<p><b>Itchins 2017</b></p> <p>Przegląd dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem NDRP ALK+</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Ilse Schnell Cancer Research Postgraduate Scholarship and anNSWHealth PhD scholarship</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: bd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny</u>: przegląd baz danych <i>EMBASE</i>, <i>MEDLINE</i>, <i>Premedline</i>, <i>Cochrane Library</i>, dodatkowo przeszukiwano rejestry badań klinicznych <i>clinicaltrials.gov</i> i <i>WHO</i>, referencje włączonych publikacji (aktualizacja wyszukiwania 31.05.2017)</li> <li>▪ <u>Interwencja</u>: inhibitory ALK (kryzotynib, cerytynib, alektynib, brygatynib, entrekty-nib, lorlatynib), chemioterapia</li> <li>▪ <u>Populacja</u>: pacjenci z rozpoznaniem NDRP z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania</u>: RCT, badania jednoramienne</li> <li>▪ <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do analizy włączono 1 badanie oceniające lorlatynib w leczeniu NDRP – <i>Zou 2015</i> oraz abstrakt konferencyjny – <i>Solomon 2016**</i>.</p>	<p><b>Ocena skuteczności (II linia leczenia)</b> (<i>Solomon 2016</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana OS [mies.]: 13,5</li> <li>▪ ORR (<i>intracranial</i>): 39%</li> </ul>	<p>Wykazano lepszą odpowiedź na leczenie lorlatynibem zastosowanym w ramach II linii leczenia w porównaniu do III linii ALK TKI.</p> <p>Ze względu na to, że lorlatynib może nie zapewniać korzyści wszystkim pacjentom, decyzję w sprawie wcześniejszego lub późniejszego wdrożenia terapii należy podjąć po uwzględnieniu stanu sprawności oraz zaawansowania klinicznego nowotworu.</p>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w niniejszym raporcie dane te przedstawiono z publikacji pełnotekstowej *Solomon 2018*;

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

\*\*\* z powodu błędnej referencji, nie jest jasne o jakiej publikacji mówią autorzy przeglądu;

CTH - chemioterapia; ALK TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej ALK; IASLC WCLC – *World Conference on Lung Cancer*; APSR – *Annual Congress of Asian Pacific Society of Respiriology*; ASCO – *American Society of Clinical Oncology*; ATS – *American Thoracic Society*; ESMO – *European Society of Medical Oncology*; ELCC – *European Lung Cancer Congress*; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. *objective response rate*); DCR – kontrola choroby (z ang. *disease control rate*); AEs – zdarzenia niepożądane (z ang. *adverse events*); ADRs – niepożądane działanie leku (z ang. *adverse drug reaction*); ILS – *interstitial lung disease*.

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Powyższe przeglądy systematyczne potwierdziły czułość strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym opracowaniu. W ramach jedyne go odnalezione go PS z metaanalizą – *Fan 2018* – włączono dwie publikacje oceniające efektywność kliniczną lorlatynibu – *Solomon 2017* oraz *Shaw 2017*. Z kolei do przeglądu *Pellegrino 2018* włączano badania, w których oceniano toksyczność względem układu oddechowego u pacjentów z NDRP podczas leczenia inhibitorami ALK. Wśród zakwalifikowanych opracowań uwzględniono również publikacje oceniające lorlatynib – określaną jako *Shaw* oraz *Solomon 2016* (abstrakt konferencyjny). Wyniki i wnioski dotyczące lorlatynibu w przeglądzie *Itchins 2017* zostały opracowane na podstawie badania *Zou 2015* oraz abstraktu konferencyjnego *Solomon 2016*. Do opisu badań wtórnych włączono również badania *Kassem 2019* oraz *Kumar 2018*, których strategia wyszukiwania uwzględniała włączenie lorlatynibu do analizy, jednak nie zidentyfikowano żadnych badań oceniających tą interwencję. W publikacji *Kumar 2018* zwrócono uwagę na potencjalnie obiecujące wyniki przedstawione we wstępnych wynikach badań klinicznych w toku i na tej podstawie sformułowano wnioski dotyczące efektywności klinicznej lorlatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP.

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 16 czerwca 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 651 trafień: 131 w Pubmed, 497 w Embase i 23 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 93 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 558 pozycji, spośród których 544 wykluczono na tym etapie – 7 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 110 było doniesieniami konferencyjnymi, a 298 prezentowały opracowania wtórne lub poglądowe. W 115 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 8 oceniało niewłaściwą interwencję, natomiast w 6 oceniono nieodpowiednią populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 14 publikacji, spośród których 6 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Trzy zostały wykluczone z uwagi na nieodpowiednią interwencję, 2 z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych, natomiast w przypadku kolejnego rekordu okazało się, że przedstawia krótkie doniesienie w formie listu do redakcji, którego nie można uznać za publikację pełnotekstową (dodatkowo, przedstawiało wyniki w populacji hinduskiej i obejmowało jedynie 10 chorych). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku (Rozdział 15.7).

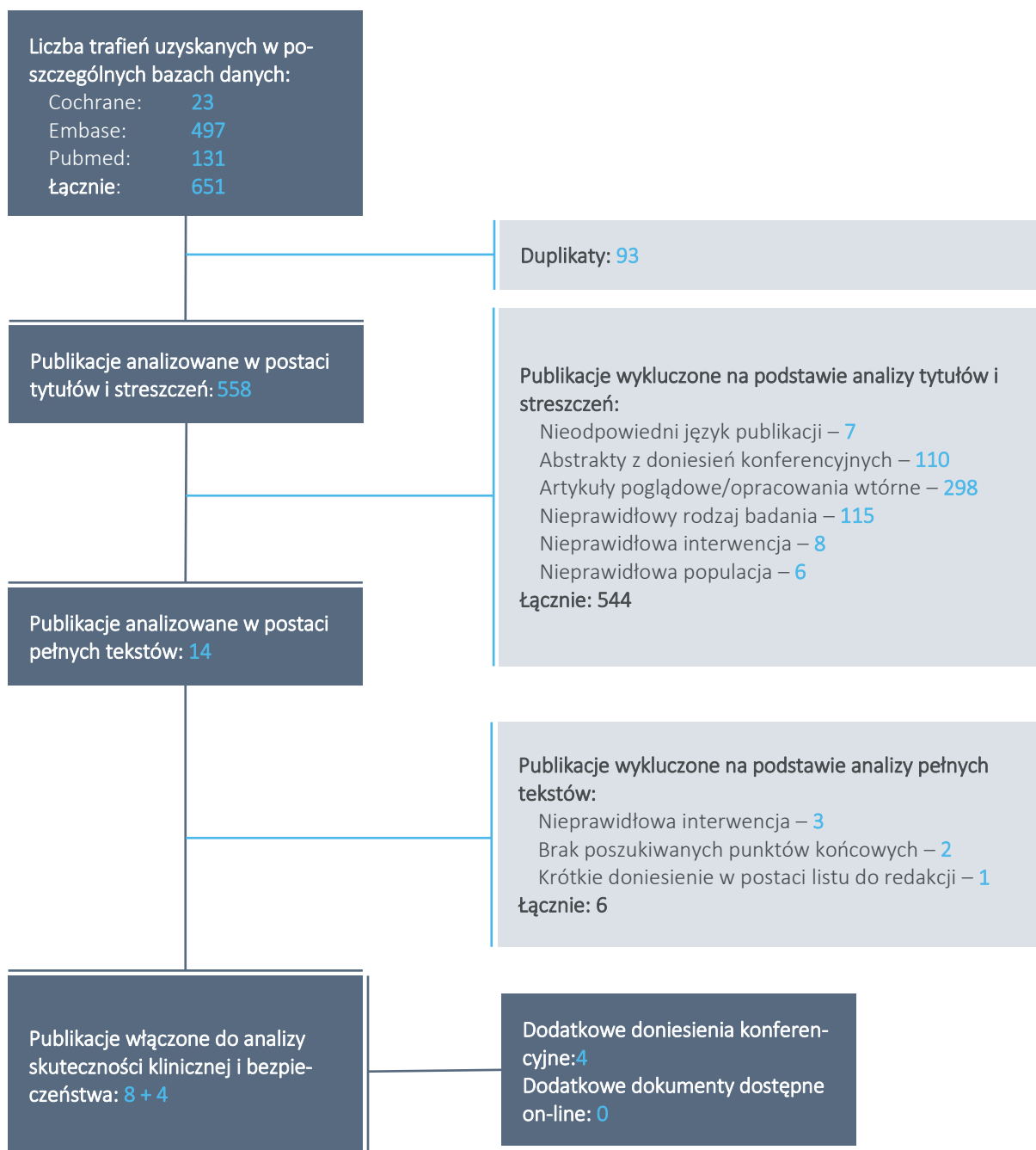
Do raportu włączono 8 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, które oceniały:

- 2 badania kliniczne bez randomizacji: próbę o numerze NCT01970865 (składającą się z badania I fazy i II fazy, opisanych w publikacjach *Shaw 2017*, *Solomon 2018*, *Shaw 2019*, *Bauer 2019* i *Bauer 2020*) oraz badanie *Lee 2019*.
- 2 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Okauchi 2020* oraz *Zhu 2020*.

Dodatkowo odnaleziono cztery doniesienia konferencyjne, które aktualizowały lub uzupełniały dane przedstawione w publikacjach pełnotekstowych do badania NCT01970865: *Camidge 2019*, *Besse 2018*, *Bauer 2018* i *Solomon 2017a*. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także publikację *Peters 2020*, w której przedstawiono ocenę jakości życia z badania NCT01970865 – nie została ona jednak włączona do niniejszego raportu, ponieważ zaprezentowano w niej dane dla wszystkich kohort analizowanych w tej próbie (EXP1-EXP6, a część z nich nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w tym chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia jak i z

rearanżacją genu ROS1), a w publikacji *Salomon 2018* odnaleziono dane na temat jakości życia chorych w obrębie kohorty EXP2-5, która była bardziej zbliżona do populacji docelowej raportu.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 16 czerwca 2020 roku.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 5 Lorlatynib – badania bez grupy kontrolnej

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 6 publikacji, opisujących 2 badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lorlatynibu: *Bauer 2019*, *Bauer 2020*, *Lee 2019*, *Shaw 2017*, *Solomon 2018* oraz *Shaw 2019*. Pięć z nich (*Bauer 2019*, *Bauer 2020*, *Shaw 2017*, *Solomon 2018* oraz *Shaw 2019*) dotyczyło jednego dużego badania klinicznego o numerze NCT01970865, prowadzonego w populacji chorych z NDRP i rearanzacją genów *ALK* lub *ROS1*, na które składała się próba pierwszej i drugiej fazy. W publikacji *Shaw 2017* przedstawiono wyniki dla pacjentów leczonych w ramach pierwszej części tego badania (próba fazy I), natomiast w publikacji *Solomon 2018* przedstawiono wyniki drugiej części badania (próba fazy II). W trzeciej publikacji, *Shaw 2019*, podano uaktualnione wyniki dla kohort opisanych w publikacji *Solomon 2018* oraz oceniano wyniki w kohortach EXP2-3a oraz EXP3b-5 w zależności od obecności mutacji *ALK* w genotypowaniu materiału osocznego lub tkankowego (*plasma or tissue genotyping*). Czwarta publikacja, *Bauer 2019*, przedstawiała zbiorcze dane na temat bezpieczeństwa z obu faz próby. Piąta publikacja (*Bauer 2020*) prezentowała natomiast informacje o skumulowanym prawdopodobieństwie progresji wewnątrzczaszkowej, pozaczaszkowej, a także zgonów w populacji pacjentów po co najmniej 1 ALK TKI (kohorta EXP2-5). Dodatkowo uwzględniono również 4 doniesienia konferencyjne *Besse 2018*, *Bauer 2018*, *Solomon 2017a* i *Camidge 2019* (jeżeli dane z doniesień konferencyjnych odbiegały od informacji z publikacji pełnotekstowych prezentujących te same wyniki, za ostateczne i zweryfikowane przyjmowane te drugie). Próba *Lee 2019* była z kolei retrospektywnym badaniem bez grupy kontrolnej, prowadzonym w populacji koreańskich chorych z NDRP, u których stwierdzono rearanzację genów *ALK* lub *ROS1*. Szczegóły metodyki odnalezionych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Opis metodyki badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lorlatynibu.

Badanie	Metodyka	Okres obserwacji	Liczebność grupy	Ocena jakości NICE	Klasyfikacja AOTMIIT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Lee 2019</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	bd.*	12	5/8	IVA	1	Grant koreańskiego ministerstwa zdrowia nr HI16C1984
<i>Shaw 2017</i>	Prospektywne badanie jednoramienne (badanie I fazy)	17,4 mies. (95% CI: 16,1; 22,1) (IQR: 15,6;	55	7/8	IID	5	Pfizer

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



Badanie	Metodyka	Okres obser- wacji	Liczebność grupy	Ocena jakości NICE	Klasyfikacja AOTMiT	Liczba ośrodków	Sponsor
	w ramach NCT01970865)^	23,2)**					
<i>Solomon 2018</i> ( <i>Solomon</i> <i>2018, Shaw</i> <i>2019</i> )	Prospektywne badanie jedno- ramienne (bada- nie II fazy w ramach NCT01970865)^	bd.***	276	7/8	IID	47	

\* nie podano dokładnie okresu obserwacji – uwzględniono pacjentów leczonych pomiędzy listopadem 2016 r. a lipcem 2018 r., z odcięciem danych 2 września 2018 r., mediana czasu leczenia wyniosła 5,8 (zakres: 1,3; 16,5) miesięcy;

\*\* dane dla 53 chorych z NDRP ALK+ i NDRP ROS1+;

\*\*\* w próbie stosowano *follow-up for response* – dla każdej z wyróżnionych kohort było inne;

^ w publikacji *Bauer 2019* zaprezentowano poszerzoną ocenę bezpieczeństwa na podstawie fazy I oraz II badania (odpowiednio 17 i 275 chorych oraz dodatkowo 3 pacjentów z kohorty japońskiej (*lead-in*; pacjenci ocenieni zanim ośrodki z tego państwa mogły wziąć udział w II fazie próby).

Odnalezione badania były próbami klinicznymi bez randomizacji. Obie części badania NCT01970865 prowadzono prospektywnie, a próba *Lee 2019* była badaniem retrospektywnym. Badanie NCT01970865 było dużą, wieloośrodkową (5 w przypadku I fazy oraz 47 w II fazie) i międzynarodową próbą, sponsorowaną przez producenta lorlatynibu – firmę Pfizer. W badaniu I fazy wzięło udział 55 chorych, natomiast znacznie więcej, bo 276 pacjentów, uwzględniono w badaniu II fazy. W przypadku badania fazy I NCT01970865, opisanego w publikacji *Shaw 2017*, zaznaczono, że jest to pierwsze badanie dla lorlatynibu przeprowadzone z udziałem pacjentów. Z kolei próba *Lee 2019* była małym (12 chorych) badaniem, prowadzonym w populacji z 1 ośrodka i sponsorowanym w części przez grant z koreańskiego ministerstwa zdrowia.

Badanie I fazy, opisane w publikacji *Shaw 2017*, miało na celu głównie ocenę bezpieczeństwa lorlatynibu stosowanego u chorych, a także ustalenie optymalnej dawki, która miała być następnie użyta w badaniu II fazy. Głównym punktem końcowym próby była ocena zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkowanie (z ang. *dose-limiting toxicities*) w 1 cyklu leczenia, ale oceniano w nim również dodatkowe punkty końcowe, takie jak bezpieczeństwo ogółem, odpowiedź na leczenie (w tym ocena czasu do wystąpienia oraz czasu trwania odpowiedzi), przeżycie całkowite (po 12 i 18 miesiącach), przeżycie wolne od progresji choroby, a także odpowiedź na wcześniejszą terapię i profil molekularny tkanki guza. Z uwagi na wciąż trwające obserwacje, nie wszystkie, powyższe punkty końcowe zostały opublikowane w *Shaw 2017*, tym samym można oczekiwać kolejnych publikacji z aktualnymi wynikami z badania.

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Z kolei w badaniu II fazy, opisanym w publikacji *Solomon 2018*, jako główny punkt końcowy wskazano obiektywną odpowiedź na leczenie (sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) oraz wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie (według kryteriów RECIST 1.1, co pozwoliło na ocenę do 5 docelowych zmian nowotworowych w ośrodkowym układzie nerwowym). W badaniu oceniano dodatkowo czas trwania odpowiedzi (w tym odpowiedzi wewnątrzczaszkowej), czas do wystąpienia odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby, a także bezpieczeństwo. Podobnie jak w przypadku publikacji opisującej badanie I fazy, autorzy zaznaczyli, że inne dodatkowe punkty końcowe (w tym przeżycie całkowite oraz ocena jakości życia) zostaną przedstawione w późniejszym terminie, w kolejnych publikacjach. W badaniu *Lee 2019* raportowano głównie odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite i bezpieczeństwo.

Z uwagi na retrospektywny charakter badania *Lee 2019*, nie ma w nim klasycznego przepływu pacjentów – do analizy wybrano 12 kolejnych pacjentów z rearanżacją genów *ALK* lub *ROS1*, którzy otrzymali lorlatynib w koreańskim ośrodku. Niemniej jednak, zaznaczono że 1 pacjenta nie uwzględniano w ocenie skuteczności, gdyż rozwinęło się u niego rozległe zapalenie płuc, zdiagnozowane przed rozpoczęciem terapii lorlatynibem, które doprowadziło do zgonu pacjenta w 5. dniu.

Informacje o przepływie pacjentów w badaniu NCT01970865 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach opisanych w publikacjach *Shaw 2017* oraz *Solomon 2018*.

	<i>Shaw 2017</i>	<i>Solomon 2018</i>
Uwzględnieni w badaniu	55	276
Chorzy którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku	54 (98,2%)	275 (99,6%)
Podgrupa z rearanżacją genu <i>ALK</i>	41/54 (75,9%)	228/275 (82,9%)
Podgrupa z rearanżacją genu <i>ROS1</i>	12/54 (22,2%)	47/275 (17,1%)
Brak potwierdzenia rearanżacji genów <i>ALK/ROS1</i>	1/54 (1,9%)	0/275 (0,0%)

Ogółem, w obu próbach wykluczono z oceny po 1 pacjencie, który nie otrzymał przynajmniej 1 dawki leku – w publikacji *Solomon 2018* przyczyną nieotrzymania leczenia był zgon, natomiast w publikacji *Shaw 2017* nie podano przyczyny. Ostatecznie w ocenie uwzględniono 54/55 (98,2%) chorych w przypadku publikacji *Shaw 2017* oraz 275/276 (99,6%) chorych w publikacji *Solomon 2018*. W obu badaniach wyniki rozpatrywano w populacji chorych z rearanżacją genu *ALK* lub genu *ROS1*. W przypadku publikacji *Shaw 2017*, 41/54 pacjentów miało rearanżację genu *ALK* (75,9%), natomiast 12/54

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

(22,2%) charakteryzowało się rearanżacją genu *ROS1*. W przypadku 1 (1,9%) chorego nie udało się ustalić statusu obu genów, dlatego został wykluczony z dalszej analizy. W drugiej publikacji (*Solomon 2018*) również większość pacjentów miała rearanżację genu *ALK* (228/275, 82,9%), natomiast 47/275 (17,1%) chorych miało rearanżację genu *ROS1*.

W badaniu II fazy kohorty chorych ze zmianami w genach *ALK* lub *ROS1* podzielono na dalsze podgrupy – podsumowuje je Tabela 10. Grupą spełniającą kryteria włączenia do niniejszego raportu byli chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii *ALK* TKI II generacji – kohorta EXP3b-5. Ponadto zaprezentowano także dane dla pacjentów po zastosowaniu kryzotynibu (oraz +/- linii chemioterapii) – kohorta EXP2-3a. Została ona opisana także w przedstawionej w kolejnych rozdziałach analizie MAIC, a jej uwzględnienie umożliwiło autorom niniejszego raportu opisanie wyników jakości życia z publikacji *Solomon 2018*, które przedstawiono łącznie dla kohorty EXP2-5, czyli chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii *ALK* TKI.

Tabela 10. Kohorty wydzielone w ramach badania II fazy, publikacja *Solomon 2018*.

Oznaczenie kohorty	Definicja kohorty	Liczebność kohorty
<b>Kohorty z rearanżacją genu <i>ALK</i> (N = 228)</b>		
EXP1	Pacjenci nie otrzymujący wcześniejszego leczenia (z ang. <i>treatment-naive</i> )	30 (13,2%)
EXP2	Pacjenci otrzymujący wcześniej wyłącznie kryzotynib	27 (11,8%)
EXP3a	Pacjenci otrzymujący wcześniej kryzotynib oraz chemioterapię	32 (14,0%)
EXP3b	Pacjenci otrzymujący wcześniej jedną linię <i>ALK</i> TKI II generacji z lub bez wcześniejszej chemioterapii	28 (12,3%)
EXP4	Pacjenci otrzymujący wcześniej dwie linie <i>ALK</i> TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii	65 (28,5%)
EXP5	Pacjenci otrzymujący wcześniej trzy linie <i>ALK</i> TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii	46 (20,2%)
<b>Kohorta z rearanżacją genu <i>ROS1</i></b>		
EXP6	Chorzy leczeni w którejkolwiek linii leczenia	47 (100%)

## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Lee 2019* podano tylko, że w próbie uwzględniono chorych z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genów *ALK* lub *ROS1*. Z kolei w I fazie badania o numerze NCT01970865 uwzględniono chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, a w II fazie badania chorych z przerzu-

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

towym NDRP (odpowiednio próby *Shaw 2017* i *Solomon 2018*). W obu fazach u pacjentów musiała występować rearanżacja genów *ALK* lub *ROS1*. Wymagano również, aby u chorych występowała co najmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1 oraz posiadali oni co najmniej jedną archiwalną próbkę tkanki guza, pobraną przed włączeniem do badania. Do badania NCT01970865 włączono chorych z bezobjawowymi leczonymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN oraz prawidłową funkcją narządów, określaną na podstawie badań laboratoryjnych. W I fazie sprecyzowano także, że kryteria kwalifikacji spełniali pacjenci bez wcześniejszego leczenia, jak i po progresji choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia TKI (w fazie II zdefiniowano poszczególne kohorty w zależności od stosowanych wcześniej leków, co prezentuje Tabela 10). W I fazie wymagano, aby pacjenci charakteryzowali się stopniem 0-1 wg ECOG, a w II fazie badania 0-2 wg tej skali.

W próbie *Lee 2019* nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wykluczenia. W przypadku obu faz próby klinicznej o numerze NCT01970865 główne kryteria dyskwalifikujące chorych z udziału w badaniu obejmowały wcześniejsze leczenie (m.in. duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, wcześniejsza radioterapia [za wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu], systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5 czasów półtrwania leku przed włączeniem, wcześniejsze stosowanie immunoterapii [anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4]) oraz współwystępujące jednostki chorobowe, w tym ucisk na rdzeń kręgowy, aktywne i klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV), aktywną chorobę zapalną układu pokarmowego, klinicznie istotną chorobę sercowo-naczyniową czy też poważne, ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne.

Szczegółowe informacje przedstawiające kryteria włączenia i wykluczenia w analizowanych badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Lee 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaawansowany NDRP z rearanżacją genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i></li> <li>▪ leczenie lorlatynibem w <i>Samsung Medical Center</i> od listopada 2016 do lipca 2018 r.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie przedstawiono</li> </ul>
<i>Shaw 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną rearanżacją genu <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i></li> <li>▪ co najmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1</li> <li>▪ dostępna archiwalna próbka tkanki pobrana przed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ucisk na rdzeń kręgowy, z wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu i stabilizacją lub ustąpieniem objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed włączeniem</li> <li>▪ duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas</li> </ul>

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>włączeniem (biopsja przy włączeniu do badania była opcjonalna)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy bez wcześniejszego leczenia lub po progresji choroby po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia TKI</li> <li>▪ wiek &gt;18 r.ż.</li> <li>▪ ECOG 0 lub 1</li> <li>▪ prawidłowa funkcja narządów</li> <li>▪ parametry w badaniach laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>– liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>– stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>– aktywność izoformy trzustkowej amylazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>– aktywność lipazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>– stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub eGFR <math>\geq 60</math> ml/min</li> <li>– stężenie bilirubiny w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>– aktywność ALT, AST, ALP <math>\leq 2,5 \times</math> GGN (<math>\leq 5 \times</math> GGN w przypadku przerzutów w wątrobie)</li> </ul> </li> <li>▪ włączano chorych z bezobjawowymi leczonymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN</li> <li>▪ włączano chorych z bezobjawowym, radiologicznie podejrzanym zajęciem nowotworowym opon mózgowych</li> <li>▪ jakiegokolwiek ostre AEs poprzednich terapii musiały powrócić do nasilenia wyjściowego lub do stopnia <math>\leq 1</math> wg CTCAE, z wyłączeniem AEs które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta</li> <li>▪ świadoma zgoda na udział w badaniu</li> <li>▪ zdolność do przestrzegania protokołu badania</li> <li>▪ konieczność stosowania co najmniej dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały czas trwania badania i do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (w przypadku możliwości wystąpienia zapłodnienia)</li> </ul>	<p>wymagany do dostatecznego zagojenia się rany</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsza radioterapia, z wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu (<math>\leq 10</math> frakcji, co najmniej 48 godz. przed włączeniem)</li> <li>▪ systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5-krotny okres półtrwania leku przed włączeniem</li> <li>▪ wcześniejsze stosowanie immunoterapii (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4)</li> <li>▪ wcześniejsza chemioterapia wymagająca leczenia ratunkowego komórkami macierzystymi</li> <li>▪ wcześniejsze naświetlanie &gt;25% szpiku kostnego</li> <li>▪ aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV)</li> <li>▪ obecne lub przewidywane zapotrzebowanie na znane silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4 (włączając ich podanie w okresie 10 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu), znane silne induktory CYP3A4 (włączając ich podanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu), równoległe stosowanie leków będącymi substratami CYP3A4 lub CYP2C9 o wąskim zakresie terapeutycznym, równoległe stosowanie leków wrażliwych na substraty CYP2B6, obecne lub przewidywane zapotrzebowanie na silne inhibitory CYP2C19, CYP2C8 lub znane substraty P-gp (włączając ich podanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu)</li> <li>▪ klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa – aktywna lub w okresie &lt;3 mies. przed włączeniem</li> <li>▪ istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy</li> <li>▪ wywiad w kierunku zaawansowanej, rozsianej, obustronnej lub w stopniu 3-4 śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego włóknienia płuc</li> <li>▪ poważne ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne</li> <li>▪ aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyłączeniem: NDRP, nieczerniakowych nowotworów skóry, raka szyjki macicy in situ, brodawkowego raka tarczycy, przewodowego raka piersi in situ, zlokalizowanego lub uznanego za wyliczonego raka stercza</li> <li>▪ aktywna choroba zapalna układu pokarmowego</li> <li>▪ przewlekła biegunka</li> <li>▪ objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego</li> <li>▪ resekcja żołądka lub opaskowanie (z ang. <i>lap band</i>)</li> <li>▪ nieprawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory</li> </ul>
Solomon 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> lat)</li> <li>▪ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy NDRP z rearanżacją genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i></li> <li>▪ przynajmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa według kryteriów RECIST wersja 1.1</li> <li>▪ przynajmniej 1 próbka tkanki guza (archiwalna lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ucisk na rdzeń kręgowy, z wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu i stabilizacją lub ustąpieniem objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed włączeniem</li> <li>▪ duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas</li> </ul>

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>nowo pozyskana) z okresu przed rozpoczęciem badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dopuszczono bezobjawowe (leczone lub nie) przerzuty do OUN</li> <li>▪ stan sprawności ECOG oceniony na 0,1 lub 2</li> <li>▪ jakiegokolwiek ostre AEs poprzednich terapii musiały powrócić do nasilenia wyjściowego lub do stopnia <math>\leq 1</math> wg CTCAE, z wyłączeniem AEs które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta</li> <li>▪ odpowiednia czynność szpiku kostnego, trzustki, nerek oraz wątroby oceniona w badaniach laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>– liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>– stężenie hemoglobiny <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math></li> <li>– aktywność izoformy trzustkowej amylazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>– aktywność lipazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>– stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math> lub eGFR <math>\geq 60 \text{ ml/min}</math></li> <li>– stężenie bilirubiny w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>– aktywność ALT, AST, ALP <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math> (<math>\leq 5 \times \text{GGN}</math> w przypadku przerzutów w wątrobie)</li> </ul> </li> </ul>	<p>wymagany do dostatecznego zagojenia się rany</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsza radioterapia w ciągu 2 tygodni przed włączeniem, z wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu (<math>\leq 10</math> frakcji, co najmniej 48 godz. przed włączeniem)</li> <li>▪ systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5 czasów półtrwania leku przed włączeniem</li> <li>▪ wcześniejsze stosowanie immunoterapii (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4)</li> <li>▪ wcześniejsza chemioterapia wymagająca leczenia ratunkowego komórkami macierzystymi</li> <li>▪ wcześniejsze naświetlanie <math>&gt;25\%</math> szpiku kostnego</li> <li>▪ aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV)</li> <li>▪ obecne lub przewidywane zapotrzebowanie na znane silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4 (włączając ich podanie w okresie 10 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu), znane silne induktory CYP3A4 (włączając ich podanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu), równoległe stosowanie leków będącymi substratami CYP3A4 lub CYP2C9 o wąskim zakresie terapeutycznym, równoległe stosowanie leków wrażliwych na substraty CYP2B6, obecne lub przewidywane zapotrzebowanie na silne inhibitory CYP2C19, CYP2C8 lub znane substraty P-gp (włączając ich podanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu)</li> <li>▪ klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa – aktywna lub w okresie <math>&lt;3</math> mies. przed włączeniem</li> <li>▪ istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy</li> <li>▪ wywiad w kierunku zaawansowanej, rozsianej, obustronnej lub w stopniu 3-4 śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego włóknienia płuc</li> <li>▪ poważne ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne</li> <li>▪ aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyłączeniem: NSCLC, nieczerniakowych nowotworów skóry, raka szyjki macicy in situ, brodawkowego raka tarczycy, przewodowego raka piersi in situ, zlokalizowanego lub uznanego za wyleczonego raka stercza</li> <li>▪ aktywna choroba zapalna układu pokarmowego</li> <li>▪ przewlekła biegunka</li> <li>▪ objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego</li> <li>▪ resekcja żołądka lub opaskowanie (z ang. <i>lap band</i>)</li> <li>▪ nieprawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory</li> </ul>

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano wybrane charakterystyki wyjściowe (kliniczne oraz demograficzne) pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach klinicznych.

Tabela 12. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób włączonych do analizowanych badań.

Charakterystyka	Lee 2019 (N = 12)	Shaw 2017 (N = 54)	Solomon 2018 (N = 275)
<b>Wiek [lata]</b>			
Mediana (IQR)	55 (bd.) Zakres: 35-76	50 (43; 58)	54 (45; 62) Zakres: 19-85
Średnia (SD)	bd.	52 (13)	53,6 (12,1)
<b>Płeć, n (%)</b>			
Mężczyźni	4 (33%)	22 (41%)	118 (43%)
Kobiety	8 (67%)	32 (59%)	157 (57%)
<b>Histologia nowotworu, n (%)</b>			
Gruzołakorak (z ang. <i>adenocarcinoma</i> )	11 (92%)	51 (94%)	bd.
Inna	1 (8%)	3 (6%)	bd.
<b>Ocena sprawności ECOG n (%)</b>			
0	-	20 (38%)	119 (43%)
1	10 (83%)	31 (58%)	146 (53%)
2	2 (17%)	2 (4%)	10 (4%)
<b>Status ALK i ROS1, n (%)</b>			
ALK+	10 (83%)	41 (76%)	228 (82,9%)
ROS1+	2 (17%)	12 (22%)	47 (17,1%)
Nieznany	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
<b>Wcześniejsza terapia ALK/ROS1 TKI, n (%)</b>			
0	0 (0%)	6 (11%)	43 (16%)
1	12 (100%)	20 (37%)	117 (43%)
2	10 (83%)		67 (24%)
3	bd.	28 (52%)	44 (16%)
≥ 4	bd.		4 (1%)
<b>Przerzuty do centralnego układu nerwowego, n (%)</b>			
Brak	3 (25%)	15 (28%)	109 (40%)*

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Charakterystyka	Lee 2019 (N = 12)	Shaw 2017 (N = 54)	Solomon 2018 (N = 275)
Obecne	5 (42%)	39 (72%)	166 (60%)

Kohorty analizowanych badań różniły się liczbą uwzględnionych pacjentów – w badaniu *Lee 2019* uwzględniono znacznie mniej chorych (N = 12) niż w kohorcie opisanej w publikacji *Shaw 2017* (N = 54) lub w publikacji *Solomon 2018* (N = 275). Przyczyną tych różnic był retrospektywny charakter badania *Lee 2019*, w ramach którego zbierano dane dla pacjentów leczonych w jednym ośrodku, spełniających przyjęte kryteria włączenia. W drugim badaniu (NCT01970865) aktywnie poszukiwano uczestników, a próby zarówno fazy I, jak i fazy II, uwzględniały dane nawet z kilkudziesięciu ośrodków.

We włączonych badaniach *Lee 2019*, *Shaw 2017* i *Solomon 2018* uwzględniono chorych w podobnym wieku (mediana 50-55 lat), a większość pacjentów w analizowanych kohortach stanowiły kobiety (od 57% w próbie *Solomon 2018* do 67% w badaniu *Lee 2019*). Gruczolakorak był dominującym podtypem histopatologicznym NDRP (ponad 90% pacjentów), natomiast inne podtypy nie przekroczyły 10%. W badaniu *Lee 2019* tylko 1 (8%) pacjent miał nowotwór o innej histologii niż gruczolakorak – rak płaskonabłonkowy. Pacjenci w tym badaniu byli również bardziej obciążeni chorobą pod względem sprawności niż chorzy z kohort opisanych w próbach *Shaw 2017* oraz *Solomon 2018* – w badaniu nie było chorych z oceną sprawności 0 według ECOG, natomiast znaczna większość (83%, 10 pacjentów) otrzymała ocenę 1. W dwóch pozostałych kohortach również większość pacjentów miała ocenę 1, jednak udział chorych z oceną 0 był również znaczny: 38% w badaniu *Shaw 2017* oraz 43% w *Solomon 2018*. Liczba chorych ze sprawnością ocenioną na 2 w skali ECOG była niewielka: po 2 pacjentów w kohortach opisanych w *Lee 2019* (17%) i *Shaw 2017* (4%) oraz 10 pacjentów w kohorcie opisanej w *Solomon 2018* (4%).

W każdej z analizowanych kohort, znaczną większość stanowili pacjenci z obecną rearanżacją genu *ALK* – stanowili oni od 76% w badaniu *Shaw 2017* do 83% w próbach *Lee 2019* oraz *Solomon 2018*. Pacjenci z rearanżacją *ROS1* stanowili od 17% do 22% ocenianych chorych. Tylko u 1 (2%) chorego (w kohorcie opisanej w *Shaw 2017*) nie udało się ustalić statusu mutacji tych dwóch genów.

W badaniu *Lee 2019* wszyscy chorzy otrzymali przynajmniej 1 linię wcześniejszego leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych *ALK/ROS1* – w przypadku wszystkich 12 chorych był to kryzotynib. Drugą linię leczenia otrzymało w tym badaniu 10 (83%) pacjentów: u 7 (58%) terapię drugiej linii stanowił cerytynib, u 2 (17%) alektynib, natomiast u 1 (8%) pacjenta zastosowano terapię brygatynibem. W dwóch pozostałych badaniach udział pacjentów nie otrzymujących wcześniej żadnej linii leczenia *ALK/ROS1*

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



TKI był niewielki, odpowiednio 11% i 16% w *Shaw 2017* oraz *Solomon 2018*. Chorzy otrzymujący wcześniej 1 linię terapii TKI stanowili odpowiednio 37% oraz 43% tych kohort. W próbie *Shaw 2017* podano, że odsetek chorych otrzymujących 2 lub więcej wcześniejszych linii terapii TKI wynosił 52%, natomiast w próbie *Solomon 2018* wynosił on 41%. Autorzy powyższych publikacji przedstawili bardziej szczegółowe dane i odsetek chorych z dwiema wcześniejszymi liniami leczenia wynosił 24%, z trzema wcześniejszymi liniami leczenia – 16%, natomiast 4 lub więcej linii leczenia zastosowano u 4 (1%) pacjentów.

Tabela 13 przedstawia szczegółowe informacje na temat charakterystyk poszczególnych kohort z badania *Solomon 2018* (zamieszczono informacje na temat grup spełniających kryteria włączenia [EXP3b, EXP4 i EXP5] oraz tych dodatkowo przedstawionych w opisie skuteczności lorlatynibu, czyli EXP2-3a. W zestawieniu pominięto kohorty EXP1 i EXP6, a więc odpowiednio pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia i chorych z rearanżacją genu ROS1).

Tabela 13. Charakterystyka demograficzna i kliniczna poszczególnych kohort z badania *Solomon 2018*.

Charakterystyka	EXP2-3a (N = 59)	EXP3b (N = 28)	EXP4-5 (N = 111)	EXP2-5 (N = 198)
<b>Wiek</b>				
Mediana (IQR)	54 (46; 66)	54 (46,5; 64)	51 (43; 59)	53 (44; 62)
Średnia (SD)	57,4 (12,1)	55 (11,6)	53,2 (11,9)	53,2 (11,9)
Zakres	30-85	33-77	29-83	29-85
<b>Płeć, n (%)</b>				
Mężczyźni	20 (34%)	12 (43%)	49 (44%)	81 (41%)
Kobiety	39 (66%)	16 (57%)	62 (56%)	117 (59%)
<b>Rasa, n (%)</b>				
biała	31 (53%)	7 (25%)	59 (53%)	97 (49%)
czarna	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (1%)
azjatycka	17 (29%)	16 (57%)	37 (33%)	70 (35%)
inna	2 (3%)	1 (4%)	5 (5%)	8 (4%)
niesprecyzowana	9 (15%)	3 (11%)	10 (9%)	22 (11%)
<b>Ocena sprawności ECOG n/N (%)</b>				
0	28 (47%)	15 (54%)	46 (41%)	89 (45%)
1	30 (51%)	13 (46%)	59 (53%)	102 (52%)
2	1 (2%)	0 (0%)	6 (5%)	7 (4%)
<b>Przerzuty do OUN, n (%)</b>				

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Charakterystyka	EXP2-3a (N = 59)	EXP3b (N = 28)	EXP4-5 (N = 111)	EXP2-5 (N = 198)
Obecne wyjściowo	37 (63%)	13 (46%)	83 (75%)	133 (67%)
Wyjściowa liczba przerzutów 1-3	13 (35%)	4 (31%)	34 (41%)	51 (38%)
Wyjściowa liczba przerzutów 4-6	12 (32%)	6 (46%)	25 (30%)	43 (32%)
Wyjściowa liczba przerzutów 7-9	7 (19%)	3 (23%)	14 (17%)	24 (18%)
Wyjściowa liczba przerzutów ≥ 10	5 (14%)	0 (0%)	10 (12%)	15 (11%)
Mediana (IQR) wyjściowej liczby przerzutów	5 (3; 7)	6 (3; 6)	4 (2; 7)	5 (2; 7)
<b>Wcześniejsza radioterapia, n (%)</b>				
Ogółem	30 (51%)	12 (43%)	83 (75%)	125 (63%)
Radioterapia OUN	19 (32%)	8 (29%)	59 (53%)	86 (43%)
<b>Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, n (%)</b>				
0	24 (41%)	15 (54%)	26 (23%)	65 (33%)
1	30 (51%)	10 (36%)	43 (39%)	83 (42%)
2	2 (3%)	2 (7%)	26 (23%)	30 (15%)
3	3 (5%)	1 (4%)	8 (7%)	12 (6%)
>4	0 (0%)	0 (0%)	8 (7%)	8 (4%)
<b>Wcześniejsza terapia ALK/ROS1 TKI, n/N (%)</b>				
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1	59 (100%)	28 (100%)	0 (0%)	87 (44%)
2	0 (0%)	0 (0%)	65 (59%)	65 (33%)
3	0 (0%)	0 (0%)	42 (38%)	42 (21%)
>4	0 (0%)	0 (0%)	4 (4%)	4 (2%)

### 5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym

Z uwagi na fakt, iż dla badania klinicznego o numerze NCT01970865 większość danych o skuteczności i bezpieczeństwie pochodziła z fazy II, do oceny zgodności analizowanych prób z programem lekowym włączono publikację *Solomon 2018*. Z racji bardzo ograniczonych kryteriów włączenia i wykluczenia w niniejszym rozdziale nie uwzględniono próby *Lee 2019*, jednak można wskazać, że 83% chorych włączonych do tej próby otrzymała wcześniej ALK TKI II generacji w drugiej linii leczenia.

Biorąc pod uwagę kryteria selekcji pacjentów zebrane w tabeli poniżej, należy uznać, że badanie *Solomon 2018*, a w szczególności jego kohorta EXP3b-5, przedstawia populację w dużym stopniu wiarygodną

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

zewnątrznie, reprezentatywną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie leczenia.

Szczegółowo kryteria kwalifikacji pacjentów przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione w metodologii analizowanych prób, wraz z krótką analizą zestawiono w tabeli poniżej.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 14. Ocena zgodności metodologii włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>Solomon 2018</i>	Zgodność
Rozpoznanie podstawowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie <i>ALK</i>:               <ol style="list-style-type: none"> <li>raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</li> <li>raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</li> <li>raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (z ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS)</li> </ol> </li> <li>obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych</li> <li>nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy NDRP z rearanżacją genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>;</li> <li>przynajmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa według kryteriów RECIST wersja 1.1</li> <li>dopuszczono chorych z bezobjawowymi leczonymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN</li> </ul>	<p><b>Kryteria zgodne</b></p> <p>Do badania <i>Solomon 2018</i> włączano także chorych z rearanżacją genu <i>ROS1</i>, ale stanowili oni oddzielnie ocenianą kohortę pacjentów (EXP6).</p> <p>PL precyzuje podtypy histopatologiczne nowotworu, nie obejmując raka płaskonabłonkowego (podtypu NDRP), należy zaznaczyć, że w tym podtypie rearanżacje genu <i>ALK</i> są bardzo rzadkie, z tego też powodu wytyczne PUO zalecają ocenę genu <i>ALK</i> tylko w raku innym niż płaskonabłonkowy.</p> <p>W badaniu <i>Solomon 2018</i> włączano pacjentów z rakiem przerzutowym, natomiast PL obejmuje także stopień miejscowo zaawansowany (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) – taka populacja została uwzględniona w badaniach <i>Shaw 2019</i> i <i>Lee 2019</i>.</p> <p>Zarówno w programie lekowym, jak i w badaniu <i>Solomon 2018</i> dopuszczono obecność bezobjawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym</p>
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 roku życia</li> <li>sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci (≥ 18 lat)</li> <li>stan sprawności ECOG oceniony na 0,1 lub 2</li> </ul>	<b>Kryteria zgodne</b>
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>progresja po zastosowaniu inhibitorów <i>ALK</i> II generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy bez wcześniejszego leczenia lub po progresji choroby po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu <i>ALK</i> TKI</li> </ul>	<p><b>Kryteria częściowo zgodne (zgodne w obrębie wyróżnionych kohort).</b></p> <p>Wśród pacjentów <i>ALK+</i> w badaniu <i>Solomon 2018</i> uwzględniono także kohortę chorych wcześniej nieleczonych, ale wyniki przedstawiano oddzielnie w wyróżnionych kohortach, w tym wśród chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii <i>ALK</i> TKI – kohorta EXP2-5</p>

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>Solomon 2018</i>	Zgodność
Kryteria włączenia związane ze stanem pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów)</li> <li>• czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</li> <li>• nieobecność przeciwwskazań do stosowania lorlatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> <li>• czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy)</li> <li>• czynność wątroby umożliwiającą leczenie:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>b. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek ostre AEs poprzednich terapii musiały powrócić do nasilenia wyjściowego lub do stopnia <math>\leq 1</math> wg CTCAE, z wyłączeniem AEs które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta</li> <li>• odpowiednia czynność szpiku kostnego, trzustki, nerek oraz wątroby oceniona w badaniach laboratoryjnych:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>b. liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>c. stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>d. aktywność izoformy trzustkowej amylazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>e. aktywność lipazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>f. stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub eGFR <math>\geq 60</math> ml/min</li> <li>g. stężenie bilirubiny w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>h. aktywność ALT, AST, ALP <math>\leq 2,5 \times</math> GGN (<math>\leq 5 \times</math> GGN w przypadku przerzutów w wątrobie)</li> </ol> </li> </ul>	<p>(N = 198), a w wśród nich u chorych po zastosowaniu kryzotynibu – kohorta EXP2-3a (N = 59) oraz chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI II generacji – kohorta EXP3b-5 (N = 139) (populacja docelowa w raporcie). Gdzie było to możliwe wyróżniano podgrupę docelową, podano także wyniki w szerszych kohortach, częściowo spełniających założenia programu.</p> <p><b>Kryteria zgodne.</b></p>

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>Solomon 2018</i>	Zgodność
Współchorobowość i inne terapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia</li> <li>wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie</li> <li>wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym</li> </ul>	<p><u>W badaniu zdefiniowano następujące kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ucisk na rdzeń kręgowy, za wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu i stabilizacją lub ustąpieniem objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed włączeniem</li> <li>duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas wymagany do dostatecznego zagojenia się rany</li> <li>wcześniejsza radioterapia w ciągu 2 tygodni przed włączeniem, za wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu (<math>\leq 10</math> frakcji, co najmniej 48 godz. przed włączeniem)</li> <li>systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5 czasów półtrwania leku przed włączeniem</li> <li>wcześniejsze stosowanie immunoterapii (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4)</li> <li>wcześniejsza chemioterapia wymagająca leczenia ratunkowego komórkami macierzystymi</li> <li>wcześniejsze naświetlanie <math>&gt;25\%</math> szpiku kostnego</li> <li>aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV)</li> <li>obecne lub przewidywane zapotrzebowanie na znane silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4 (włączając ich podanie w okresie 10 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu), znane silne induktory CYP3A4 (włączając ich podanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu), równoległe stosowanie leków będącymi substratami CYP3A4 lub CYP2C9 o wąskim zakresie terapeutycznym, równoległe stosowanie leków wrażliwych na substraty CYP2B6, obecne lub przewidywane zapotrzebowanie na silne inhibitory CYP2C19, CYP2C8 lub znane substraty P-gp (włączając ich podanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu)</li> <li>klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa – aktywna lub w okresie <math>&lt;3</math> mies. przed włączeniem</li> <li>istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy</li> <li>wywiad w kierunku zaawansowanej, rozsiaanej, obustronnej lub w stopniu 3-4 śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego włóknienia płuc</li> </ul>	Kryteria zgodne.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>Solomon 2018</i>	Zgodność
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne</li> <li>• aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyłączeniem: NSCLC, nieczerniakowych nowotworów skóry, raka szyjki macicy in situ, brodawkowego raka tarczycy, przewodowego raka piersi in situ, zlokalizowanego lub uznanego za wyleczonego raka stercza</li> <li>• aktywna choroba zapalna układu pokarmowego</li> <li>• przewlekła biegunka</li> <li>• objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego</li> <li>• resekcja żołądka lub opaskowanie (z ang. lap band)</li> <li>• nieprawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory</li> </ul>	

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych badaniach ocenianą interwencją stanowił lorlatynib. W próbie *Lee 2019* oraz *Solomon 2018* chorzy otrzymywali leczenie w dawce 100 mg/dzień. Z kolei w badaniu I fazy – *Shaw 2017* – analizowano różne dawki tego leku i na jego podstawie wybrano dawkę rekomendowaną w postaci 100 mg/dzień, zastosowaną we wcześniej wymienionych próbach.

We włączonych próbach terapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, niekontrolowanej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody przez pacjenta. W badaniach *Shaw 2017* i *Solomon 2018* po wystąpieniu progresji choroby, pacjent mógł kontynuować terapię, o ile przynosiła ona w opinii badacza jeszcze kliniczne korzyści.

Szczegółowe informacje na temat interwencji stosowanej we włączonych badaniach zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Opis interwencji w próbach *Lee 2019*, *Shaw 2017* i *Solomon 2018*.

Opis interwencji	<i>Lee 2019</i>	<i>Shaw 2017</i>	<i>Solomon 2018</i>
Główna interwencja	Lorlatynib w dawce 100 mg/dzień (w dawce rekomendowanej w próbie I fazy <i>Shaw 2017</i> ) w cyklach 21-dniowych; leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, niekontrolowanej toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta	Lorlatynib w dawce początkowej 10 mg/dzień, podawany doustnie (wybrany na podstawie przedklinicznych badań toksykologicznych); zaplanowano ocenę lorlatynibu w rosnących dawkach 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300 i 400 mg/dobą – zwiększanie dawki następowało na podstawie oceny uwzględniającej co najmniej 3 pacjentów oraz docelowym prawdopodobieństwem wystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę* ( <i>dose-limiting toxicity</i> ) na poziomie 0,33 lub mniej; protokół próby dopuszczał analizę innych dawek w oparciu o obserwowane bezpieczeństwo i ekspozycję, stąd analizowano także dawkę 35, 75 i 100 mg BID; cykle leczenia trwały 21 dni, leczenie kontynuowano przez czas nieokreślony, do momentu stwierdzenia przez badacza progresji choroby, pogorszenia stanu klinicznego pacjenta lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody przez pacjenta (badacz mógł pozwolić na kontynuowanie leczenia po progresji choroby); leczenie było również przerywane całkowicie, jeśli chorzy nie wyzdrowieli z żadnego stopnia obserwowanej toksyczności w ciągu 42 dni	Lorlatynib w dawce 100 mg/dzień (w postaci tabletek) w cyklach 21-dniowych; leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, niekontrolowanej toksyczności, zgonu pacjenta lub wycofania przez niego zgody (decyzją badacza po wystąpieniu progresji choroby, pacjent mógł kontynuować terapię, o ile przynosiła ona jeszcze kliniczne korzyści)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Opis interwencji	Lee 2019	Shaw 2017	Solomon 2018
Modyfikacja terapii	bd.	Zwiększenie dawki u chorego było dopuszczone, jeśli: 1 cykl został zakończony bez żadnej toksyczności ograniczającej dawkę, maksymalna toksyczność związana z lekiem podczas poprzednich cykli nie osiągnęła więcej niż 2 stopnia nasilenia lub 3 pacjentów stosujących wyższą dawkę zakończyło 1 cykl bez toksyczności ograniczającej dawkę; dozwolone było także tymczasowe przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki, które następowało decyzją badacza i było zalecane w przypadku wystąpienia hematologicznych i niehematologicznych AEs związanych z leczeniem, które obejmowały (ale nie było ograniczone) do: zapalenie trzustki, zapalenie płuc, wydłużenie odstępu QTc, wzrost stężenia lipidów, wpływ na OUN czy też dysfunkcję LVEF	Opóźnienie podawania dawki lub jej redukcję dopuszczano w celu kontrolowania pojawiających się AEs. Całkowite przerwanie terapii następowało u chorego, który wymagał więcej niż 3 zmniejszeń dawki.
Leczenie dodatkowe	bd.	bd.	bd.

\* za toksyczność ograniczającą dawkę uznawano zdarzenie niepożądane wyszczególnione w protokole próby, które wystąpiło w pierwszym cyklu leczenia (21 dni) i uznano je za związane z prowadzonym leczeniem; za maksymalnie tolerowaną dawkę uznawano taką, która była najbliższą, ale nie była większa niż 33% prawdopodobieństwa toksyczności ograniczającej dawkę.

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 5.4 Skuteczność kliniczna

Dane na temat skuteczności terapii lorlatynibem odnaleziono w publikacji *Solomon 2018*, przedstawiającej wyniki II fazy badania klinicznego o numerze NCT01970865 oraz w retrospektywnej próbie *Lee 2019*. Ponieważ w pierwszej ze wspomnianych prób wyróżniono różne kohorty, w niniejszym rozdziale wypisano dane z tych, które spełniały kryteria włączenia dla populacji analizowanej w raporcie, czyli EXP3b – pacjenci otrzymujący wcześniej jedną linię ALK TKI II generacji z lub bez wcześniejszej chemioterapii, EXP4 – chorzy otrzymujący wcześniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii oraz EXP5 – pacjenci otrzymujący wcześniej trzy linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii – stanowią one kohortę chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI II generacji – kohorta EXP3b-5 (N = 139).

Dodatkowo przedstawiono wyniki dla kohorty EXP2 i EXP3a (pacjentów po kryzotynibie oraz po wcześniejszej chemioterapii lub bez niej) – kohorta chorych po zastosowaniu kryzotynibu EXP2-3a (N = 59). Kohorty te zostały opisane także w przedstawionej w kolejnych rozdziałach analizie MAIC, a ich uwzględnienie umożliwiło autorom niniejszego raportu opisanie wyników jakości życia z publikacji *Solomon 2018*, które przedstawiono łącznie dla kohorty EXP2-5. Łączy ona w sobie wyżej wymienione kohorty i składa się z chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI (N = 198).

Nie opisano w ogóle wyników dla kohort EXP1 i EXP6, a więc odpowiednio pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia i chorych z rearanżacją genu ROS1 – chorzy spoza populacji docelowej dla niniejszego raportu.

W publikacji *Solomon 2018* odnaleziono dane z datą odcięcia danych 15 marca 2017 r. (mediana okresu obserwacji około 7 miesięcy). Ponadto przedstawiono również aktualizację informacji z datą odcięcia danych 2 lutego 2018 r. (dla kohorty pacjentów leczonych co najmniej jednym ALK TKI mediana okresu obserwacji 16,6 [95% CI: 15,2; 17,0] miesiąca), którą zamieszczono w publikacji *Shaw 2019*, doniesieniu i posterze konferencyjnym *Besse 2018*, a także doniesieniu *Bauer 2018* (podano w nim tę samą datę odcięcia danych, przy czym wskazano, że dla kohorty EXP2-5 mediana okresu obserwacji w ocenie PFS wyniosła 19 miesięcy [95% CI: 17,9; 20,7]). Dodatkowo w publikacji *Bauer 2020* podano informacje, że w dacie odcięcia danych 2 lutego 2018 r. mediana okresu obserwacji w ocenie PFS dla kohorty EXP2-3a wyniosła 18,2 miesiąca (95% CI: 18,0; 21,1), a dla kohorty EXP3b-5 19,1 miesiąca (95% CI: 16,5; 20,8). Z uwagi na to, że w publikacji *Shaw 2017* nie odnaleziono wyróżnionych wyników skutecz-

ność dla dawki lorlatynibu ocenianej w niniejszym raporcie, poniżej nie przedstawiono informacji o skuteczności z I fazy badania klinicznego o numerze NCT01970865.

### 5.4.1 Odpowiedź na leczenie

Informacje na temat odpowiedzi na leczenie z badań *Lee 2019* i *Solomon 2018* przedstawia Tabela 16. Należy zaznaczyć, że w badaniu *Solomon 2018* większość danych pochodziła z krótszego okresu obserwacji, chyba, że zaznaczono inaczej.

W próbie *Lee 2019* odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie radiografii lub tomografii klatki piersiowej (pierwszą wykonywano w każdym cyklu leczenia, natomiast drugą co 2 lub 3 cykl; dodatkowe badania mogły być przeprowadzone w oparciu o decyzję badacza) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Tożsame kryteria zastosowano także w badaniu o numerze NCT01970865 – pacjenci byli poddawani tomografii klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, a także rezonansowi magnetycznemu głowy (przez pierwsze 30 miesięcy badania wykonywano co 6 tygodni, a następnie co 12 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej).

Tabela 16. Ogólna odpowiedź na leczenie; badania Lee 2019 i Solomon 2018 (faza II).

Punkt końcowy związany z ogólną odpowiedzią na leczenie	Lee 2019 (N = 9)**	Solomon 2018						
		EXP3b (N = 28)	EXP4 (N = 65)	EXP5 (N = 46)	EXP4-5 (N = 111)	EXP3b-5 (N = 139*)	EXP2-3a (N = 59)	EXP2-5 (198)
Odpowiedź całkowita	0 (0%)	1 (3,6%)	2 (3,1%)	0 (0%)	2 (2%)	3 (2,2%)*	1 (2%)	4 (2%)
Odpowiedź częściowa	6 (67%)^	8 (28,6%)	25 (38,5%)	16 (34,8%)	41 (37%)	49 (35,3%*)	40 (68%)	89 (45%)
Choroba stabilna	2 (22%)*	10 (35,7%)	22 (33,8%)	16 (34,8%)	38 (34%)	48 (34,5%*)	10 (17%)	58 (29%)
Obiektywna progresja	0 (0%)*	7 (25,0%)	10 (15,4%)	10 (21,7%)	20 (18%)	27 (19,4%*)	6 (10%)	33 (17%)
Nieokreślone	0 (0%)	2 (7,1%)	6 (9,2%)	4 (8,7%)	10 (9%)	12 (8,6%*)	2 (3%)	14 (7%)
Data odcięcia: 15 marca 2017 r.								
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie % (95% CI)	6 (67%)*	32,1% (15,9%; 52,4%) n = 9	41,5% (29,4%; 54,4%) n = 27	34,8% (21,4%; 50,2%) n = 16	38,7% (29,6%; 48,5%) n = 43	37,4%* n = 52	69,5% (56,1%; 80,8%) n = 41	47% (39,9%; 54,2%) n = 93
		Data odcięcia: 2 lutego 2018 r.						
		42,9%, (24,5%; 62,8%)# n = 12* <sup>&amp;</sup>	bd.	bd.	39,6%, (30,5%; 49,4%)# n = 44* <sup>&amp;</sup>	40%, (32%; 49%) n = 56*	72,9%, (59,7%; 83,6%)# n = 43*	50%* n = 99*
Data odcięcia: 15 marca 2017 r.								
Mediana czasu do odpowiedzi guza zaobserwowanej po raz pierwszy (IQR) [miesiące]	1,6 (zakres: 1,3-2,1)^	1,4 (1,4-2,7)	bd.	bd.	1,4 (1,4-2,9)	bd.	1,4 (1,3-2,6)	1,4 (1,3-2,7)
		Data odcięcia: 2 lutego 2018 r.						
		1,4 (1,2-16,6)#	bd.	bd.	1,4 (1,2-16,4)#	bd.	bd.	bd.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Punkt końcowy związany z ogólną odpowiedzią na leczenie	Lee 2019 (N = 9)**	Solomon 2018						
		EXP3b (N = 28)	EXP4 (N = 65)	EXP5 (N = 46)	EXP4-5 (N = 111)	EXP3b-5 (N = 139*)	EXP2-3a (N = 59)	EXP2-5 (198)
		Data odcięcia: 15 marca 2017 r.						
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]	5,0 (zakres: 1,0-15,1)^^	no. (4,1; no.) <sup>###</sup>	6,9 (5,2; no.)	no. (4,2; no.)	no. (5,5; no.) <sup>###</sup>	bd.	no. (11,1; no.) <sup>###</sup>	no. (11,1; no.)
		Data odcięcia: 2 lutego 2018 r.						
		5,6 (4,2; no.) <sup>#</sup>	bd.	bd.	9,9 (5,7; 24,4) <sup>#</sup>	7,1 (5,6; 24,4)	no. (8,4; no.)	bd.
Mediana okresu obserwacji oceny odpowiedzi (IQR) [miesiące] <sup>&amp;&amp;</sup>	5,8 (zakres: 1,3-16,5)^^^	7,0 (5,6-8,3)	bd.	bd.	7,2 (5,6-9,8)	bd.	6,9 (4,2-7,0)	6,9 (5,6; 8,3)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* nie uwzględniono dwóch pacjentów z rearanżacją ROS1 oraz jednego chorego z rearanżacją genu *ALK*, dla którego nie była dostępna ocena odpowiedzi z powodu poważnego bakteryjnego i wirusowego zapalenia płuc;

\*\*\* u jednego chorego odnotowano wstępnie progresję, ale decyzją badacza kontynuowano u niego leczenie lorlatynibem i po 6 miesiącach wykazywał on potwierdzoną chorobę stabilną;

# informacje z doniesienia i posteru konferencyjnego *Besse 2018*;

### w doniesieniu i prezentacji *Solomon 2017a* podano dodatkowo, że długość odpowiedzi na leczenie  $\geq 6$  miesięcy wystąpiła u 33% (3/9) chorych z kohorty EXP3b, 49% (20/41) z EXP2-3a i 47% (20/43) z EXP4-5;

^ w dacie odcięcia danych (2 września 2018 r.) podano, że na 7 przypadków odpowiedzi częściowej (łącznie z jednym u chorego z rearanżacją genu ROS1) nadal występowała ona u 4 (57%) chorych;

^^ przedstawiono informacje prawdopodobnie łącznie dla pacjentów z rearanżacją genu *ALK* i *ROS1*;

^^^ mediana okresu leczenia;

& w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lorviqua (*ChPL Lorviqua 2020*) podano dodatkowo, że wśród 12 przypadków ORR w grupie EXP3b, 1 dotyczył całkowitej odpowiedzi, natomiast 11 odpowiedzi częściowej, natomiast wśród 44 przypadków w grupach EXP4-5, odpowiedź całkowitą stwierdzono w 2, natomiast odpowiedź częściową – w 42 przypadkach;

&& dla daty odcięcia danych 15 marca 2017 r.;

no. nie osiągnięto.

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

W podgrupie spełniającej kryteria niniejszego raportu, a więc **pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji** (kohorta EXP3b-5) z badania *Solomon 2018* w okresie obserwacji o medianie około 7 miesięcy całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 2,2% chorych, natomiast odpowiedź częściową stwierdzono u 35,3% chorych. W przypadku odpowiedzi całkowitej taki sam odsetek stwierdzono także w **populacji chorych po kryzotynibie stosowanym po wcześniejszej chemioterapii lub bez niej** (kohorta EXP 2-3a) oraz **populacji pacjentów po co najmniej jednym ALK TKI** (kohorta EXP2-5), na którą składały się wymienione wcześniej kohorty (w obu 2%).

Analizując częstości występowania odpowiedzi częściowej w próbie *Solomon 2018* większy odsetek pacjentów ją uzyskujących stwierdzono u pacjentów po kryzotynibie w porównaniu do pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji, odpowiednio 68% vs 35,3% – miało to również wpływ na wyniki w kohorcie łączącej te dwie grupy, gdzie częstość odpowiedzi częściowej wyniosła 45% (kohorta EXP2-5). Podobny rozkład wyników dotyczył również potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie – najwyższa była wśród pacjentów po kryzotynibie z wcześniejszą chemioterapią lub bez niej (69,5%), później w populacji pacjentów po co najmniej 1 ALK TKI (46,9%), a najmniejsza u chorych otrzymujących wcześniej co najmniej 1 ALK TKI II generacji (37,4%). Zbliżony trend obserwowano także w dłuższym okresie obserwacji (o medianie prawie 17 miesięcy, odcięcie 2 lutego 2018 roku), gdzie odsetek ten wyniósł 73% wśród pacjentów po kryzotynibie z wcześniejszą chemioterapią lub bez niej, 50% w populacji pacjentów po co najmniej jednym ALK TKI i 40% u chorych otrzymujących wcześniej co najmniej 1 ALK TKI II generacji. Natomiast w badaniu *Lee 2019* potwierdzoną odpowiedź obiektywną stwierdzono u 67% chorych (w próbie tej wszyscy chorzy otrzymali wcześniej kryzotynib w 1 linii, a 83% ALK TKI II generacji w 2 linii leczenia).

W obu analizowanych badaniach mediana czasu do odpowiedzi guza zaobserwowanej po raz pierwszy była podobna i wynosiła 1,4-1,6 miesiąca. Natomiast mediana okresu trwania odpowiedzi wynosiła 5,0 miesięcy w badaniu *Lee 2019*, a w próbie *Solomon 2018* była w dłuższym okresie obserwacji dłuższa i wyniosła 7,1 miesiąca u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 ALK TKI II generacji.

Autorzy przedstawili również szczegółową ocenę wewnątrzczaszkowej oraz pozaczaszkowej odpowiedzi na leczenie – dane odnośnie tych odpowiedzi zamieszczono w poniższej tabeli.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 17. Wewnątrzczaszkowa i pozaczaszkowa odpowiedź na leczenie; badania *Lee 2019* i *Solomon 2018* (faza II).

Punkt końcowy związany z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie	Lee 2019	Solomon 2018						
		EXP3b	EXP4	EXP5	EXP4-5	EXP3b-5	EXP2-3a	EXP2-5
<b>Odpowiedź wewnątrzczaszkowa (wśród pacjentów z <math>\geq 1</math> wyjściowo mierzalną zmianą w obrębie OUN)</b>								
N	3 <sup>^</sup>	9	25	24	49	58*	23	81
Odpowiedź całkowita	1 (33%)	1 (11,1%)	6 (24,0%)	4 (16,7%)	10 (20%)	11 (19,0%)*	5 (22%)	16 (20%)
Odpowiedź częściowa	2 (67%)	4 (44,4%)	10 (40,0%)	6 (25,0%)	16 (33%)	20 (34,5%)*	15 (65%)	35 (43%)
Choroba stabilna	bd.	0 (0%)	7 (28,0%)	10 (41,7%)	17 (35%)	17 (29,3%)*	3 (13%)	20 (25%)
Obiektywna progresja	bd.	3 (33,3%)	2 (8,0%)	2 (8,3%)	4 (8%)	7 (12,1%)*	0 (0%)	7 (9%)
Nieokreślone	bd.	1 (11,1%)	0	2 (8,3%)	2 (4%)	3 (5,2%)*	0 (0%)	3 (4%)
Data odcięcia: 15 marca 2017 r. <sup>@</sup>								
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie, % (95% CI)	3* (100%)	55,6% (21,2%; 86,3%) n = 5	64,0% (42,5%; 82,0%) n = 16	41,7% (22,1%; 63,4%) n = 10	53,1% (38,3%; 67,5%) n = 26	53,4%* n = 31*	87,0% (66,4%; 97,2%) n = 20	63,0% (51,5%; 73,4%) n = 51
		Data odcięcia: 2 lutego 2018 r.						
		66,7% (29,9%; 92,5%) <sup>#</sup> n = 6*/9 <sup>S</sup>	58% (37%; 78%) <sup>SS</sup> n = 14*/24 <sup>SS</sup>	46% (26%; 67%) <sup>SS</sup> n = 11*/24 <sup>SS</sup>	52,1% (37,2%; 66,7%) <sup>#</sup> n = 25/48* <sup>S</sup>	54,4% (40,7%; 67,6%) <sup>###</sup> n = 31/57 <sup>###</sup>	87,5% (67,6%; 97,3%) <sup>###</sup> n = 21/24 <sup>###</sup>	64,2%* n = 52*/81*
Data odcięcia: 15 marca 2017 r.								
Mediana czasu do pierwszej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi guza (IQR) [miesiące]	bd.	1,4 (1,4-2,6)	bd.	bd.	1,4 (1,3-3,1)	bd.	1,4 (1,3-1,4)	1,4 (1,3; 2,7)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Punkt końcowy związany z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie	Lee 2019	Solomon 2018						
		EXP3b	EXP4	EXP5	EXP4-5	EXP3b-5	EXP2-3a	EXP2-5
Data odcięcia: 15 marca 2017 r.								
Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (95% CI) [miesiące]	bd.	no. (4,1; no.)	14,5 (6,0; 14,5)	no. (6,9; no.)	14,5 (6,9; 14,5)	bd.	no. (8,4; no.)	14,5 (8,4; 14,5)
Data odcięcia: 2 luty 2018 r.								
		no. (4,1; no.)	bd.	bd.	12,4 (6,0; no.)	12,4 (5,8; no.) <sup>###</sup>	no. (15,2 no.) <sup>###</sup>	bd.
<b>Odpowiedź wewnątrzczaszkowa (pacjenci ogółem, data odcięcia: 2 luty 2018 r.)</b>								
N	bd.	13	bd.	bd.	81	94*	37	131*
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie, % (95% CI)	bd.	46,2% (19,2%; 74,9%) <sup>#</sup> n = 6*	bd.	bd.	48,1% (36,9%; 59,5%) <sup>#</sup> n = 39*	47,9%* n = 45*	70,3% (53,0%; 84,1%) <sup>#</sup> n = 26*	54,2%* n = 71*
Mediana czasu do pierwszej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi guza (IQR) [miesiące]	bd.	1,4 (1,2-3,0) <sup>#</sup>	bd.	bd.	1,4 (1,2-16,2) <sup>#</sup>	bd.	1,4 (1,1; 5,7)	bd.
Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (95% CI) [miesiące]	bd.	no. (4,1; no.) <sup>#@@</sup>	bd.	bd.	14,5 (11,1; no.) <sup>#@@</sup>	bd.	no. (19,5; no.) <sup>#@@</sup>	bd.
<b>Odpowiedź pozaczaszkowa</b>								
N	3 <sup>^</sup>	27	65	45	110*	137*	59 <sup>^^</sup>	196*
Odpowiedź całkowita	bd.	1 (3,7%)	2 (3,1%)	2 (4,4%)	4 (3,6%)*	5 (3,6%)*	EXP2: 2 (7,4%) EXP3a: 0 (0%)	7 (3,6%)*
Odpowiedź częściowa	bd.	6 (22,2%)	22 (33,8%)	14 (31,1%)	36 (32,7%)*	42 (30,7%)*	EXP2: 15 (55,6%) EXP3a: 15 (46,9%)	72 (36,7%)*
Choroba stabilna	bd.	14 (51,9%)	27 (41,5%)	17 (37,8%)	44 (40%)*	58 (42,3%)*	EXP2: 9 (33,3%) EXP3a: 13 (40,6%)	80 (40,8%)*

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Punkt końcowy związany z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie	Lee 2019	Solomon 2018						
		EXP3b	EXP4	EXP5	EXP4-5	EXP3b-5	EXP2-3a	EXP2-5
Obiektywna progresja	bd.	4 (14,8%)	8 (12,3%)	8 (17,8%)	16 (14,5%)*	20 (14,6%)*	EXP2: 1 (3,7%) EXP3a: 2 (6,3%)	23 (11,7%)*
Nieokreślone	bd.	2 (7,4%)	6 (9,2%)	4 (8,9%)	10 (9,1%)*	12 (8,8%)*	EXP2: 0 (0%) EXP3a: 2 (6,3%)	14 (7,1%)*
Data odcięcia: 15 marca 2017 r.								
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (%; 95% CI)	bd.	25,9% (11,1%; 46,3%) n = 7	36,9% (25,3%; 49,8%) n = 24	35,6% (21,9%; 51,2%) n = 16	36,4%* n = 40*	34,3%* n = 47*	EXP2: 63,0% (42,4%; 80,6%), n = 17 EXP3a: 46,9% (29,1%; 65,3%), n = 15	40,3%* n = 79*
Data odcięcia: 2 lutego 2018 r. <sup>§§</sup>								
Mediana czasu trwania odpowiedzi pozaczaszkiowej (95% CI) [miesiące]	bd.	32% (16%; 52%) n = 9*/28	38% (27%; 51%) n = 25*/65	39% (25%; 55%) n = 18*/46	38,7%* n = 43*/111*	37% (29%; 46%) n = 51*/139	bd.	bd.
Mediana czasu trwania odpowiedzi pozaczaszkiowej (95% CI) [miesiące]	bd.	no. (6,8; no.)	6,1 (5,3; no.)	9,7 (5,6; no.)	bd.	Odcięcie danych 2 lutego 2018 (Carmidge 2019): 9,7 (6,1; no.)	EXP2: no. (5,4; no.) EXP3a: no. (6,8; no.)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ pacjenci z rearanżacją genu ALK;

^^ 27 (EXP2) i 32 (EXP3a);

# informacje z doniesienia i posteru konferencyjnego *Besse 2018*;

### dane z publikacji *Bauer 2020*; podano, że wśród 21 przypadków ORR w grupie EXP2-3a, 6 dotyczyło całkowitej odpowiedzi, natomiast 15 odpowiedzi częściowej, natomiast wśród 31 przypadków w grupach EXP3b-5, odpowiedź całkowitą stwierdzono w 12, natomiast odpowiedź częściową w 19 przypadkach; ponadto w publikacji przedstawiono odsetki chorych uzyskujących ORR wewnątrzczaszkową z 95% CI (w tym odpowiedź całkowitą i odpowiedź częściową) oraz medianę czasu jej trwania z 95% CI: w EXP2-3a (N = 8) odpowiednio 50,0% (95% CI: 15,7%; 84,3%)(w tym CR 12,5%, a PR 37,5%) i mediana nie osiągnięta (95% CI: 2,8; no.) i w EXP3b-5 (N = 30) odpowiednio 40,0% (95% CI: 22,7%; 59,4%)(w tym CR 16,7%, a PR 23,3%) i mediana 12,4 miesiąca (95% CI: 11,1; no.); dodatkowo autorzy publikacji podali, że u 2 chorych z wyjściowym nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (*leptomeningeal disease*) także potwierdzono aktywność lorlatynibu (u jednego wystąpiła obiektywna i całkowita we-

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- wnątrzczaśzkowa odpowiedź i nie miał on progresji w momencie analizy, z czasem do progresji wynoszącym 21,9 miesiąca, a u drugiego wystąpiła obiektywna i częściowa wewnątrzczaśzkowa odpowiedź z czasem do progresji wynoszącym 11 miesięcy);
- @ odnaleziono doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a*, w którym podano, że wewnątrzczaśzkowa potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 5/12 (42%) chorych z EXP3b, 25/45 (56%) pacjentów z EXP4 i 15/38 (39%) chorych z EXP5 (w abstrakcie podano tą samą datę odcięcia danych, co w publikacji głównej, jednak autorzy niniejszego raportu za ostateczne i zweryfikowane uznali dane z publikacji pełnotekstowej *Solomon 2018*);
- @@w prezentacji *Bauer 2018* podano, że mediana trwania odpowiedzi wewnątrzczaśzkowej w EXP3b nie została osiągnięta (95% CI: 4; no.), w EXP2-3a także nie została osiągnięta (95% CI: 19; no.), natomiast dla EXP4-5 wyniosła 15 miesięcy (95% CI: 11; no.);
- § w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lorviqua (*ChPL Lorviqua 2020*) podano dodatkowo, że wśród 6 przypadków ORR w grupie EXP3b, 2 dotyczyły całkowitej odpowiedzi, natomiast 4 odpowiedzi częściowej, natomiast wśród 25 przypadków w grupach EXP4-5, odpowiedź całkowitą stwierdzono w 10, natomiast odpowiedź częściową w 15 przypadkach;
- §§ dane z doniesienia konferencyjnego *Camidge 2019*.
- no. nie osiągnięto.

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W porównaniu do ogólnej odpowiedzi na leczenie obiektywną odpowiedź wewnątrzczaszkową (biorąc pod uwagę pacjentów z  $\geq 1$  wyjściowo mierzalną zmianą) obserwowano u większego odsetka chorych. Obserwowano jednak podobny do ogólnej odpowiedzi obiektywnej na leczenie trend w rozkładzie odsetków między kohortami – najmniejszy odsetek odpowiedzi odnotowano u **pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji** (53,4%), większy dla **chorych po co najmniej jednym ALK TKI** (63%), a największy dla **pacjentów tylko po kryzotynibie z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (87,0%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (data odcięcia danych 15 marca 2017 r.) została osiągnięta u pacjentów z kohorty EXP4 (14,5 [95% CI: 6,0; 14,5] miesiąca), u pacjentów otrzymujących wcześniej co najmniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii (EXP4-5), gdzie wyniosła 14,5 (95% CI: 6,9; 14,5) miesiąca oraz w grupie reprezentującej połączone kohorty EXP2-5 i wyniosła 14,5 (95% CI: 8,4; 14,5) miesiąca. W okresie obserwacji o medianie prawie 17 miesięcy (odcięcie danych 2 lutego 2018 r.) utrzymało się podobne rozłożenie wyników, a obserwowane odsetki chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie wyniosły odpowiednio 54%, 52,5% i 87,5%. Mediany czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej w dłuższym okresie obserwacji zostały osiągnięte w grupach EXP4-5 oraz EXP3b-5 i wyniosły odpowiednio 12,4 (95% CI: 6,0; no.) oraz 12,4 (95% CI: 5,8; no.) miesiące. W badaniu *Lee 2019* odsetek obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej był jeszcze wyższy, gdyż stwierdzono ją u wszystkich pacjentów.

Z kolei obiektywna odpowiedź pozaczaszkowa występowała ogólnie rzadziej – u **pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji** w badaniu o numerze NCT01970865 odnotowano ją u 34,3% chorych we wcześniejszej analizie, oraz u 37% w analizie w dłuższym okresie obserwacji. Częściej stwierdzano ją u **chorych tylko po kryzotynibie z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (odpowiednio 63,0% oraz 46,9%) oraz z kohorty łączącej dwie wcześniejsze (EXP2-5) z tej próby, 40,3%. Mediana czasu trwania odpowiedzi pozaczaszkowej dla daty odcięcia danych 15 marca 2017 r. została osiągnięta u pacjentów otrzymujących wcześniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii i chorych otrzymujących wcześniej trzy linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, odpowiednio 6,1 i 9,7 miesiąca. Natomiast w dłuższym okresie obserwacji (o medianie około 17 miesięcy) mediana ta została osiągnięta u osób z grupy EXP3b-5, gdzie wyniosła 9,7 miesiąca (dane z doniesienia konferencyjnego *Camidge 2019*).

Dodatkowo w publikacji *Shaw 2019*, w której przedstawiono aktualizację danych z publikacji *Solomon 2018*, analizowano także jak zmieniają się wyniki w kohortach EXP2-3a oraz EXP3b-5 w zależności od potwierdzonej poprzez genotypowanie mutacji *ALK* warunkującej oporność na leczenie, w materiale

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

osoczkowym lub tkankowym (*plasma or tissue genotyping*). Badacze podali, że w pierwszej kohorcie wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie były podobne, natomiast w przypadku drugiej wspomnianej grupy odnotowano, że u pacjentów z mutacjami *ALK* warunkującymi oporność na leczenie odsetek odpowiedzi obiektywnej był wyższy – dla genotypowania materiału osoczkowego odpowiednio 62% vs 32%, a dla tkankowego 69% vs 27% (obecność mutacji vs brak mutacji).

### 5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby przedstawiono w obu analizowanych próbach.

Tabela 18. Przeżycie bez progresji choroby; badania *Lee 2019* i *Solomon 2018* (faza II).

Przeżycie bez progresji choroby	<i>Lee 2019</i> (N = 12)	<i>Solomon 2018</i>				
		EXP3b (N = 28)	EXP4 (N = 65)	EXP5 (N = 46)	EXP4-5 (N = 111)	EXP2-3a (N = 59)
		Data odcięcia: 15 marca 2017 r.				
Mediana (95% CI) [miesiące]	6,5 (zakres: 1,0-16,5) <sup>^</sup> ; w grupie pacjentów z rearanżacją genu <i>ALK</i> : 6,5* (zakres: 1,0-16,5)	5,5 (2,7; 9,0)	7,3 (5,4; 11,0)	5,6 (4,0; 12,5)	6,9 (5,4; 9,5)	no. (12,5; no.)
		Data odcięcia: 2 lutego 2018 r.				
			6,9 (5,4; 8,2)**			
		5,5 (2,9; 8,2) <sup>#</sup>	bd.	bd.	6,9 (5,4; 9,5) <sup>#</sup>	11,1 (8,2; no.)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane dla kohorty EXP3b-5;

# informacje z doniesienia i posteru konferencyjnego *Besse 2018*;

<sup>^</sup> łącznie dla pacjentów z rearanżacją genu *ALK* i *ROS1*.

W przypadku okresu obserwacji o medianie około 7 miesięcy w badaniu klinicznym o numerze NCT01970865 w zależności od kohorty mediana przeżycia bez progresji choroby mieściła się w zakresie 5,5-7,3 miesiąca. Natomiast po medianie obserwacji około 17 miesięcy dla wszystkich analizowanych kohort, które spełniały kryteria niniejszego raportu, mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 6,9 miesiąca. W badaniu *Lee 2019* mediana ta była podobna i w grupie pacjentów z rearanżacją genu *ALK* osiągnęła 6,5 miesiąca.

Dodatkowo w publikacji *Shaw 2019*, w której przedstawiono aktualizację danych z publikacji *Solomon 2018*, analizowano także jak zmieniają się wyniki w kohortach EXP2-3a oraz EXP3b-5 w zależności od potwierdzonej poprzez genotypowanie osoczkowe lub tkankowe (*plasma or tissue genotyping*) obecności mutacji *ALK* warunkujących oporność na leczenie, lub ich braku. Badacze podali, że w pierwszej kohorcie wyniki dotyczące PFS były podobne, natomiast w przypadku drugiej wspomnianej grupy odnotowano, że dla genotypowania osoczkowego mediana przeżycia bez progresji choroby była podobna (7,3 [95% CI: 4,1; 13,1] vs 5,5 [95% CI: 4,1; 8,2] miesiąca, HR = 0,81 [95% CI: 0,50; 1,31]), natomiast

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

genotypowanie tkankowe wykazało istotne różnice między pacjentami z mutacjami *ALK* warunkującymi oporność na leczenie i chorymi bez nich, odpowiednio 11,0 [95% CI: 6,9; no.] vs 5,4 [95% CI: 3,9; 6,9] miesiąca, HR = 0,47 (95% CI: 0,27; 0,83).

### 5.4.3 Przeżycie całkowite

W badaniu *Lee 2019* podano jedynie, że mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

### 5.4.4 Skumulowane prawdopodobieństwo progresji i zgonu

W publikacji *Bauer 2020* oraz doniesieniu konferencyjnym *Bauer 2018* dodatkowo zaprezentowano informacje na temat skumulowanego prawdopodobieństwa progresji wewnątrzczaszkowej, pozaczaszkowej, a także zgonów.

We wspomnianym doniesieniu konferencyjnym (*Bauer 2018*) odnaleziono dane dla populacji pacjentów po co najmniej 1 *ALK* TKI (kohorta EXP2-5). Informacje (dla daty odcięcia danych 2 lutego 2018 r., mediana okresu obserwacji dla wspomnianej kohorty wynosiła 19 miesięcy [95% CI: 17,9; 20,7]) te zabrano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji wewnątrzczaszkowej, pozaczaszkowej i zgonów; badanie *Solomon 2018* (faza II, doniesienie konferencyjne *Bauer 2018*).

Okres	Skumulowane prawdopodobieństwo		
	Progresji wewnątrzczaszkowa	Progresji pozaczaszkowa	Zgonu
<b>Ogółem (n = 198)</b>			
6 miesięcy	0,13	0,25	0,05
12 miesięcy	0,18	0,37	nie oszacowano (not evaluable)
<b>Chorzy wyjściowo z przerzutami do OUN (n= 131)</b>			
6 miesięcy	0,14	0,21	nie oszacowano
12 miesięcy	0,22	0,31	nie oszacowano
<b>Chorzy wyjściowo bez przerzutów do OUN (n = 67)</b>			
6 miesięcy	nie oszacowano	0,32	0,05
12 miesięcy	nie oszacowano	0,49	nie oszacowano

Ogółem skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej, pozaczaszkowej i zgonu dla 12 miesięcy wyniosło odpowiednio 0,18, 0,37, a dla zgonów nie było możliwe do oszacowania. Jak podali autorzy badania odnotowane wyniki wskazują, że prawdopodobieństwo wy-

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

stąpienia progresji zewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia jest numerycznie większe niż progresji wewnątrzczaszkowej, także u pacjentów z przerzutami do OUN w wywiadzie.

Ponadto w publikacji *Bauer 2020* zaprezentowano informacje z podziałem na **chorych po kryzotynibie stosowanym z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (kohorta EXP 2-3a) i **pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 ALK TKI II generacji** (kohorta EXP3b-5). Odnotowano, że w pierwszej kohorcie w 12 miesiącu u chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN prawdopodobieństwo wystąpienia zarówno progresji wewnątrzczaszkowej, jak i pozaczaszkowej wyniosło 22%. Z kolei pacjenci bez obecnych wyjściowo przerzutów do OUN mieli znacznie wyższe ryzyko wystąpienia progresji pozaczaszkowej w porównaniu do progresji wewnątrzczaszkowej, odpowiednio 43% vs 9%. Najmniejsze było prawdopodobieństwo zgonu, które u pacjentów z wyjściowo obecnymi przerzutami do OUN wynosiło 3%, a u chorych bez nich 5%.

Podobne obserwacje w okresie 12 miesięcy poczyniono także u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 ALK TKI II generacji – u chorych z przerzutami obecnymi na początku badania odsetki te wyniosły odpowiednio 35% vs 23% dla progresji pozaczaszkowej vs wewnątrzczaszkowej, a u pacjentów bez obecnych wyjściowo przerzutów odpowiednio 55% vs 12%. Podobnie najmniejsze było prawdopodobieństwo zgonu, które u pacjentów z wyjściowo obecnymi przerzutami do OUN wynosiło 7%, a u chorych bez nich 8%.

Autorzy publikacji podali również informacje na temat prawdopodobieństwa progresji wewnątrzczaszkowej, jak i pozaczaszkowej w populacji pacjentów z kohorty EXP3b-5, którzy jako ostatni TKI otrzymywali ALK TKI II generacji – u pacjentów z wyjściowo obecnymi przerzutami do OUN wynosiło ono w 12 miesiącu odpowiednio 23% vs 37%, a dla chorych bez takich przerzutów większe było prawdopodobieństwo progresji pozaczaszkowej w porównaniu do wewnątrzczaszkowej, odpowiednio 53% vs 11%. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z wyjściowo obecnymi przerzutami do OUN wynosiło 6%, a u chorych bez nich 8%. Opiswane dane zbiorczo przedstawia Tabela 20 i Tabela 21.

Tabela 20. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji wewnątrzczaszkowej i pozaczaszkowej oraz zgonów w kohortach EXP 2-3a i EXP3b-5; badanie *Solomon 2018* (faza II, publikacja *Bauer 2020*).

Kohorta	Okres	Skumulowane prawdopodobieństwo (95% CI)		
		Progresji wewnątrzczaszkowa	Progresji pozaczaszkowa	Zgon
<b>Chorzy wyjściowo z przerzutami do OUN (n = 37)</b>				
chorzy po kryzotynibie (i wcześniejszą che-	6 miesięcy	0,16 (0,07; 0,30)	0,11 (0,04; 0,24)	0,03 (0,00; 0,12)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Kohorta	Okres	Skumulowane prawdopodobieństwo (95% CI)		
		Progresji wewnątrzczaszkowa	Progresji pozaczaszkowa	Zgon
mioteraią lub bez niej) (kohorta EXP 2-3a)	12 miesięcy	0,22 (0,10; 0,36)	0,22 (0,10; 0,37)	0,03 (0,00; 0,12)
	<b>Chorzy wyjściowo bez przerzutów do OUN (n = 22)</b>			
	6 miesięcy	0,09 (0,02; 0,25)	0,24 (0,09; 0,43)	0,05 (0,00; 0,19)
	12 miesięcy	0,09 (0,02; 0,25)	0,43 (0,22; 0,62)	0,05 (0,00; 0,19)
	<b>Chorzy wyjściowo z przerzutami do OUN (n = 94)</b>			
	6 miesięcy	0,14 (0,07; 0,22)	0,25 (0,17; 0,35)	0,07 (0,03; 0,13)
pacjenci leczeni wcześniej co najmniej 1 ALK TKI II generacji (kohorta EXP3b-5)	12 miesięcy	0,23 (0,15; 0,33)	0,35 (0,25; 0,45)	0,07 (0,03; 0,13)
	<b>Chorzy wyjściowo bez przerzutów do OUN (n = 45)</b>			
	6 miesięcy	0,12 (0,04; 0,24)	0,37 (0,22; 0,51)	0,05 (0,01; 0,15)
	12 miesięcy	0,12 (0,04; 0,24)	0,55 (0,38; 0,69)	0,08 (0,02; 0,19)

Tabela 21. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji wewnątrzczaszkowej i pozaczaszkowej oraz zgonów w populacji pacjentów z kohorty EXP3b-5, którzy jako ostatni TKI otrzymywali ALK TKI II generacji; badanie *Solomon 2018* (faza II, publikacja *Bauer 2020*).

Kohorta	Okres	Skumulowane prawdopodobieństwo (95% CI)		
		Progresji wewnątrzczaszkowa	Progresji pozaczaszkowa	Zgon
	<b>Chorzy wyjściowo z przerzutami do OUN (n = 80)</b>			
pacjenci z kohorty EXP3b-5, którzy jako ostatni TKI otrzymywali ALK TKI II generacji	6 miesięcy	0,15 (0,08; 0,24)	0,27 (0,18; 0,38)	0,06 (0,02; 0,13)
	12 miesięcy	0,23 (0,14; 0,33)	0,37 (0,26; 0,48)	0,06 (0,02; 0,13)
	<b>Chorzy wyjściowo bez przerzutów do OUN (n = 41)</b>			
	6 miesięcy	0,11 (0,03; 0,23)	0,38 (0,23; 0,54)	0,06 (0,01; 0,17)
	12 miesięcy	0,11 (0,03; 0,23)	0,53 (0,35; 0,67)	0,08 (0,02; 0,20)

### 5.4.5 Jakość życia

Dane na temat jakości życia z publikacji *Solomon 2018* zostały przedstawione łącznie dla kohort EXP2-5, a zatem chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI. Takie podejście umożliwia jednak szerszą ocenę wpływu aktualnej terapii i jej toksyczności na jakość życia wśród chorych uprzednio leczonych ALK TKI. Poprawa w poniższej tabeli oznacza co najmniej 10-punktowy wzrost od wartości wyjściowej, a pogorszenie co najmniej 10-punktowy spadek.

Tabela 22. Ocena jakości życia; badanie *Solomon 2018* (faza II).

Przeżycie bez progresji choroby	<i>Solomon 2018, EXP2-5 (N = 184)*</i>		
	Poprawa	Bez zmian	Pogorszenie
<b>Ogólna jakość życia (QLQ-C30)</b>	72 (39,1%)	78 (42,4%)	34 (18,5%)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Przeżycie bez progresji choroby	Solomon 2018, EXP2-5 (N = 184)*		
	Poprawa	Bez zmian	Pogorszenie
<b>Podskala dotycząca funkcjonowania chorych (QLQ-C30)</b>			
Psychiczne	52 (28,3%)	108 (58,7%)	24 (13,0%)
Zadaniowe ( <i>role</i> )	67 (36,4%)	81 (44,0%)	36 (19,6%)
Emocjonalne	69 (37,5%)	95 (51,6%)	20 (10,9%)
Poznawcze	40 (21,7%)	97 (52,7%)	47 (25,5%)
Socjalne	59 (32,1%)	97 (52,7%)	25 (13,6%)
<b>Podskala oceniająca objawy i inne aspekty życia (QLQ-C30)</b>			
Zmęczenie	91 (49,5%)	69 (37,5%)	24 (13,0%)
Nudności i wymioty	45 (24,5%)	131 (71,2%)	8 (4,3%)
Ból	69 (37,5%)	88 (47,8%)	27 (14,7%)
Duszności	54 (29,3%)	91 (49,5%)	39 (21,2%)
Bezsenna	77 (41,8%)	79 (42,9%)	28 (15,2%)
Utrata apetytu	72 (39,1%)	106 (57,6%)	6 (3,3%)
Zaparcia	41 (22,3%)	115 (62,5%)	28 (15,2%)
Biegunka	31 (16,8%)	130 (70,7%)	23 (12,5%)
Trudności finansowe	41 (22,3%)	111 (60,3%)	32 (17,4%)
<b>Podskala oceniająca objawy i inne aspekty życia (QLQ-LC13)</b>			
Duszności	48 (26,1%)	103 (56,0%)	32 (17,4%)
Kaszel	76 (41,3%)	82 (44,6%)	25 (13,6%)
Krwioplucie	17 (9,2%)	160 (87,0%)	6 (3,3%)
Ból ust	18 (9,8%)	137 (74,5%)	28 (15,2%)
Zaburzenia połykania	17 (9,2%)	149 (81,0%)	17 (9,2%)
Neuropatia obwodowa	24 (13,0%)	93 (50,5%)	66 (35,9%)
Łysienie	21 (11,4%)	128 (69,6%)	34 (18,5%)
Ból w klatce piersiowej	51 (27,7%)	113 (61,4%)	18 (9,8%)
Ból w ręce lub ramieniu	43 (23,4%)	109 (59,2%)	31 (16,8%)
Ból w innych częściach ciała	56 (30,4%)	71 (38,6%)	55 (29,9%)

\* informacje o jakości życia zaprezentowano także w doniesieniu konferencyjnym *Peters 2018* i plakacie do niego oraz w późniejszej publikacji *Peters 2020*, jednak z uwagi na to, że przedstawiono w nim wyniki łącznie dla kohort EXP1-6 (czyli z uwzględnieniem pacjentów spoza populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc kohorty EXP1 i EXP6, odpowiednio pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia i chorych z rearanżacją genu ROS1), w rozdziale zaprezentowano wyniki z publikacji *Solomon 2018*, obejmujące kohorty EXP2-5.

U większości pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia ALK TKI i byli dla nich dostępne odpowiednie dane, odnotowano poprawę lub brak zmian (odpowiednio 39% i 42%) w ocenie ogólnej jakości życia za pomocą skali QLQ-C30. Podobne obserwacje dotyczyły także poszczególnych domen z podskali QLQ-C30 oceniającej funkcjonowanie chorych. Poprawę od punktacji począt-

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



kowej u więcej niż 25% chorych stwierdzono w kluczowych domenach objawów raka płuc, w tym: zmęczenia (49,5% chorych), bezsenności (42%), utraty apetytu (39%), bólu (38%) oraz duszności (29%) w obrębie QLQ-C30 i kaszlu (41%), bólu w innych częściach ciała (30%), bólu w klatce piersiowej (28%) oraz duszności (26%) w obrębie QLQ-LC13. W przypadku pogorszenia u więcej niż 25% chorych stwierdzono go w przypadku funkcji poznawczych (26%) i neuropatii obwodowej (36%).

## 5.5 Bezpieczeństwo

Informacje na temat bezpieczeństwa dotyczącego stosowania lorlatynibu w dawce zgodnej z charakterystyką tego produktu leczniczego (100 mg/dobę) odnaleziono w publikacji *Solomon 2018*, przedstawiającej wyniki II fazy badania klinicznego o numerze NCT01970865 (dodatkowo, z publikacji *Shaw 2017*, zaprezentowano także dane na temat bezpieczeństwa z I fazy tej próby, dla pacjentów otrzymujących poszukiwaną dawkę lorlatynibu – w grupie tej mogli się znajdować chorzy z rearanżacją genu ROS1, gdyż w całej populacji badania [n = 54] stanowili oni 22%) oraz w retrospektywnej próbie *Lee 2019*. Należy podkreślić, że w drugiej próbie w publikacji *Solomon 2018* dane na temat bezpieczeństwa obejmowały poza kohortami EXP3b, EXP4 i EXP5, także wszystkie pozostałe kohorty badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w tym także chorych, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia oraz z rearanżacją genu ROS1. Przedstawiono również aktualizację danych bezpieczeństwa z datą odcięcia 2 lutego 2018 r. (poster i doniesienie konferencyjne *Besse 2018*) oraz ogólnie dane zbiorcze dla obu faz (publikacja *Bauer 2019*). Dodatkowo zaprezentowano ocenę bezpieczeństwa (TRAEs związane z OUN) z podziałem na chorych ze względu na wyjściową obecność lub brak przerzutów do OUN w populacji pacjentów po co najmniej 1 ALK TKI (EXP2-5; publikacja *Bauer 2020*, data odcięcia danych: 2 lutego 2018 r.).

W próbie *Solomon 2018* większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Do najczęstszych TRAEs należały hipercholesterolemia (81%), hipertriglicydemia (60,4%), obrzęk (43,3%) oraz neuropatia obwodowa (29,8%). Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w 3-4 stopniu nasilenia należały hipercholesterolemia i hipertriglicydemia (po około 16% chorych).

W badaniu *Lee 2019* żadne z obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie wystąpiło w 3-4 stopniu nasilenia. Najczęstszym była hipercholesterolemia (83%) i obrzęk obwodowy (25%). Żadne z AEs nie wymagało redukcji dawki lub zakończenia terapii lorlatynibem. Żaden pacjent nie przerwał także tymczasowo lub całkowicie terapii z powodu AEs z nią związanych.

Szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych w ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w obu próbach zamieszczono w poniższej tabeli.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa; badania Lee 2019 i Solomon 2018 (faza II).

Zdarzenie niepożądane	Lee 2019 <sup>^</sup> (N = 12)	Solomon 2018 <sup>**</sup> (N = 275)	
		Bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopień nasilenia
Hipercholesterolemia	10 (83%)	224 (81%)	43 (15,6%*)
Obrzęk	3 (25%*)	119 (43,3%)*^^	6 (2,2%)*
Hiperglikemia	1 (8%*)	6 (2,2%)*	2 (0,7%)*
Hiperurykemia	1 (8%*)	bd.	bd.
Zaburzenia łaknienia (anoreksja)	1 (8%*)	bd.	bd.
Neuropatia obwodowa	bd.	82 (29,8%)*	5 (1,8%)*
Hipertriglicydemia	bd.	166 (60,4%)*	43 (15,6%)
Zwiększenie masy ciała	bd.	50 (18,2%)*	5 (1,8%)*
Wpływ na funkcje poznawcze	bd.	49 (17,8%)*	3 (1,1%)*
Wpływ na nastrój	bd.	41 (14,9%)*	2 (0,7%)*
Zmęczenie	bd.	36 (13,1%)*	1 (0,4%)*
Biegunka	bd.	29 (10,5%)*	1 (0,4%)*
Ból stawów	bd.	28 (10,2%)*	0 (0%)
Zwiększenie aktywności AST	bd.	28 (10,2%)*	1 (0,4%)*
Zawroty głowy	bd.	25 (9,1%)*	2 (0,7%)*
Zwiększenie aktywności ALT	bd.	24 (8,7%)*	2 (0,7%)*
Wpływ na mowę	bd.	20 (7,4%)*	1 (0,4%)*
Wzrost stężenia lipazy	bd.	18 (6,5%)*	8 (2,9%)*
Niedokrwistość	bd.	15 (5,5%)*	2 (0,7%)*
Wzrost aktywności amylazy	bd.	14 (5,1%)*	2 (0,7%)*
Wysypka	bd.	14 (5,1%)*	1 (0,4%)*
Wymioty	bd.	12 (4,4%)*	1 (0,4%)*
Duszności	bd.	9 (3,3%)*	1 (0,4%)*
Nadciśnienie	bd.	8 (2,9%)*	4 (1,5%)*
Zwiększenie frakcji wyrzutowej	bd.	6 (2,2%)*	1 (0,4%)*
Obrzęk miejscowy ( <i>localised</i> )	bd.	6 (2,2%)*	2 (0,7%)*
Halucynacje, osłuchy	bd.	5 (1,8%)*	1 (0,4%)*
Ból brzucha	bd.	4 (1,5%)*	1 (0,4%)*
Hipofosfatemia	bd.	4 (1,5%)*	2 (0,7%)*
Hipoksja	bd.	3 (1,1%)*	2 (0,7%)*
Nocne poty	bd.	3 (1,1%)*	1 (0,4%)*

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Zdarzenie niepożądane	Lee 2019 <sup>^</sup> (N = 12)	Solomon 2018 <sup>**</sup> (N = 275)	
		Bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopień nasilenia
Obrzęk płuc	bd.	3 (1,1%)*	1 (0,4%)*
Ostra niewydolność oddechowa	bd.	2 (0,7%)*	2 (0,7%)*
Hiponatremia	bd.	2 (0,7%)*	1 (0,4%)*
Stan przedomdleniowy	bd.	2 (0,7%)*	1 (0,4%)*
Niewydolność oddechowa	bd.	2 (0,7%)*	2 (0,7%)*
Wodobrzusze ( <i>ascites</i> )	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Wzrost stężenia potasu we krwi	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Cukrzyca	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Róża ( <i>erisypelas</i> )	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Nieżyt żołądka	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Zapalenie języka	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Wodogłowie	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Hipermagnezemia	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Śródmiąższowa choroba płuc	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Leukocytoza	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Zmiana stanu psychicznego	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Kandydoza śluzówkowo-skórna	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Zapalenie trzustki	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Bakteryjne i wirusowe zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*
Zakrzepica	bd.	1 (0,4%)*	1 (0,4%)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w badaniu przedstawiono informacje o zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, z ang. *treatment-related adverse events*);

<sup>^</sup> żadne z obserwowanych AEs nie występowało w 3-4 stopniu nasilenia;

<sup>^^</sup> obrzęk ogółem.

Kolejna tabela przedstawia aktualizację danych na temat bezpieczeństwa (z datą odcięcia danych 2 lutego 2018 r.) zaprezentowaną w doniesieniu i posterze konferencyjnym *Besse 2018*. Przedstawiono informacje o AEs występujących z częstością  $\geq 10\%$  – dane te były zbliżone do informacji podanych w publikacji pełnotekstowej.

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa; badanie *Solomon 2018* (faza II, doniesienie i poster konferencyjny *Besse 2018*, data odcięcia danych: 2 luty 2018 r.).

TRAEs	<i>Solomon 2018</i> (N = 275)	
	Bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopień nasilenia*
Ogółem	262 (95,3%)	127 (46,2%)
Hipercholesterolemia	230 (83,6%)	45 (16,4%)
Hipertriglicerydemia	183 (66,5%)	46 (16,7%)
Obrzęk	121 (44,0%)	6 (2,2%)
Neuropatia obwodowa	93 (33,8%)	6 (2,2%)
Wpływ na funkcje poznawcze	64 (23,3%)	3 (1,1%)
Zwiększenie masy ciała <sup>^</sup>	62 (22,5%)	10 (3,6%)
Wpływ na nastrój	44 (16,0%)	3 (1,1%)
Zmęczenie	42 (15,3%)	1 (0,4%)
Biegunka	36 (13,1%)	1 (0,4%)
Zwiększenie aktywności AST	33 (12,0%)	1 (0,4%)
Ból stawów	30 (10,9%)	1 (0,4%)
Zwiększenie aktywności ALT	28 (10,2%)	1 (0,4%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> u 29% chorych z 262 ocenionych nastąpiło 10-20% zwiększenie wyjściowej masy ciała, a u 19% > 20%.

Dla nowszej daty odcięcia danych (2 luty 2018 r.) w publikacji *Bauer 2020* odnaleziono także informacje o TRAEs związanych z OUN (ogółem, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń psychiatrycznych) z podziałem chorych ze względu na wyjściową obecność lub brak przerzutów do OUN, w populacji pacjentów po co najmniej 1 ALK TKI (EXP2-5). Ogółem, TREAs związane z OUN stwierdzono u 54,2% chorych wyjściowo z przerzutami do OUN i u 49,3% pacjentów bez takich przerzutów. Do najczęstszych TRAEs należały wpływ na funkcje poznawcze i wpływ na nastrój, odpowiednio 23,7% i 16,7% w całej kohorcie EXP2-5. Poszczególne zdarzenia związane z OUN w 3-4 stopniu nasilenia nie wystąpiły u więcej niż 3,5% pacjentów. Szczegółowe informacje zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa – kohorta EXP2-5; badanie *Solomon 2018* (faza II, publikacja *Bauer 2020*, data odcięcia danych: 2 lutego 2018 r.).

TRAEs <sup>^</sup>	<i>Solomon 2018</i> (EXP2-5)		
	Chorzy wyjściowo z przerzutami do OUN (N = 131)	Chorzy wyjściowo z przerzutami do OUN (N = 67)	Bez względu na obecność lub brak przerzutów do OUN* (N = 198)
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>			
Ogółem	71 (54,2%)	33 (49,3%)	104 (52,5%)
Wpływ na funkcje poznawcze	34 (26,0%)	13 (19,4%)	47 (23,7%)
Zaburzenia mowy	11 (8,4%)	7 (10,4%)	18 (9,1%)
Ból głowy	11 (8,4%)	6 (9,0%)	17 (8,6%)
Zawroty głowy	10 (7,6%)	6 (9,0%)	16 (8,1%)
Zaburzenia smaku	5 (3,8%)	4 (6,0%)	9 (4,5%)
Wpływ na nastrój	22 (16,8%)	11 (16,4%)	33 (16,7%)
Bezsenna	8 (6,1%)	2 (3,0%)	10 (5,1%)
Halucynacje	5 (3,8%)	9 (13,4%)	14 (7,1%)
<b>3-4 stopień nasilenia*</b>			
Ogółem	3 (2,3%)	4 (6,0%)	7 (3,5%)
Wpływ na funkcje poznawcze	1 (0,8%)	1 (1,5%)	2 (1,0%)
Zaburzenia mowy	0 (%)	1 (1,5%)	1 (0,5%)
Ból głowy	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Zawroty głowy	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Zaburzenia smaku	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Wpływ na nastrój	2 (1,5%)	1 (1,5%)	3 (1,5%)
Bezsenna	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Halucynacje	0 (%)	1 (1,5%)	1 (0,5%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> przedstawiono TRAEs, które raportowano u  $\geq 5\%$  chorych w którejkolwiek z grup.

W próbie *Solomon 2018* przedstawiono też informacje na temat ciężkich TRAEs, które wystąpiły u 6,9% pacjentów. Do najczęstszych z nich należał wpływ na funkcje poznawcze (0,7% w ocenie bez względu na stopień nasilenia, jak i dla TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia). Szczegółowe dane zebrano w tabeli poniżej.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 26. Ciężkie TRAEs; badanie *Solomon 2018*.

Ciężkie TRAEs	<i>Solomon 2018</i> (N = 275)	
	Bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopień nasilenia
Ogółem	19 (6,9%)	15 (5,5%)*
Wpływ na funkcje poznawcze	2 (0,7%)	2 (0,7%)
Obrzęk	1 (0,4%)	0 (0%)
Hipercholesterolemia	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Hipertriglicydemia	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Neuropatia obwodowa	1 (0,4%)	0 (0%)
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zwiększenie aktywności ALT	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zwiększenie aktywności AST	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Duszność wysiłkowa	1 (0,4%)	0 (0%)
Róża ( <i>erisypelas</i> )	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Nieżyt żołądka	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie języka	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zmiana stanu psychicznego	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie trzustki	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Bakteryjne i wirusowe zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Stan przedomdleniowy	1 (0,4%)	0 (0%)
Niewydolność oddechowa	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zakrzepica	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zaburzenie nerwu błędnego	1 (0,4%)	0 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ponadto w publikacji *Solomon 2018* odnaleziono dane na temat redukcji dawki lorlatynibu, a także jego tymczasowego lub trwałego przerwania, których częstość wyniosła odpowiednio 22%, 30% i 3%. W doniesieniu konferencyjnym *Besse 2018* dla nowszej daty odcięcia danych podano z kolei, że tymczasowe przerwanie leczenia wystąpiło u 34% chorych, natomiast redukcja dawki u 25% pacjentów. Badacze zaznaczyli także, że nie odnotowano żadnych zgonów związanych z prowadzonym leczeniem. Niniejsze informacje prezentują Tabela 27, Tabela 28 i Tabela 29.

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 27. Redukcja dawki oraz tymczasowe lub stałe przerwanie leczenia; badanie *Solomon 2018*.

Zmiana schematu dawkowania	<i>Solomon 2018</i> (N = 275)
Tymczasowe przerwanie dawkowania	83 (30%)
Redukcja dawki	61 (22%)
Trwałe przerwanie leczenia <sup>^</sup>	7 (3%)
Najczęstsze AEs prowadzące do przerwania dawkowania	obrzęk, 16 (6%)
Najczęstsze AEs prowadzące do modyfikacji dawki	obrzęk, 18 (7%)

<sup>^</sup> najczęstsza przyczyna to wpływ na funkcje poznawcze (jeden pacjent ze stanem splątania i jeden z zaburzeniami poznawczymi), oprócz tego występowały: zaburzenia afektu (*affect lability*), halucynacje wzrokowe, halucynacje słuchowe, wodogłowie, leukocytoza, zapalenie płuc i szum w uszach – wszystkie po 1 (0,4%) chorym; w doniesieniu i posterze konferencyjnym *Besse 2018* (data odciążenia danych 2 lutego 2018 r.) podano, że z powodu TRAEs całkowicie przerwało terapię lorlatynibem 9 (3,3%) pacjentów.

Tabela 28. TRAEs prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia; badanie *Solomon 2018* (doniesienie i poster konferencyjny *Besse 2018*).

Zmiana schematu dawkowania	<i>Solomon 2018</i> (N = 275)	
	Tymczasowe przerwanie leczenia	Redukcja dawki
TRAEs ogółem	93 (33,8%)	68 (24,7%)
Hipertriglicydemia	18 (6,5%)	6 (2,2%)
Obrzęk	17 (6,2%)	18 (6,5%)
Wpływ na funkcje poznawcze	13 (4,7%)	12 (4,4%)
Neuropatia obwodowa	12 (4,4%)	13 (4,7%)
Hipercholesterolemia	9 (3,3%)	3 (1,1%)
Wpływ na nastrój	8 (2,9%)	10 (3,6%)
Wzrost stężenia lipazy	6 (2,2%)	4 (1,5%)

Tabela 29. Zgony i ich przyczyny; badanie *Solomon 2018*.

Zgony	<i>Solomon 2018</i> (N = 275)
Od rozpoczęcia leczenia do ≤28 dni od ostatniej dawki	26 (9,5%)
Podczas okresu obserwacji >28 dni od ostatniej dawki	38 (13,8%)
Z powodu ocenianej jednostki chorobowej	59 (21,5%)
Z powodu toksyczności stosowanego leczenia	0 (0%)
Nieznane	1 (0,4%)
Inne	4 (1,5%) <sup>^</sup>

<sup>^</sup> zapalenie płuc u 2 chorych oraz prawdopodobnie zakażenie płuc i podejrzenie zatoru spowodowanego skrzepliną (*thrombus embolism*).

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



W publikacji *Solomon 2018* podano także, że wśród 262 chorych analizowanych pod względem masy ciała, u 80 (31%) odnotowano jej zwiększenie w zakresie 10-20%, a u 33 (13%) stwierdzono zwiększenie o  $\geq 20\%$ . Ponadto, wpływ na centralny układ nerwowy zaobserwowano u 107 (39%) chorych, w tym u 62 (23%) pacjentów wystąpiły zmiany w funkcjach poznawczych, u 60 (22%) w nastroju i u 23 (8%) w mowie. Ogólnie były one łagodne [stopień 1 lub 2] w nasileniu, przemijające, sporadyczne i ustępowały po zastosowaniu modyfikacji dawkowania. Dodatkowo zaznaczono, że analiza Cogstate'a, która ocenia funkcje poznawcze m.in. funkcje psychomotoryczne i pamięci roboczej, dostarczyła mało dowodów potwierdzających rzeczywisty systematyczny spadek funkcji poznawczych związany z leczeniem lorlatynibem. Dowody na taki spadek odnotowano w przypadku uwagi (*attention*) w kohortach EXP1, EXP3, EXP4 i EXP5. Jednakże podkreślono, że rzeczywisty wpływ na funkcje poznawcze związany z lekiem objawiałby się w więcej niż jednym tylko aspekcie funkcji poznawczych w tej samej kohorcie. Przyjmując, że w celu wykazania klinicznie istotnego spadku konieczne było wykazanie nieprawidłowego zmniejszenia w wielu testach w tym samym cyklu, wskaźniki spadku funkcji poznawczych okazały się bardzo niskie we wszystkich wyróżnionych kohortach. Dlatego też zaznaczono, że nie ma wiarygodnych dowodów (*strong evidence*) na to, że lorlatynib był związany ze spadkiem funkcji poznawczych – w danych pozyskanych od pacjentów nie stwierdzono trendów sugerujących pogorszenie objawów, myśli bądź zachowań samobójczych podczas terapii.

Badacze zaznaczyli, że profil bezpieczeństwa obserwowany w II fazie badania o numerze NCT01970865 (na podstawie publikacji *Solomon 2018*) był podobny do tego z fazy I tej próby. Szczegółowe informacje o zdarzeniach niepożądanych odnotowanych w czasie tej fazy u pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg/dzień zestawiono w tabeli poniżej (publikacja *Shaw 2017*).

Tabela 30. Ocena bezpieczeństwa; badanie *Solomon 2018* (faza I, publikacja *Shaw 2017*).

TRAEs	<i>Solomon 2018</i> (N = 17)	
	Bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopień nasilenia
Hipercholesterolemia	14 (82%)	2 (12%)*
Hipertriglicydemia	9 (53%)	2 (12%)*
Obrzęk obwodowy	9 (53%)	0 (0%)
Wpływ na funkcje poznawcze	4 (24%)	1 (6%)*
Neuropatia obwodowa	4 (24%)	0 (0%)
Wzrost aktywności amylazy	4 (24%)	0 (0%)
Wpływ na mowę	3 (18%)	0 (0%)
Niedokrwistość	3 (18%)	0 (0%)
Wzrost aktywności lipazy	3 (18%)	1 (6%)*
Zwiększenie masy ciała	3 (18%)	1 (6%)*
Wpływ na nastrój	2 (12%)	0 (0%)
Zwiększenie aktywności ALT	2 (12%)	0 (0%)
Ból stawów	2 (12%)	0 (0%)
Zwiększenie aktywności AST	2 (12%)	0 (0%)
Hiperlipidemia	2 (12%)	0 (0%)
Trombocytopenia	2 (12%)	0 (0%)
Szum w uszach	2 (12%)	0 (0%)

U pacjentów otrzymujących dawkę 100 mg/dzień w fazie I badania o numerze NCT01970865 żaden chory nie wymagał redukcji dawki, a najczęstszym AEs prowadzącym do tymczasowego przerwania leczenia była hipercholesterolemia i wzrost aktywności lipazy (po 2/17 [12%] chorych). Nie stwierdzono przypadków całkowitego przerwania leczenia oraz zgonów z powodu TRAEs. Ogółem, najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi były hipercholesterolemia (82% chorych) oraz hipertriglicydemia i obrzęk obwodowy (po 53%).

### 5.5.1 Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również publikację *Bauer 2019*, która przedstawiała zbiorcze dane o bezpieczeństwie z fazy I oraz II badania *Solomon 2018* (dla pacjentów otrzymujących lorlatynib w dawce 100 mg dziennie oraz ponadto 3 chorych z kohorty japońskiej [*lead-in*; pacjenci ocenieni za nim ośrodki z tego państwa mogły wziąć udział w II fazie próby] – łącznie 295 pacjentów). Informacje z

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

tej publikacji podsumowano ogólnie i zaprezentowano w kolejnych tabelach, gdyż w poprzednich rozdziałach opisano już szczegółowo i osobno dane na temat bezpieczeństwa lorlatynibu z fazy I oraz II analizowanego badania.

Jak podali autorzy publikacji *Bauer 2019*, zdarzenia niepożądane związane z terapią lorlatynibem były w większości łagodne lub umiarkowane pod względem ciężkości, a do najczęstszych należały hipercholesterolemia, hipertriglicydemia oraz obrzęki (odpowiednio 82,4%, 60,7% i 51,2%). Większość z nich ustępowała po zastosowaniu modyfikacji dawki terapii lub inne terapii współtowarzyszącej, na co wskazuje niski odsetek chorych, którzy zakończyli terapię z powodu zdarzeń niepożądanych (6 [2,0%] chorych). Tymczasowe przerwanie terapii i redukcję dawki odnotowano odpowiednio u 21,7% i 19,7% chorych – najczęstszą przyczyną konieczności ich zastosowania był obrzęk.

Tabela 31. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – poszczególne zdarzenia niepożądane; badania *Solomon 2018* (faza II, publikacja *Bauer 2019*).

Zdarzenie niepożądane	Solomon 2018 (N = 295)		
	Bez względu na stopień nasilenia	3 stopień nasilenia	4 stopień nasilenia
Hipercholesterolemia	243 (82,4%)	41 (13,9%)	5 (1,7%)
Hipertriglicydemia	179 (60,7%)	39 (13,2%)	7 (2,4%)
Obrzęk	151 (51,2%)	7 (2,4%)	0 (0%)
Neuropatia obwodowa	129 (43,7%)	7 (2,4%)	0 (0%)
Wpływ na funkcje poznawcze	68 (23,1%)	5 (1,7%)	0 (0%)
Zmęczenie	68 (23,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Wpływ na nastrój	62 (21,0%)	4 (1,4%)	0 (0%)
Zwiększenie masy ciała	61 (20,7%)	7 (2,4%)	0 (0%)
Ból stawów	58 (19,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Biegunka	52 (17,6%)	2 (0,7%)	0 (0%)
Zaparcia	42 (14,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia związane z widzeniem	39 (13,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Wpływ na mowę	28 (9,5%)	1 (0,3%)	0 (0%)

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 32. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z nastrojem; badania *Solomon 2018* (faza II, publikacja *Bauer 2019*).

Zdarzenie niepożądane	<i>Solomon 2018</i> (N = 295)		
	Bez względu na stopień nasilenia	3 stopień nasilenia	4 stopień nasilenia
Jakiegokolwiek	62 (21,0%)	4 (1,4%)	0 (0%)
Drażliwość	18 (6,1%)	2 (0,7%)	0 (0%)
Lęk	15 (5,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Depresja	12 (4,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Labilność wyrażania emocji ( <i>affect lability</i> )	7 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Zmiany osobowości	5 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Wahania nastroju	3 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia afektywne	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Agresja	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Pobudzenie	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Zmiana nastroju	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Nastroj depresyjny	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Nastroj euforyczny	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Mania	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 33. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z funkcjami poznawczymi; badania *Solomon 2018* (faza II, publikacja *Bauer 2019*).

Zdarzenie niepożądane	<i>Solomon 2018</i> (N = 295)		
	Bez względu na stopień nasilenia	3 stopień nasilenia	4 stopień nasilenia
Jakiegokolwiek	68 (23,1%)	5 (1,7%)	0 (0%)
Pogorszenie pamięci	26 (8,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia poznawcze	18 (6,1%)	2 (0,7%)	0 (0%)
Amnezja	16 (5,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Stany zmieszania	11 (3,7%)	2 (0,7%)	0 (0%)
Zaburzenia uwagi	7 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Delirium	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Upośledzenie umysłowe	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
ADHD	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Demencja	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Zdarzenie niepożądane	Solomon 2018 (N = 295)		
	Bez względu na stopień nasilenia	3 stopień nasilenia	4 stopień nasilenia
Zaburzenia czytania	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 34. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z neuropatią obwodową; badania *Solomon 2018* (faza II, publikacja *Bauer 2019*).

Zdarzenie niepożądane	Solomon 2018 (N = 295)		
	Bez względu na stopień nasilenia	3 stopień nasilenia	4 stopień nasilenia
Jakiegolwiek	129 (43,7%)	7 (2,4%)	0 (0%)
Parestezje	39 (13,2%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Neuropatia obwodowa	33 (11,2%)	2 (0,7%)	0 (0%)
Obwodowa neuropatia sensoryczna	25 (8,5%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Ośłabienie mięśniowe	15 (5,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Zaburzenia chodu	9 (3,1%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Zespół cieśni nadgarstka	8 (2,7%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Hipoestezja	8 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Dyzestezja	5 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Nerwoból	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Neurotoksyczność	3 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Uczucie pieczenia	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Mrowienie ( <i>formication</i> )	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia czucia	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 35. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami mowy; badania *Solomon 2018* (faza II, publikacja *Bauer 2019*).

Zdarzenie niepożądane	Solomon 2018 (N = 295)		
	Bez względu na stopień nasilenia	3 stopień nasilenia	4 stopień nasilenia
Jakiegolwiek	28 (9,5%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Dyzartria	11 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Spowolnienie mowy	10 (3,4%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Zaburzenia mowy	7 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 6 Lorlatynib – badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

### 6.1 Badanie Okauchi 2020

Badanie *Okauchi 2020* było retrospektywnym, obserwacyjnym badaniem prowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Japonii, obejmującym 16 ośrodków, które miało na celu ocenę rzeczywistej praktyki dotyczącej terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rearanżacją genu *ALK*. W badaniu uwzględniono pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani w latach 2008-2019.

Ogółem, w badaniu uwzględniono 129 chorych: 45 (34,9%) mężczyzn oraz 84 (65,1%) kobiety. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres od 26 do 84 lat) i niemal połowa ( $n = 59$ , 45,7%) pacjentów była w wieku 65 lat lub późniejszym. Większość pacjentów ( $n = 111$ , 86,0%) miała dobry lub bardzo dobry stopień sprawności (86,0%) i większość (62%) nie paliła papierosów.

Lorlatynib był stosowany jedynie u 5 (3,9%) chorych biorących udział w badaniu *Okauchi 2020* i przedstawiono jedynie informacje o częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród tych chorych: stwierdzono pojedyncze przypadki (bez względu na stopień nasilenia) obrzęku (1/5 chorych, 20%), zdarzeń niepożądanych związanych ze sprawnością umysłową (ang. *mental*, 1/5 chorych 20%) oraz hiperlipidemii (1/5 chorych, 20%), przy czym te dwa ostatnie zdarzenia odnotowano w stopniu nasilenia 3 lub wyższym. Ogółem, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 3/5 (75%) chorych otrzymujących lorlatynib. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane dla innych ALK TKI, jak np. AEs związane z płucami często raportowane w przypadku alektynibu oraz kryzotynibu, oraz zdarzenia niepożądane związane z wątrobą raportowane dla kryzotynibu oraz cerytynibu, nie występowały w grupie lorlatynibu.

### 6.2 Badanie Zhu 2020

#### 6.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno retrospektywne badanie opisujące stosowanie lorlatynibu w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii u opornych na leczenie TKI chorych z NDRP z obecną rearanżacją genu *ALK* lub *ROS1*. Dane na temat

charakterystyk, stosowanego leczenia oraz wyników jego skuteczności i bezpieczeństwa pozyskano z kartotek medycznych pacjentów.

Szczegóły metodyki włączonej próby podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Opis metodyki badania *Zhu 2020*.

Badanie	Metodyka	Okres obserwacji	Liczebność grupy	Ocena jakości NICE	Klasyfikacja AOTMiT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Zhu 2020</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej	bd.	76*	6/8	IVC	8 (Stany Zjednoczone, Hong Kong, Singapur, Korea Południowa, Tajwan i Tajlandia)	W publikacji podano, że w Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii badania były finansowane przez firmę Pfizer.

\* przedstawiono dane dla chorych z NDRP ALK+; w rozdziale nie zaprezentowano informacji na temat pacjentów z NDRP ROS1+, którzy także byli uwzględnieni w próbie.

Analizowane badanie było próbą o dobrej jakości, uzyskując 6 na 8 punktów w skali NICE. Badacze nie przedstawili informacji na temat przepływu pacjentów. W publikacji zaprezentowano informacje z datą odcięcia danych 30 czerwca 2019 r.

## 6.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Zhu 2020* włączono opornych na leczenie TKI chorych z NDRP z obecną rearanżacją genu *ALK* lub *ROS1*, którzy otrzymali lorlatynib w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii. W Stanach Zjednoczonych pacjenci musieli mieć udokumentowane niepowodzenie leczenia (np. progresja choroby lub nietolerancja terapii) wszystkimi lokalnie zatwierdzonymi ALK/ROS1 TKI. Nie dotyczyło to chorych z udokumentowaną mutacją warunkującą oporność, która nie dotyczy innych inhibitorów (np. *ALK G1202R*) – dla nich wcześniejsze leczenie ALK/ROS1 inhibitorami nie było wymagane. Ponadto wymagano udokumentowanego niepowodzenia leczenia przynajmniej jedną zatwierdzoną chemioterapią lub immunoterapią, ale kryterium to mogło zostać zniesione indywidualnie przez sponsora. Z kolei w ośrodkach w Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii wymagana była progresja choroby podczas stosowania wszystkich lokalnie zatwierdzonych TKI.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Dodatkowo na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono szersze informacje na temat chorych ze Stanów Zjednoczonych. Informacje tam przedstawione pozwalają sprecyzować, że włączano chorych z przerzutowym NDRP, którego diagnoza została potwierdzona histologicznie lub cytologicznie. Uwzględniono dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością szpiku kostnego, wątroby, nerek i trzustki, a także ujemnym wynikiem testu ciążowego. Podano także kryteria wykluczenia, wśród których wyróżniono uczestnictwo w jakiegokolwiek trwającej próbie klinicznej leku w fazie badań, wcześniejszą operację, chemioterapię, radioterapię lub inną terapię przeciwnowotworową, a także śródmiąższowe zwłóknienie lub śródmiąższową chorobę płuc, istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe, jak i m.in. zaburzenia rytmu serca czy wrodzony zespół długiego QT oraz predyspozycje do rozwoju ostrego zapalenia trzustki lub stwierdzenie jego obecności w wywiadzie.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu *Zhu 2020*.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Zhu 2020</i> (Stany Zjednoczone)**	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oporny na leczenie TKI przerzutowy NDRP z obecną rearanżacją genu <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> (diagnoza potwierdzona histologicznie lub cytologicznie)</li> <li>▪ Leczenie lorlatynibem w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu* w ośrodkach klinicznych (chorzy byli rekrutowani do badania przez ośrodkową komisję rewizyjną zgodnie z zatwierdzonym wcześniej protokołem rozszerzonego dostępu [NCT03178071])</li> <li>▪ Udokumentowane niepowodzenie leczenia (np. progresja choroby lub nietolerancja terapii) wszystkimi lokalnie zatwierdzonymi <i>ALK/ROS1</i> TKI (jeśli wcześniejszym <i>ALK</i> TKI był kryzotynib, wymagane było jeszcze wcześniejsze leczenie z użyciem co najmniej jednego <i>ALK</i> TKI II generacji, który był zarejestrowany i dostępny komercyjnie), z wyjątkiem pacjentów z udokumentowaną mutacją warunkującą oporność, która nie dotyczy innych inhibitorów (np. <i>ALK G1202R</i>) – dla nich wcześniejsze leczenie <i>ALK/ROS1</i> inhibitorami nie było wymagane</li> <li>▪ Udokumentowane niepowodzenie leczenia przynajmniej jedną zatwierdzoną chemioterapią lub immunoterapią (kryterium mogło zostać zniesione indywidualnie przez sponsora)</li> <li>▪ Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>▪ Prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby, nerek i trzustki</li> <li>▪ Ujemny wynik testu ciążowego podczas skryningu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uczestnictwo w jakiegokolwiek trwającej próbie klinicznej leku w fazie badań</li> <li>▪ Wcześniejsza operacja, chemioterapia<sup>^</sup>, radioterapia lub inna terapia przeciwnowotworowa</li> <li>▪ Historia śródmiąższowego zwłóknienia lub śródmiąższowej choroby płuc</li> <li>▪ Stosowania zabronionych leków</li> <li>▪ Istotnie klinicznie choroby sercowo-naczyniowe: udar/udar naczyniowy mózgu, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (o ile nie ma stymulacji) lub dowolny blok przedsionkowo-komorowy o PR &gt; 200 ms</li> <li>▪ Trwające zaburzenia rytmu serca, niekontrolowane migotanie przedsionków, bradykardia, EKG z QTc &gt; 470 ms lub wrodzony zespół długiego QT</li> <li>▪ Predyspozycje do rozwoju ostrego zapalenia trzustki lub stwierdzenie jego obecności w wywiadzie</li> </ul>

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Zhu 2020 (Hong Kong, Singapur, Korea Południowa, Tajwan i Tajlandia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oporny na leczenie TKI NDRP z obecną rearanżacją genu <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i></li> <li>▪ Leczenie lorlatynibem w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu* w ośrodkach klinicznych (pacjenci byli rekrutowani w konkretnym regionie do wczesnych programów dostępu przez lekarzy prowadzących)</li> <li>▪ Progresja choroby podczas stosowania wszystkich lokalnie zatwierdzonych TKI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>

\* programy wczesnego i rozszerzonego dostępu zostały zatwierdzone przez komisje rewizyjne w każdym ośrodku biorącym udział w badaniu;

\*\* bardziej szczegółowe dane niż w publikacji głównej dla chorych ze Stanów Zjednoczonych odnaleziono na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);

^ jest to pewna niezgodność w odniesieniu do kryterium włączenia wymagającego udokumentowanego niepowodzenia leczenia przy najmniej jednej zatwierdzonej chemioterapii, ale jak zaznaczono w publikacji głównej kryterium to mogło zostać zniesione przez sponsora.

### 6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano wybrane charakterystyki wyjściowe (kliniczne oraz demograficzne) pacjentów z rearanżacją genu *ALK* uwzględnionych w badaniu *Zhu 2020*.

Tabela 38. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób włączonych do badania *Zhu 2020*.

Charakterystyka	Zhu 2020 (N = 76)
<b>Wiek [lata]</b>	
Mediana (zakres)	53 (13-73)
<b>Płeć, n (%)</b>	
Mężczyźni	33 (43%)
Kobiety	43 (57%)
<b>Rasa</b>	
Azjatycka	60 (79%)
Biała	13 (17%)
Hiszpańska	0 (0%)
Afroamerykanie	2 (3%)
Środkowy Wschód	1 (1%)
<b>Palenie w wywiadzie, n (%)</b>	
Nigdy	58 (76%)
< 10 paczkolet	14 (18%)
≥ 10 paczkolet	4 (5%)
Bd.	0 (0%)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Charakterystyka	Zhu 2020 (N = 76)
<b>Histologia, n (%)</b>	
Gruźlakorak	72 (95%)
Rak kolczystokomórkowy	1 (1%)
Nieokreślony	3 (4%)
<b>Stadium zaawansowania w momencie diagnozy początkowej (I), n (%)</b>	
I	0 (0%)
II	4 (5%)
III	14 (18%)
IV	58 (76%)
<b>Pozapiersiowe (<i>extrathoracic</i>) przerzuty w momencie diagnozy początkowej, n (%)</b>	
Obecne	63 (83%)
Nieobecne	13 (17%)
<b>Przerzuty do mózgu w momencie diagnozy początkowej, n (%)</b>	
Obecne	30 (40%)
Nieobecne	36 (47%)
Nieoceniono	10 (13%)
<b>Przerzuty do mózgu w momencie rozpoczęcia leczenia lorlatynibem, n (%)</b>	
Obecne	64 (84%)
Nieobecne	12 (16%)
Nieoceniono	0 (%)
<b>Karcynomatoza opon miękkich (<i>leptomeningeal carcinomatosis</i>) w momencie rozpoczęcia leczenia lorlatynibem, n (%)</b>	
Obecna	11 (14%)
Nieobecna	65 (86%)
Nieoceniono	0 (0%)
<b>Wcześniejsza terapia TKI, n (%)</b>	
Kryzotynib	66 (87%)
Cerytynib	46 (66%)
Alektynib	43 (57%)
Brygatynib	10 (13%)
Ensartynib	1 (1%)
Entrektytib	0 (0%)
Repotrektytib	0 (0%)
<b>Liczba wcześniejszych TKI przed lorlatynibem, n (%)</b>	
1	10 (13%)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Charakterystyka	Zhu 2020 (N = 76)
2	45 (59%)
≥ 3	21 (28%)
Liczba terapii ogólnoustrojowych przed lorlatynibem, n (%)	
1	7 (9%)
2	18 (24%)
3	19 (25%)
≥ 4	32 (42%)

W analizowanym badaniu uwzględniono 76 pacjentów z rearanżacją genu *ALK* o medianie wieku 53 lata, z których 57% stanowiły kobiety. Większość pacjentów (79%) była rasy azjatyckiej i nigdy nie paliła papierosów (76%). U 95% chorych pod względem histologicznym NDRP miał charakter gruczolakoraka. Przeważnie (76%) występował w stadium IV. W momencie początkowej diagnozy pozapiersiowe przerzuty obserwowano u 83% chorych, a przerzuty do mózgu u 40% chorych. Z kolei w momencie rozpoczęcia terapii lorlatynibem przerzuty do mózgu stwierdzono u 84% pacjentów, a karcynomatozę opon miękkich u 14% chorych. Najczęściej stosowanymi wcześniej TKI były: kryzotynib (87%), cerytynib (66%) i alektynib (57%). U większości pacjentów zastosowano wcześniej 2 TKI przed lorlatynibem (59%). Do badania włączono najwięcej pacjentów po 3 lub ≥ 4 terapiach ogólnoustrojowych przed lorlatynibem, odpowiednio 25% i 42%.

### 6.2.2.3 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym

Biorąc pod uwagę kryteria selekcji pacjentów zebrane w tabeli poniżej, należy uznać, że pod względem podstawowych kryteriów programu lekowego – obecność mutacji genu *ALK* i wcześniejsze leczenie co najmniej jednym *ALK* TKI II generacji – badanie *Zhu 2020*, a w szczególności chorzy ze Stanów Zjednoczonych, stanowią populację wiarygodną zewnętrznie, reprezentatywną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie leczenia. W przypadku innych kryteriów wymaganych w programie, z racji ograniczonego opisu kryteriów włączenia i wykluczenia analizowanej próby w publikacji, zgodność z programem lekowym uznano za częściową.

Szczegółowo kryteria kwalifikacji pacjentów przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione w metodologii badania *Zhu 2020*, wraz z krótką analizą zestawiono w tabeli poniżej.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Tabela 39. Ocena zgodności metodologii badania *Zhu 2020* z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>Zhu 2020</i>	Zgodność
Rozpoznanie podstawowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie <i>ALK</i>:</li> <li>d. raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</li> <li>e. raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</li> <li>f. raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (z ang. <i>not otherwise specified – NOS</i>)</li> <li>obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych</li> <li>nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Stany Zjednoczone</u>: oporny na leczenie TKI przerzutowy NDRP z obecną rearanżacją genu <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> (diagnoza potwierdzona histologicznie lub cytologicznie)</li> <li><u>Pozostałe kraje</u>: oporny na leczenie TKI NDRP z obecną rearanżacją genu <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i></li> </ul>	<p><b>Kryteria częściowo zgodne.</b></p> <p>Do badania <i>Zhu 2020</i> włączano także chorych z rearanżacją genu <i>ROS1</i>, ale w publikacji przedstawiono wyniki osobno dla NDRP <i>ALK+</i> i NDRP <i>ROS1+</i>.</p> <p>W głównej publikacji nie zdefiniowano czy w badaniu włączano chorych z przerzutami ani także ze zmianami mierzalnymi – na stronie <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> dla chorych ze Stanów Zjednoczonych odnaleziono informacje o charakterze przerzutowym analizowanego nowotworu, jednak bez sprecyzowania danych na temat przerzutów. Ponadto z charakterystyk wyjściowych chorych wynika, że w momencie rozpoczęcia leczenia lorlatynibem przerzuty do mózgu były obecne u 84% chorych – nie podano jaki charakter miały te przerzuty.</p>
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 roku życia</li> <li>sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Stany Zjednoczone</u>: wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li><u>Pozostałe kraje</u>: bd.</li> </ul>	<p><b>Kryteria częściowo zgodne.</b></p> <p>Odnaleziono informacje na temat wymaganego wieku dla pacjentów ze Stanów Zjednoczonych. W badaniu nie podano informacji na temat wymaganej sprawności chorych.</p>
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>progresja po zastosowaniu inhibitorów <i>ALK</i> II generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Stany Zjednoczone</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>udokumentowane niepowodzenie leczenia (np. progresja choroby lub nietolerancja terapii) wszystkimi lokalnie zatwierdzonymi <i>ALK/ROS1</i> TKI (jeśli wcześniejszym <i>ALK</i> TKI był kryzotynib, wymagane było jeszcze wcześniejsze leczenie z użyciem co najmniej jednego <i>ALK</i> TKI II generacji, który był zarejestrowany i dostępny komercyjnie), z wyjątkiem pacjentów z udokumentowaną mutacją warunkującą oporność,</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Kryteria częściowo zgodne.</b></p> <p>Wśród chorych ze Stanów Zjednoczonych sprecyzowano, że jeśli wcześniejszym <i>ALK</i> TKI był kryzotynib to wymagane było leczenie co najmniej jednym <i>ALK</i> TKI II generacji – odnotowano przy tym jednak, że niepowodzenie leczenia było zdefiniowane jako progresja</p>

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Kryterium	Program lekowy	Badanie Zhu 2020	Zgodność
		<p>która nie dotyczy innych inhibitorów (np. <i>ALK G1202R</i>) – dla nich wcześniejsze leczenie inhibitorami ALK/ROS1 nie było wymagane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o udokumentowane niepowodzenie leczenia przynajmniej jedną zatwierdzoną chemioterapią lub immunoterapią (kryterium mogło zostać zniesione indywidualnie przez sponsora)</li> <li>• <b>Pozostałe kraje:</b> progresja choroby podczas stosowania wszystkich lokalnie zatwierdzonych TKI</li> </ul>	<p>choroby lub nietolerancja leczenia). W przypadku pozostałych krajów podano tylko, że progresja choroby musiała nastąpić podczas stosowania wszystkich lokalnie zatwierdzonych TKI. Niemniej jednak większa część chorych stosowała wcześniej ALK TKI II generacji, tj. certynib (66%) i alektynib (57%).</p>
Kryteria włączenia związane ze stanem pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów)</li> <li>• czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</li> <li>• nieobecność przeciwwskazań do stosowania lorlatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> <li>• czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy)</li> <li>• czynność wątroby umożliwiająca leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>c. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>d. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stany Zjednoczone:</b> prawidłowa czynność szpiku kostnego, wątroby, nerek i trzustki</li> <li>• <b>Pozostałe kraje:</b> bd.</li> </ul>	<p><b>Kryteria częściowo zgodne.</b></p> <p>Odnaleziono informacje na temat konieczności prawidłowej czynności wątroby i nerek u pacjentów ze Stanów Zjednoczonych.</p>
Współchorobowość i inne terapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia)</li> <li>• wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie</li> <li>• wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz niez uzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym</li> </ul>	<p><i>W badaniu zdefiniowano następujące kryteria wykluczenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stany Zjednoczone:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o historia śródmiąższowego zwtłóknienia lub śródmiąższowej choroby płuc</li> <li>o stosowania zabronionych leków</li> <li>o istotnie klinicznie choroby sercowo-naczyniowe: udar/udar naczyniowy mózgu, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (o ile nie ma stymulacji) lub dowolny blok przedsionkowo-komorowy o PR &gt; 200 ms</li> <li>o trwające zaburzenia rytmu serca, niekontrolowane migotanie przedsionków, bradykardia, EKG z QTc &gt; 470 ms lub wrodzony zespół długiego QT</li> <li>o predyspozycje do rozwoju ostrego zapalenia trzustki lub stwierdzenie jego obecności</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Kryteria częściowo zgodne.</b></p> <p>Szczegółowe informacje na temat istotnych schorzeń wykluczających pacjentów z badania przedstawiono dla pacjentów ze Stanów Zjednoczonych. Podano także ogólnie, że z udziału w badaniu dyskwalifikowało chorych także stosowanie zabronionych leków (bez podania szczegółów).</p>

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>Zhu 2020</i>	Zgodność
		ści w wywiadzie	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pozostałe kraje: bd.</li> </ul>	

### 6.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Zhu 2020* podano tylko, że chorzy byli leczeni lorlatynibem w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii. Badacze zaznaczyli, że dawka początkowa leku wynosiła 100 mg raz dziennie.

Podsumowanie informacji na temat interwencji stosowanej we włączonej próbie zawiera poniższa tabela.

Tabela 40. Opis interwencji w badaniu *Zhu 2020*.

Opis interwencji	<i>Zhu 2020</i>
Główna interwencja	<b>Lorlatynib</b> stosowany w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii; dawka początkowa 100 mg raz dziennie
Modyfikacja terapii	bd.
Leczenie dodatkowe	bd.

### 6.2.4 Skuteczność kliniczna

#### 6.2.4.1 Odpowiedź na leczenie

Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu *Zhu 2020* przedstawiono osobno dla chorych z rearanżacją genu *ALK* (n = 76) i dane te podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem, ocenę odpowiedzi wykonano u 64/76 (84,2%) chorych z rearanżacją genu *ALK*, a wyniki przedstawiono dla oceny odpowiedzi ogółem, wewnątrzczaszkowej oraz pozaczaszkowej, a także w podgrupach wyróżnionych względem liczby i generacji wcześniej stosowanych ALK TKI. Przedstawiono liczbę i odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, suma odpowiedzi całkowitej i częściowej), a także z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi: całkowitą (CR), częściową (PR); odsetek chorych z chorobą stabilną (SD) oraz

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

progresją choroby (PD), a także odsetek chorych z kontrolą choroby (DCR, suma odpowiedzi całkowitej i częściowej oraz choroby stabilnej).

Tabela 41. Ogólna odpowiedź na leczenie w populacji chorych z rearanżacją genu *ALK*, badanie *Zhu 2020*.

Podgrupa oceny	N	ORR % (95% CI)	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	DCR % (95% CI)
Ogółem	64	33% (22%; 46%)	2 (3,1%*)	19 (29,7%*)	30 (46,9%*)	13 (20,3%*)	80% (68%; 89%)
Odpowiedź pozaczaszkowa	59	22% (12%; 35%)	2 (3,4%*)	11 (18,6%*)	37 (62,7%*)	9 (15,3%*)	85% (73%; 93%)
Odpowiedź wewnątrzczaszkowa	52	35% (22%; 49%)	6 (11,5%*)	12 (23,1%*)	27 (51,9%*)	7 (13,5%*)	87% (74%; 94%)
Odpowiedź wśród chorych po 1 ALK TKI	9	22% (3%; 60%)	1 (11,1%*)	1 (11,1%*)	7 (77,8%*)	0 (0,0%*)	100% (66%; 100%)
Odpowiedź wśród chorych po 1 ALK TKI II generacji	8	13% (0%; 53%)	0 (0,0%*)	1 (12,5%*)	7 (87,5%*)	0 (0,0%*)	100% (63%; 100%)
Odpowiedź wśród chorych po 2 ALK TKI	38	42% (26%; 59%)	1 (2,6%*)	15 (39,5%*)	15 (39,5%*)	7 (18,4%*)	82% (66%; 92%)
Odpowiedź wśród chorych po ≥ 2 ALK TKI	55	35% (22%; 49%)	1 (1,8%*)	18 (32,7%*)	23 (41,8%*)	13 (23,6%*)	76% (63%; 87%)
Odpowiedź wśród chorych po ≥ 3 ALK TKI	17	18% (4%; 43%)	0 (0,0%*)	3 (17,6%*)	8 (47,1%*)	6 (35,3%*)	65% (38%; 86%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 33% chorych (95% CI: 22%; 46%), i w większości składały się na nią odpowiedzi częściowe (n = 19, 29,7%). Obiektywna odpowiedź na leczenie mierzona względem zmian pozaczaszkowych była nieco niższa – odnotowano ją u 22% (95% CI: 12%; 35%) pacjentów, podczas gdy obiektywna odpowiedź rozpatrywana względem zmian wewnątrzczaszkowych wyniosła 35% (95% CI: 22%; 49%). Najwyższy odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie odnotowano wśród 38 chorych otrzymujących wcześniej 2 linie leczenia ALK TKI: wyniósł on 42% (95% CI: 26%; 59%). Wśród 8 chorych, którzy otrzymywali wcześniej 1 linię leczenia ALK TKI II generacji, odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie był najniższy i wyniósł 13% (95% CI: 0%; 53%).

Odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby były wysoki i ogółem wyniósł 80% (95% CI: 68%; 89%), a wśród chorych otrzymujących 1 wcześniejszą terapię ALK TKI (ogólnie jak i chorych przyjmujących lek II generacji) wyniósł 100%.

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Zaznaczyć należy, że terapia lorlatynibem wciąż przynosiła korzyść pacjentom, którzy otrzymywali 3 lub więcej wcześniejszych ALK TKI – odsetek obiektywnych odpowiedzi wśród tych pacjentów wynosił 18% (95% CI: 4%; 43%), natomiast odsetek kontroli choroby – 65% (95% CI: 38%; 86%).

Dodatkowo, autorzy przedstawili również wyniki oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie w podgrupach wyróżnionych ze względu na pochodzenie pacjentów (populacja azjatycka vs populacja nieazjatycka) – wyniki tej dodatkowej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Ogólna odpowiedź na leczenie w populacji chorych z rearanżacją genu *ALK*, badanie *Zhu 2020*.

Podgrupa oceny	N	ORR % (95% CI)	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	DCR % (95% CI)
<b>Populacja azjatycka</b>							
Odpowiedź wśród chorych po 2 ALK TKI	29	41% (24%; 61%)	0 (0,0%*)	13 (44,8%*)	6 (207%*)	11 (37,9%*)	79% (60%; 92%)
Odpowiedź wśród chorych po ≥ 2 ALK TKI	40	35% (21%; 52%)	0 (0,0%*)	14 (35,0%*)	9 (22,5%*)	17 (42,5%*)	78% (62%; 89%)
Odpowiedź wśród chorych po ≥ 3 ALK TKI	11	18% (2%; 52%)	0 (0,0%*)	2 (18,2%*)	3 (27,3%*)	6 (54,5%*)	73% (39%; 94%)
<b>Populacja nieazjatycka</b>							
Odpowiedź wśród chorych po 2 ALK TKI	9	44% (14%; 79%)	1 (11,1%*)	3 (33,3%*)	1 (11,1%*)	4 (44,4%*)	89% (52%; 100%)
Odpowiedź wśród chorych po ≥ 2 ALK TKI	15	33% (12%; 62%)	1 (6,7%*)	4 (26,7%*)	4 (26,7%*)	6 (40,0%*)	73% (45%; 92%)
Odpowiedź wśród chorych po ≥ 3 ALK TKI	6	17% (0%; 64%)	0 (0,0%*)	1 (16,7%*)	3 (50,0%*)	2 (33,3%*)	50% (12%; 88%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 6.2.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Informacje odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz informacje dotyczące czasu leczenia (DOT, ang. *duration of treatment*) wśród chorych z rearanżacją genu *ALK* w badaniu *Zhu 2020* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Przeżycie wolne od progresji choroby wśród chorych z rearanżacją genu *ALK*, badanie *Zhu 2020*.

Podgrupa oceny	N	Mediana czasu leczenia (zakres) [miesiące]	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	6-miesięczne PFS, % (95% CI)	12-miesięczne PFS, % (95% CI)
Ogółem	76	5,6 (0-24,7)	9,3 (6,5; NO)	65,3% (51,5%; 76,0%)	40,8% (24,7%; 56,3%)
Chorzy po 1 ALK TKI	10	8,5 (0,1-13,4)	9,3 (9,2; NO)	70,7% (33,7%; 89,5%)	NO (NO; NO)

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



Podgrupa oceny	N	Mediana czasu leczenia (zakres) [miesiące]	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	6-miesięczne PFS, % (95% CI)	12-miesięczne PFS, % (95% CI)
Chorzy po 1 ALK TKI II generacji	9	9,3 (0,1-13,4)	9,2 (3,3; NO)	45,0% (10,8%; 75,1%)	NO (NO; NO)
Chorzy po 2 ALK TKI	45	5,4 (0-24,7)	NO (4,5; NO)	66,7% (48,4%; 79,8%)	54,2% (31,9%; 72,0%)
Chorzy po $\geq 2$ ALK TKI	66	5,4 (0-24,7)	11,2 (4,5; NO)	63,4% (48,4%; 75,2%)	42,3% (25,2%; 58,4%)
Chorzy po $\geq 3$ ALK TKI	21	4,8 (0,2-14,2)	6,5 (3,5; 11,6)	46,1% (19,2%; 69,5%)	18,4% (3,1%; 44,0%)

W momencie przeprowadzenia oceny PFS, mediana okresu obserwacji dla populacji z rearanżacją genu *ALK* wyniosła 6,8 (zakres: 0,2-24,7) miesięcy. Ogółem w tej populacji mediana czasu leczenia wyniosła 5,6 (zakres: 0-24,7) miesięcy, natomiast mediana PFS wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 6,5; nie osiągnięto). Odsetek chorych uzyskujących półroczne PFS wynosił 65,3% (95% CI: 51,5%; 76,0%), natomiast roczne – 40,8% (95% CI: 24,7%; 56,3%).

Podobną do ogólnej medianę PFS obserwowano w podgrupach chorych otrzymujących wcześniej 1 linię leczenia ALK TKI, zarówno tych bez względu na generację leku: mediana 9,3 (95% CI: 9,2; nie osiągnięto), jak i tych otrzymujących 1 linię ALK TKI II generacji: mediana 9,2 (95% CI: 3,3; nie osiągnięto). Najdłuższą medianę PFS odnotowano w podgrupie chorych otrzymujących przynajmniej 2 wcześniejsze terapie ALK TKI – wyniosła ona 11,2 (95% CI: 4,5; nie osiągnięto) miesięcy. Odsetki pacjentów uzyskujących roczne oraz półroczne PFS były zbliżone w podgrupach do tych obserwowanych z całej analizowanej grupy – wyjątek stanowiły podgrupy po 1 ALK TKI, gdzie nie osiągnięto rocznego PFS, oraz podgrupa chorych po przynajmniej 3 wcześniejszych ALK TKI, gdzie 12-miesięczne PFS uzyskał niewielki odsetek chorych – 18,4% (95% CI: 3,1%; 44,0%). Mediana PFS u pacjentów otrzymujących 3 lub więcej ALK TKI wyniosła 6,5 (95% CI: 3,5; 11,6) miesięcy.

#### 6.2.4.3 Przeżycie całkowite

Informacje odnośnie przeżycia całkowitego (odsetki 5-letnich przeżyć) wśród chorych z rearanżacją genu *ALK* opisanych w badaniu *Zhu 2020* podsumowano w tabeli poniżej. W badaniu przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od diagnozy zaawansowanego NSCLC do zgonu.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 44. Przeżycie całkowite w podgrupie chorych z rearanżacją genu *ALK*; badanie *Zhu 2020*.

Podgrupa oceny	N	5-letnie przeżycie, % (95% CI)
Ogółem	76	79,4% (65,9%; 88,1%)
Chorzy po 1 ALK TKI	10	81,8% (44,7%; 98,1%)
Chorzy po 1 ALK TKI II generacji	9	85,7% (33,4%; 97,9%)
Chorzy po 2 ALK TKI	45	85,7% (68,8%; 93,9%)
Chorzy po $\geq 2$ ALK TKI	66	77,9% (62,7%; 87,5%)
Chorzy po $\geq 3$ ALK TKI	21	72,5% (45,5%; 87,7%)

Ogółem, duży odsetek chorych obserwowanych w badaniu uzyskiwał 5-letnie przeżycie: 79,4% (95% CI: 65,9%; 88,1%) chorych. Odsetki w wyróżnionych podgrupach nie odbiegały znacząco od tej wartości – najniższy odsetek 5-letniego przeżycia odnotowano wśród 21 chorych po przynajmniej 3 wcześniejszych ALK TKI: 72,5% (95% CI: 45,5%; 87,7%) – wciąż był on jednak stosunkowo wysoki, natomiast najwyższy wśród chorych po 1 ALK TKI II generacji, oraz po 2 ALK TKI, odpowiednio 85,7% (95% CI: 33,4%; 97,9%) oraz 85,7% (95% CI: 68,8%; 93,9%).

Autorzy publikacji przedstawili dodatkowo informacje o odsetku chorych uzyskujących 1, 2, 3, 5 oraz 10-letnie przeżycie, wśród chorych z rearanżacją genu *ALK*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Odsetek chorych w podgrupie chorych z rearanżacją genu *ALK* uzyskujących określone przeżycie; badanie *Zhu 2020*.

Określone przeżycie, N = 76	% (95% CI)
1-roczone	100% (100%; 100%)
2-letnie	95,8% (87,6%; 98,6%)
3-letnie	89,8% (79,9%; 95,0%)
5-letnie	79,4% (65,9%; 88,1%)
10-letnie	72,6% (56,3%; 83,6%)

Ogółem, przeżycie pacjentów było wysokie i utrzymywało się na wysokim poziomie w ciągu kolejnych lat – w szczególności, 10-letnie przeżycie było niewiele niższe niż 5-letnie i wyniosło 72,6% (95% CI: 56,3%; 83,6%).

### 6.2.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *Zhu 2020* przedstawiono jedynie dla całej ocenianej populacji (n = 95), obejmującej zarówno chorych z rearanżacją genu *ALK* (n = 76), jak i chorych z rearanżacją

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

genu *ROS1* (n = 19). W tabeli poniżej podsumowano liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano określone zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs, ang. *treatment-related adverse events*).

Tabela 46. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs); badanie *Zhu 2020*.

Zdarzenia niepożądane	TRAEs stopnia 1-2, n (%) N = 95	TRAEs stopnia 3, n (%) N = 95	TRAEs stopnia 4, n (%) N = 95
Hipercholesterolemia	58 (61%)	8 (8%)	0 (0%)
Hipertryglicydemia	41 (43%)	4 (4%)	0 (0%)
Obrzęk	7 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaburzenia poznawcze	6 (6%)	2 (2%)	0 (0%)
Zawroty głowy	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost masy ciała	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Halucynacje	2 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
Wysypka	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból mięśni	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Depresja	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost aktywności ALT	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Zmęczenie	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost stężenia białka c-reaktywnego	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Hemoroidy	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zespół suchego oka	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Rozmyte widzenie	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Neuropatia obwodowa	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaparcia	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie płuc	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Zaburzenia chodu	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)

Ogółem, większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem miała łagodny stopień nasilenia (1-2), natomiast odsetek chorych u których odnotowano zdarzenia niepożądane o 3 stopniu nasilenia lub wyższym nie przekroczył 8%. Najczęściej obserwowanymi TRAEs były hipercholesterolemia oraz hipertryglicydemia – te zdarzenia w stopniu nasilenia 1-2 odnotowano odpowiednio u 58 (61%) oraz 41 (43%) chorych, a w stopniu nasilenia 3 u 8 (8%) oraz 4 (4%) chorych (nie odnotowano tych zdarzeń w 4 stopniu nasilenia). Pozostałe TRAEs występowały z dużo mniejszą

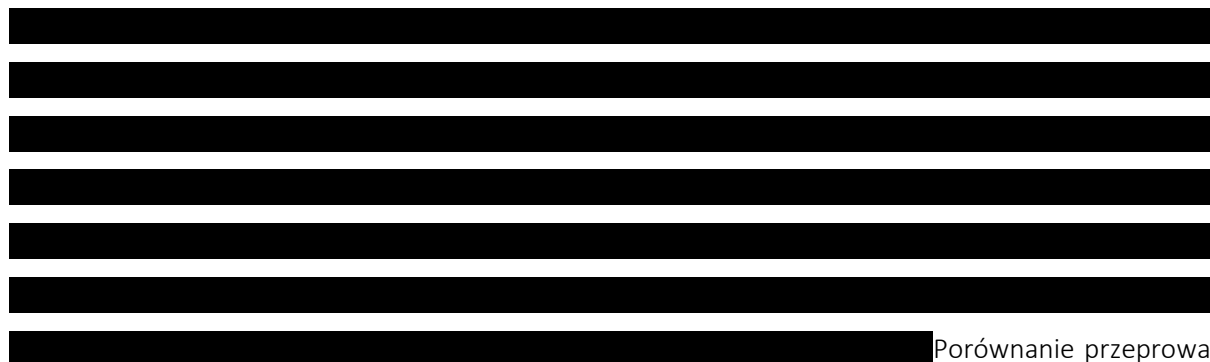
Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

częstością – obrzęk w stopniu nasilenia 1-2 odnotowano u 7 (7%) chorych, natomiast zaburzenia poznawcze w stopniu nasilenia 1-2 u 6 (6%) chorych (u 2 [2%] w stopniu nasilenia 3). Pozostałe raportowane TRAEs występowały u 3 lub mniejszej liczby pacjentów. Tylko 2 zdarzenia odnotowano w 4 stopniu nasilenia – halucynacje u 1 (1%) pacjenta oraz wzrost aktywności ALT u kolejnego.

Ogółem, u 16/95 (16,8%) chorych (w tym u 12/76 [15,8%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było czasowe wstrzymanie podawania lorlatynibu (ang. *dose interruption*), a czas takiego wstrzymania dawki wynosił od 3 do 39 dni. U 18/95 (18,9%) chorych (w tym 13/76 [17,1%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było zmniejszenie podawanej dawki lorlatynibu, po czym pacjenci podjęli znowu leczenie – 9 (50,0%) chorych na dawce 75 mg raz dziennie, 7 (38,9%) na dawce 50 mg raz dziennie oraz 2 (11,1%) na dawce 25 mg. U 8 (8,4%) chorych (6 [7,9%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było zarówno czasowe wstrzymanie podawania leku, jak i zmniejszenie dawki. W badaniu nie odnotowano zgonów, które można by uznać za związane z leczeniem.

## 7 Lorlatynib vs chemioterapia/ALK TKI – porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji (MAIC)



Porównanie przeprowadzono wykorzystując metodę MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparison analysis*).

Ogółem, analiza MAIC umożliwia pośrednie porównanie dowolnych interwencji, poprzez utworzenie dopasowanych do siebie kohort (względem kluczowych dla danej analizy charakterystyk wyjściowych) dla ocenianych interwencji, najczęściej na podstawie danych (charakterystyki wyjściowe oraz wynik oceny danej interwencji) z poziomu indywidualnych pacjentów (z ang. *individual patient-level data*, IPD). W tak dopasowanych kohortach można ponownie ustalić efektywność danej interwencji i obliczyć względny efekt obu rozpatrywanych terapii

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

[Redacted text block]

[Redacted text]. Autorzy tej analizy zaplanowali wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu identyfikację badań opisujących skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania uwzględnionych interwencji. Przegląd ten przeprowadzono zgodnie z poniższym schematem PICO:

Tabela 47. Schemat PICO dla przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy MAIC.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[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]

Lorviqua (lorlatynib)

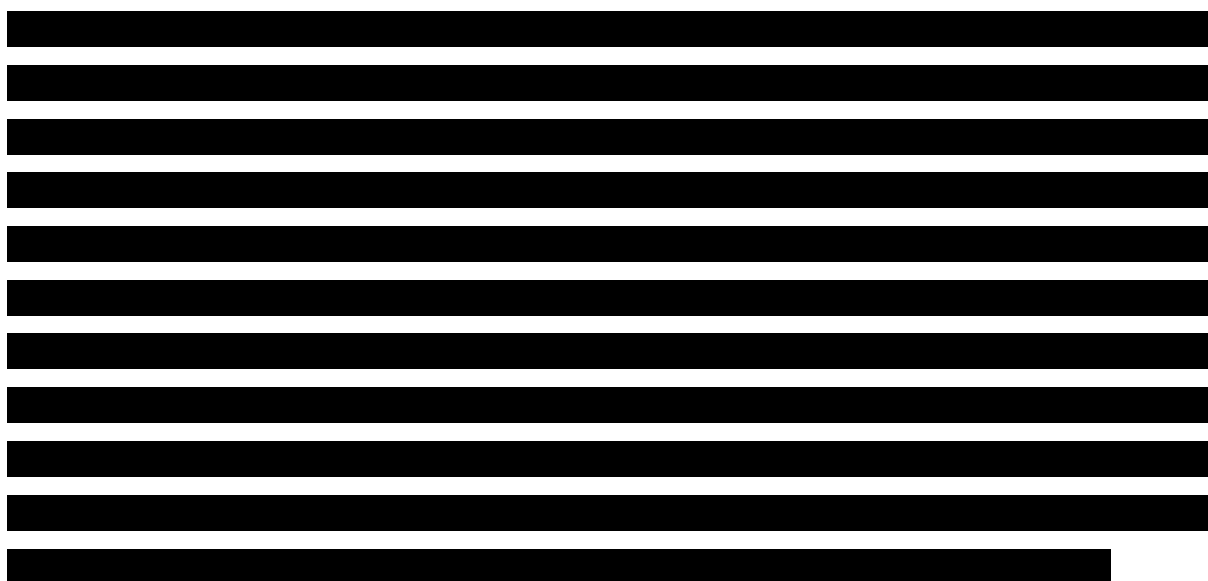
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



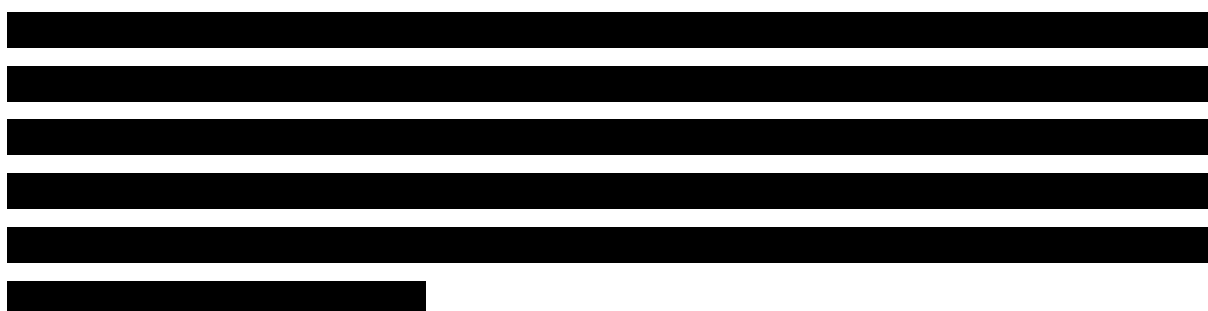


## 7.1 Charakterystyka badań wykorzystanych w analizie MAIC



### 7.1.1 Alektynib

W porównaniu z alektynibem autorzy analizy MAIC uwzględnili trzy badania: *Ou 2016*, *Shaw 2016* oraz badanie *ALUR (Novello 2018)*, które zostało również wykorzystane w porównaniu z chemioterapią.



Wybrane charakterystyki badań uwzględnionych po stronie alektynibu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Podsumowanie badań włączonych do porównania lorlatynibu z alektynibem w ramach analizy MAIC.

Oceniany parametr	<i>Ou 2016</i>	<i>Shaw 2016</i>	<i>ALUR (Novello 2018)</i>
<b>Metodyka</b>			
Rodzaj badania	Jednoramienne, prospek-	Jednoramienne, prospektywne	Prospektywne badanie III fazy z

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Oceniany parametr	Ou 2016	Shaw 2016	ALUR (Novello 2018)
	tywne badanie II fazy (AOTMIT IID)	badanie II fazy (AOTMIT IID)	randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia (AOTMIT: IIA)
Skala Jadad/NICE	NICE: 6/8	NICE: 6/8	Jadad: 3 (R2, B0, W1)
Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
<b>Populacja</b>			
Kryteria włączenia odnośnie nowotworu oraz wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony, zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Progresja podczas terapii kryzotyningiem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (stadia IIIB-IV) NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Progresja podczas terapii kryzotyningiem</li> <li>Dozwolono wcześniejsze leczenie chemioterapią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany, nawracający lub przerzutowy NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Dwie wcześniejsze linie terapii ogólnoustrojowej (w tym 1 linia podwójnej chemioterapii opartej na platynie i 1 linia kryzotyningu)</li> </ul>
<b>Interwencja</b>			
Ramiona alektynibu	Alektynib w dawce 600 mg 2x dziennie	Alektynib w dawce 600 mg 2x dziennie	Alektynib w dawce 600 mg 2x dziennie
<b>Wybrane charakterystyki pacjentów w ramionach alektynibu</b>			
Liczba pacjentów	138	87	72
Mediana wieku (zakres) [lata]	52,0 (22-79)	54 (29-79)	55,5 (21-82)
Liczba mężczyzn (%)	61 (44%)	39 (45%)	41 (56,9%)
Rasa/pochodzenie etniczne	Biała: 93 (67%) Azjatycka: 36 (26%) Inna: 9 (7%)	Biała: 73 (84%) Azjatycka: 7 (8%) Inna: 7 (8%)	Biała: 61 (84,7%) Azjatycka: 5 (6,9%) Rdzenna ludność Hawajów lub wysp pacyficznych: 1 (1,4%) Nieznana: 5 (6,9%)
Stopień sprawności ECOG	0: 44 (32%) 1: 81 (59%) 2: 13 (9%)	0: 30 (35%) 1: 48 (55%) 2: 9 (10%)	0: 29 (40,3%) 1: 37 (51,4%) 2: 6 (8,3%)
Status palenia	Nigdy nie palący: 96 (70%) Byli palacze: 39 (28%) Aktualni palacze: 3 (2%)	Nigdy nie palący: 54 (62%) Byli palacze: 33 (38%)	Nigdy nie palący: 35 (48,6%) Aktualni palacze: 2 (2,8%) Byli palacze: 35 (48,6%)
Obecność przerzutów do OUN, n (%)	84 (61,0%)	52 (60%)	47 (65,3%)
Nowotwór o histologii gruczolakoraka	133 (96%)	82 (94%)	72 (100%)
Stadium zaawansowania choroby, n (%)	bd.	IIIB: 1 (1%) IV: 86 (99%)	IIIB: 3 (4,2%) IV: 69 (95,8%)
<b>Przeptyw chorych w ramionach alektynibu</b>			
Randomizacja/skryning	-	125 (skryning)	72
Populacja ITT	138 (100%)	87 (69,6%)	72 (100%)

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Oceniany parametr	<i>Ou 2016</i>	<i>Shaw 2016</i>	<i>ALUR (Novello 2018)</i>
Populacja bezpieczeństwa	138 (100%)	87 (69,6%)	70 (97,2%)
Odsetek chorych kończących wcześniej leczenie	bd.	bd.	26 (37,1%)

Wszystkie trzy uwzględnione próby kliniczne oceniały alektynib w dawce 600 mg podawany 2 razy dziennie, w populacji chorych z histologicznie potwierdzonym, zaawansowanym NDRP i stwierdzoną rearanżacją genu *ALK*. Wymagano, by pacjenci mieli progresję choroby podczas wcześniejszego leczenia krzytotynibem. Próby *Ou 2016* oraz *Shaw 2016* były jednoramiennymi, prospektywnymi badaniami II fazy, natomiast próba *ALUR* (opisana w publikacji *Novello 2018*) była randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym bez zaślepienia. Wszystkie trzy próby były sponsorowane przez firmę F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Badaniu *Ou 2016* oraz *Shaw 2016* uwzględnili odpowiednio 138 oraz 87 pacjentów, natomiast w próbie *ALUR*, w ramieniu alektynibu uwzględniono 72 chorych. Mediana wieku była zbliżona w analizowanych badaniach, natomiast odsetek mężczyzn był zbliżony w próbach *Ou 2016* oraz *Shaw 2016* i wynosił około 45%, podczas gdy w ramieniu alektynibu badania *ALUR* był wyższy i wyniósł około 57%. Większość chorych uwzględnionych w badaniach charakteryzowała się dobrym stopniem sprawności według ECOG (stopień 0-1 u > 90% chorych). W przypadku badań *Shaw 2016* oraz *ALUR* podano informacje o odsetku chorych z nowotworem w określonym stadium zaawansowania – u większości chorych (> 95%) obserwowano chorobę przerzutową (IV stopień zaawansowania). Przerzuty do OUN były obecne u około 60-65% chorych.

### 7.1.2 Cerytynib

W porównaniu z cerytynibem, w ocenie ostatecznie uwzględniono 6 badań: *ASCEND-1* (publikacja *Kim 2016*), *ASCEND-2* (publikacja *Crino 2016*), *ASCEND-5* (*Shaw 2017a*), *ASCEND-9* (*Hida 2018*), *Bedalay 2017* oraz *Metro 2018*. [REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

---

Wybrane charakterystyki  
uwzględnionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 49. Podsumowanie badań włączonych do porównania lorlatynibu z cerytynibem w ramach analizy MAIC.

Oceniany parametr	ASCEND-1 (Kim 2016)	ASCEND-2 (Crino 2016)	ASCEND-5 (Shaw 2017a)	ASCEND-9 (Hida 2018)	Bendaly 2017	Metro 2018
<b>Metodyka</b>						
Rodzaj badania	Jednoramiennie, prospektywne badanie I fazy (AOTMIT IID)	Jednoramiennie, wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy (AOTMIT IID)	Prospektywne wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia (AOTMIT: IIA)	Jednoramiennie, wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy (AOTMIT IID)	Retrospektywne badanie ( <i>chart review</i> ) bez grupy kontrolnej (AOTMIT IVA)	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (AOTMIT IVC)
Skala Jadad/NICE	NICE: 7/8	NICE: 6/8	Jadad: 3 (R2, B0, W1)	NICE: 6/8	NICE: 5/8	NICE: 6/8
Sponsor	Novartis	Novartis	Novartis	Novartis	Novartis	brak
<b>Populacja</b>						
Kryteria włączenia odnośnie nowotworu oraz wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Progresja po wcześniejszej chemioterapii lub leczeniu inhibitorem <i>ALK</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony, zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Wcześniejsze leczenie <math>\geq 1</math> linią chemioterapii opartą na platynie oraz leczenie kryzotynibem</li> <li>Progresja podczas terapii kryzotynibem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony, zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Wcześniejsze leczenie <math>\geq 2</math> liniami chemioterapii (w tym opartą na platynie) oraz leczenie kryzotynibem</li> <li>Progresja podczas terapii kryzotynibem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony, zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Progresja podczas terapii alektynibem</li> <li>Dopuszczono stosowanie wcześniejszej chemioterapii (maksymalnie 1 schemat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Progresja podczas terapii kryzotynibem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>Progresja po wcześniejszym leczeniu inhibitorem <i>ALK</i></li> </ul>
<b>Interwencja</b>						
Ramiona cerytynibu	Cerytynib 750 mg/dzień	Cerytynib 750 mg/dzień	Cerytynib 750 mg/dzień	Cerytynib 750 mg/dzień	Cerytynib w dawce początkowej 750 (41/55 [74,5%] chorych), 600 (11/55 [20,0%]) lub 450 (6/55 [10,9%]) mg/dzień	Cerytynib 750 mg/dzień (3/70 [4,3%] pacjentów miało początkową dawkę 450 mg, a 2/70 [2,9%] – 600 mg)

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Oceniany parametr	ASCEND-1 (Kim 2016)	ASCEND-2 (Crino 2016)	ASCEND-5 (Shaw 2017a)	ASCEND-9 (Hida 2018)	Bendaly 2017	Metro 2018
<b>Wybrane charakterystyki pacjentów w ramionach certynybu</b>						
Liczba pacjentów	163 (pacjenci po wcześniejszym leczeniu inhibitorem ALK)	140	115	20	58	70
Mediana wieku (zakres [lata])	52 (24-80)	51 (29-80)	54,0 (IQR: 44,0; 63,0)	51 (29-79)	63,2 (IQR: 55,3; 69,2)	56 (22-86)
Liczba mężczyzn (%)	75 (46%)	70 (50%)	47 (41%)	8 (40%)	24 (41,4%)	34 (48,6%)
Rasa/pochodzenie etniczne	Biała: 108 (66%) Czarna: 4 (2%) Azjatycka: 47 (29%) Inna: 4 (2%)	Biała: 84 (60,0%) Azjatycka: 53 (37,9%) Inna: 3 (2,1%)	Biała: 81 (70%) Azjatycka: 30 (26%) Inna: 2 (2%) Nieznana: 2 (2%)	Azjatycka: 100%	Biała: 41 (70,7%)	bd.
Stopień sprawności ECOG	0: 38 (23%) 1: 104 (64%) 2: 20 (12%) ≥3: 1 (1%)	0: 42 (30%) 1: 78 (55,7%) 2: 20 (14,3%)	0: 56 (49%) 1: 50 (43%) 2: 9 (8%)	0: 11 (55%) 1: 9 (45%) (WHO)	0: 5 (8,6%) 1: 32 (55,2%) 2: 20 (34,5%) 3: 0 (0,0%) 4: 1 (1,7%)	0/1: 55 (78,6%) ≥ 2: 15 (21,4%)
Status palenia	Nigdy nie palący lub byli palacze: 158 (97%) Obecnie palący: 1 (1%)	bd.	Nigdy nie palący: 71 (62%) Byli palacze: 39 (34%) Obecnie palący: 4 (3%) Brak danych: 1 (1%)	Nigdy nie palący: 8 (40,0%) Byli palacze: 11 (55,0%) Obecnie palący: 1 (5,0%)	Nigdy nie palący: 30 (51,7%) Byli palacze (≥ 10 lat): 16 (27,6%)	Nigdy nie palący: 47 (67,1%) Obecni lub byli palacze: 23 (32,9%)
Obecność przerzutów do OUN, n (%)	98 (60%) (przerzuty do mózgu)	100 (71,4%)	65 (57%)	12 (60%) (przerzuty do mózgu)	22 (37,9%) (przerzuty do mózgu)	49 (70,0%) (przerzuty do mózgu)
Nowotwór o histologii gruczolakoraka	152 (93%)	129 (92,1%)	111 (97%)	20 (100%)	55 (94,8%)	67 (95,7%)

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Oceniany parametr	ASCEND-1 (Kim 2016)	ASCEND-2 (Crino 2016)	ASCEND-5 (Shaw 2017a)	ASCEND-9 (Hida 2018)	Bendaly 2017	Metro 2018
Stadium zaawansowania choroby, n (%)	bd.	IV: 140 (100%)	IIIB: 1 (1%) IV: 114 (99%)	IIIB: 1 (5%) IV: 19 (95%)	IA: 0 (0,0%) IB: 1 (1,7%) IIA: 2 (3,4%) IIB: 2 (3,4%) IIIA: 7 (12,1%) IIIB: 7 (12,1%) IV: 39 (67,2%)	bd.
<b>Przeptyw chorych w ramionach certynibu</b>						
Randomizacja/skryning	255	bd.	Skryning: 326 Randomizacja: 231 (70,9%), 115 vs 116	bd.	bd.	bd.
Populacja ITT	163 (63,9%)	140 (100%)	115 (100%)	20 (100%)	58 (100%)	70 (100%)
Populacja bezpieczeństwa	163 (63,9%)	140 (100%)	115 (100%)	20 (100%)	58 (100%)	70 (100%)
Odsetek chorych kończących leczenie	111 (68,1%)	89 (63,6%)	82 (71,3%*)	18 (90%)	22 (37,9%*)	38 (54%*)

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Większość badań uwzględnionych w analizie MAIC po stronie cerytynibu była jednoramiennymi próbami: prospektywnymi (*ASCEND-1*, *ASCEND-2*, *ASCEND-9*, *Metro 2018*) lub retrospektywnymi (*Bendaly 2017*). Tylko jedno z badań, *ASCEND-5*, było badaniem klinicznym z randomizacją III fazy (ale nie zastosowano w nim zaślepienia). W próbie *Metro 2018* nie przedstawiono informacji o sponsorze badania, natomiast pozostałe próby były sponsorowane przez firmę Novartis. W każdym z badań uwzględniono chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, z obecną rearanżacją genu *ALK*. Badania *ASCEND-2*, *ASCEND-5* oraz *Bendaly 2017* uwzględniały pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii kryzotynibem, natomiast w próbie *ASCEND-9* wymagano wcześniejszego niepowodzenia terapii alektynibem. W próbach *ASCEND-1* oraz *Metro 2018* uwzględniono ogólnie chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami *ALK*, przy czym w badaniu *ASCEND-1* dopuszczono również udział pacjentów wcześniejszego niepowodzenia terapii inhibitorami *ALK* – wyniki zostały jednak przedstawione osobno dla grup leczonych i nie leczonych wcześniej inhibitorem *ALK*. Wszystkie badania oceniały cerytynib w dawce 750 mg/dzień (w niektórych badaniach obecni byli nieliczni pacjenci, którzy otrzymali cerytynib w początkowej dawce 450 mg oraz 600 mg).

Liczba pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach była zróżnicowana – próby *ASCEND-1*, *ASCEND-2* oraz *ASCEND-5* były dużymi badaniami klinicznymi, obejmując odpowiednio 163, 140 oraz 115 chorych w ramionach cerytynibu; próby *Metro 2018* oraz *Bendaly 2017* były nieco mniejsze i obejmowały odpowiednio 70 oraz 58 pacjentów, natomiast najmniejszą próbą była *ASCEND-9*, w której uwzględniono jedynie 20 chorych. W większości uwzględnionych badań, mediana wieku była zbliżona, wynosząc od 51 do 56 lat – wyjątek stanowiło badanie *Bendaly 2017*, gdzie mediana wieku ocenianych chorych wyniosła około 63 lata. W próbach *ASCEND-1*, *ASCEND-2*, oraz *Metro 2018* mężczyźni stanowili około połowę ocenianych chorych, natomiast w pozostałych próbach odsetek mężczyzn był nieco niższy i wynosił 40-41%. W każdym z odnalezionych badań, w większości uwzględniono chorych w dobrym stopniu sprawności (wynik ECOG 0 lub 1) – od około 64% w badaniu *Bendaly 2017*, do 100% w próbie *ASCEND-9*. W badaniach *ASCEND-1* oraz *Metro 2018* nie przedstawiono informacji o stadium zaawansowania choroby, natomiast w pozostałych badaniach znaczna większość pacjentów (od 67% do 100%) miała chorobę w stadium przerzutowym (IV). W analizowanych badaniach u większości (od 57% do 71%) pacjentów stwierdzano przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego – wyjątek stanowiło badanie *Bendaly 2017*, gdzie przerzuty do OUN stwierdzono u około 38% chorych.



### 7.1.3 Brygatynib (komparator dodatkowy)

W porównaniu z brygatynibem autorzy analizy MAIC uwzględnili dane z trzech badań: *ALTA (Kim 2017)*, *Study 101 (Gettinger 2016)* oraz *Lin 2018*.

Charakterystykę badań uwzględnionych w ocenie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Podsumowanie badań włączonych do porównania lorlatynibu z brygatynibem w ramach analizy MAIC.

Oceniany parametr	<i>ALTA (Kim 2017)</i>	<i>Study 101 (Gettinger 2016)</i>	<i>Lin 2018</i>
<b>Metodyka</b>			
Rodzaj badania	Prospektywne wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia (AOTMIT: IIA)	Jednoramiennie, wieloośrodkowe, prospektywne badanie I/II fazy (AOTMIT IID)	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej (AOTMIT IVA)
Skala Jadad/NICE	Jadad: 3 (R2, B0, W1)	NICE: 6/8	NICE: 6/8
Sponsor	ARIAD Pharmaceuticals (Takeda)	ARIAD Pharmaceuticals (Takeda)	Granty organizacji: National Cancer Institute, "Be a Piece of the Solution", "Targeting a Cure for Lung Cancer Research Fund at MGH"
<b>Populacja</b>			
Kryteria włączenia odnośnie nowotworu oraz wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>▪ Progresa podczas terapii kryzotynibem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>▪ Progresa podczas terapii kryzotynibem (kryterium dla kohorty nr 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>▪ Progresa podczas terapii alektynibem</li> </ul>
<b>Interwencja</b>			
Ramiona brygatynibu	Brygatynib 180 mg/dzień	Brygatynib 90 lub 180 mg/dzień (faza II badania)	Brygatynib 180 mg/dzień
<b>Wybrane charakterystyki pacjentów w ramionach brygatynibu 180 mg</b>			
Liczba pacjentów	110	42	22
Mediana wieku (zakres) [lata]	56,5 (20-81)	57 (30-83, IQR: 48; 65)	55 (22-76)
Liczba mężczyzn (%)	46 (42%)*	24 (57,1%)*	9 (41%)

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Oceniany parametr	ALTA (Kim 2017)	Study 101 (Gettinger 2016)	Lin 2018
Stopień sprawności ECOG	0: 45 (41%) 1: 56 (51%) 2: 0 (0%)	0: 13 (31%) 1: 29 (69%) 2: 0	bd.
Rasa/pochodzenie etniczne	Biała: 76 (69%) Azjatycka: 30 (27%) Inna: 4 (4%)	Biała: 36 (86%) Azjatycka: 5 (12%) Inna: 1 (2%)	Biała: 18 (82%) Azjatycka: 3 (14%) Inna: 1 (5%)
Status palenia	Palenie w wywiadzie: Tak: 47 (43%) Nie: 63 (57%) Brak danych: 0 (0%)	bd.	Nigdy nie palący: 17 (70%) < 10 paczko-lat: 3 (14%) >10 paczko-lat: 2 (9%)
Obecność przerzutów do OUN, n (%)	74 (67%) (przerzuty do mózgu)	26 (61,9%*) (przerzuty do mózgu)	8 (36%) (przerzuty do mózgu)
Nowotwór o histologii gruczolakoraka	108 (98%)	40 (95%)	19 (86%)
Stadium zaawansowania choroby, n (%)	bd.	bd.	I-III: 7 (32%) IV: 15 (68%)
<b>Przeływ chorych w ramionach brygatynibu 180 mg</b>			
Randomizacja/skryning	Randomizacja: 222: 112 vs 110 (brygatynibu 90 mg vs brygatynibu 180 mg)	Kohorta nr 2 (chorzy z rearanżacją ALK oraz oporni na leczenie kryzotynibem): 42	22
Populacja ITT	110 (100%)	42 (100%)	22 (100%)
Populacja bezpieczeństwa	110 (100%)	42 (100%)	22 (100%)
Odsetek chorych kończących wcześniej leczenie	34 (30,9%*)	19 (45,2%)	17 (77,3%*)

Badanie *ALTA* jako jedyne spośród odnalezionych było próbą kliniczną z randomizacją (II fazy), prowadzoną bez zaślepienia. Dwa pozostałe badania były próbami prospektywnymi (*Study 101*) oraz retrospektywnymi (*Lin 2018*), prowadzonymi bez grupy kontrolnej. Badanie *Study 101* dodatkowo prowadzono w 2 etapach: pierwszy był badaniem I fazy mającym na celu ustalenie optymalnego dawkowania brygatynibu, natomiast drugi etap był próbą II fazy oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu w 5 zdefiniowanych wstępnie kohortach, w tym kohorcie określanej jako „kohorta nr 2”, gdzie uwzględniono chorych z rearanżacją genu ALK, leczonych uprzednio kryzotynibem. Sponsorem badań *ALTA* oraz *Study 101* była firma ARIAD Pharmaceuticals (należąca do koncernu Takeda), natomiast próba *Lin 2018* była sponsorowana przez granty organizacji związanych z leczeniem nowotworów (głównie *National Cancer Institute*).

W badaniach uwzględniono chorych z zaawansowanym (lokalnie lub przerzutowym) NDRP, z rearanżacją genu ALK, opornych na leczenie kryzotynibem (*ALTA* oraz *Study 101*, kohorta nr 2) lub alektynibem

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

(*Lin 2018*). W każdym z badań obecni byli chorzy, którzy otrzymywali brygatynib w dawce 180 mg/dzień. Największym badaniem była próba ALTA, gdzie w ramieniu brygatynibu uwzględniono 110 chorych, natomiast w próbie *Study 101*, w ramach kohorty nr 2, uwzględniono 79 pacjentów. Próba *Lin 2018* uwzględniała znacznie mniej pacjentów – ocenie poddano 22 chorych leczonych brygatynibem. Mediana wieku była zbliżona w uwzględnionych badaniach, wynosząc 54-57 lat. Odsetek mężczyzn w badaniach ALTA oraz *Lin 2018* był zbliżony i wynosił około 41-42%, natomiast w próbie *Study 101* uwzględniono nieco więcej mężczyzn (51%). W badaniach ALTA oraz *Study 101* większość pacjentów (odpowiednio 100% oraz 99%) miała dobry stopień sprawności (ocena ECOG 0 lub 1), natomiast w publikacji *Lin 2018* nie przedstawiono informacji odnośnie stopnia sprawności uwzględnionych pacjentów. Z kolei, w badaniu tym przedstawiono informacje odnośnie stopnia zaawansowania choroby: większość pacjentów miała chorobę w stadium przerzutowym (IV, 68%). W próbach ALTA oraz *Lin 2018* podano również informacje o odsetku chorych z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym – w pierwszej z tych próby było to 67% pacjentów, natomiast w drugiej – 36%.

#### 7.1.4 Chemioterapia standardowa

W ramach porównania z chemioterapią zaplanowano ocenę [REDACTED] na podstawie dwóch publikacji: *Novello 2018* (opisującą badanie ALUR) oraz *Shaw 2017a* (opisujące badanie ASCEND 5), [REDACTED]

Badania ALUR i ASCEND 5 to wielośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, w których uwzględniono pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotynibem. W badaniu ASCEND 5 oceniono cerytynib w porównaniu do chemioterapii, natomiast w próbie ALUR – alektynib w porównaniu do chemioterapii. Pierwsze z tych badań było większą próbą kliniczną, w której łącznie randomizacji poddano 231 chorych (115 do grupy cerytynibu, 116 do grupy chemioterapii). W drugim z opisywanych badań uwzględniono łącznie 107 pacjentów: 72 przydzielono do grupy alektynibu, natomiast 35 chorych otrzymało chemioterapię. W analizie MAIC wykorzystano dane jedynie dla ramion oceniających chemioterapię, którą w obu badaniach stanowiło podanie pemetreksedu lub docetakselu. [REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

. Szczegóły odnośnie badań *ASCEND 5* oraz *ALUR* przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy (Rozdział 15.11.5), w formie tabelarycznej, natomiast w tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie obu badań z uwzględnieniem ramion chemioterapii.

Tabela 51. Podsumowanie badań włączonych do porównania lorlatynibu z chemioterapią w ramach analizy MAIC.

Oceniany parametr	<i>ALUR (Novello 2018)</i>	<i>ASCEND 5 (Shaw 2017a)</i>
<b>Metodyka</b>		
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia (AOTMiT: IVA)	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia (AOTMiT: IIA)
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	3 (R2, B0, W1)
Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	Novartis
<b>Populacja</b>		
Kryteria włączenia odnośnie nowotworu oraz wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany, nawracający lub przerzutowy NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>▪ Dwie wcześniejsze linie terapii ogólnoustrojowej (w tym 1 linia podwójnej chemioterapii opartej na platynie i 1 linia kryzotylibu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>▪ 1 lub 2 poprzednie schematy chemioterapii, w tym podwójnej opartej na platynie, w ramach choroby zaawansowanej</li> <li>▪ Poprzednia terapia kryzotylibem przez co najmniej 21 dni, z występującą po niej progresją choroby przed włączeniem do badania</li> </ul>
<b>Interwencja</b>		
Ramiona chemioterapii	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> lub docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> , co trzy tygodnie, zgodnie z decyzją badacza	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> lub docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> , co 21 dni, zgodnie z decyzją badacza
<b>Wybrane charakterystyki pacjentów w ramionach chemioterapii</b>		
Liczba pacjentów	35	116
Mediana wieku (zakres) [lata]	59,0 (37-80)	54,0 (47,0-64,0)
Liczba mężczyzn (%)	17 (48,6%)	55 (47%)
Rasa/pochodzenie etniczne	Biała: 28 (80,0%) Azjatycka: 7 (20,0%)	Biała: 68 (59%) Azjatycka: 38 (33%) Inna: 5 (4%) Nieznana: 5 (4%)
Stopień sprawności ECOG ( <i>ALUR</i> ) lub WHO ( <i>ASCEND 5</i> ), n (%)	0: 11 (31,4%) 1: 19 (54,3%) 2: 5 (14,3%)	0: 51 (44%) 1: 60 (52%) 2: 5 (4%)
Status palenia	Nigdy nie palący: 16 (45,7%) Aktualni palące: 2 (5,7%) Byli palące: 17 (48,6%)	Nigdy nie palący: 61 (53%) Byli palące: 51 (44%) Obecnie palący: 1 (1%) Brak danych: 3 (3%)

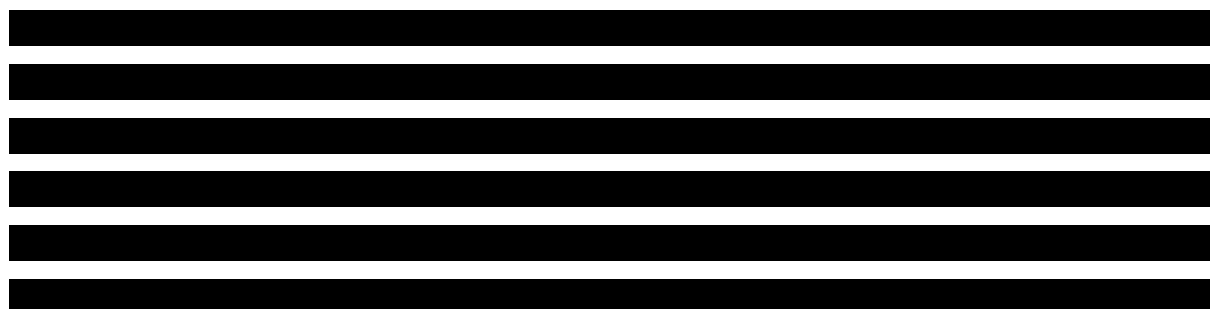
#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Oceniany parametr	ALUR (Novello 2018)	ASCEND 5 (Shaw 2017a)
Obecność przerzutów do OUN, n (%)	26 (74,3%)	69 (59%)
Nowotwór o histologii gruczolakoraka	35 (100%)	113 (97%)
Stadium zaawansowania choroby, n (%)	IIIB: 1 (2,9%) IV: 34 (97,1%)	IIIB: 1 (1%) IV: 115 (99%)
<b>Przepływ chorych w ramionach chemioterapii</b>		
Randomizacja	35	116
Populacja ITT	35 (100%)	116 (100%)
Populacja bezpieczeństwa	34 (97,1%)	113 (97,4%)
Odsetek chorych kończących wcześniej leczenie	30 (85,7%)	105 (90,5%)

Sponsorem badania *ALUR* była firma Hoffman-La Roche, natomiast próby *ASCEND 5* – firma Novartis. W obu próbach uwzględniono chorych z NDRP wykazującym rearanżację genu *ALK*, po przynajmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia, z czego jedną musiała stanowić terapia kryzotynibem. W przypadku obu badań podawaną chemioterapią był pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> lub docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, administrowane co 3 tygodnie. Ramię chemioterapii było znacznie mniejsze w przypadku badania *ALUR* (n = 35), w porównaniu do badania *ASCEND 5* (n = 116), ale charakterystyki pacjentów były w większości przypadków zbliżone – badania uwzględniały chorych w podobnym wieku (mediana 54-59 lat), mężczyźni stanowili około połowę uwzględnionych pacjentów (47-49%) i większość miała stan sprawności WHO/ECOG wynoszący 0 lub 1. Znacznie wyższy odsetek chorych z badania *ALUR* miał natomiast przerzuty do OUN, w porównaniu z grupą ocenianą w badaniu *ASCEND 5* (74% vs 59%). W obu badaniach nie utracono chorych z obserwacji, natomiast leczenie (najczęściej z powodu progresji choroby lub zgonu) przerywał porównywalny odsetek chorych (85,7% vs 90,5%).

### 7.1.5 Charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do analizy MAIC



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 52. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań uwzględnionych w analizie MAIC.

Charakterystyka	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	Grupa 4	Grupa 5	Grupa 6	Grupa 7	Grupa 8	Grupa 9	Grupa 10
Charakterystyka 1										
Charakterystyka 2										
Charakterystyka 3										
Charakterystyka 4										
Charakterystyka 5										
Charakterystyka 6										
Charakterystyka 7										
Charakterystyka 8										
Charakterystyka 9										
Charakterystyka 10										
Charakterystyka 11										
Charakterystyka 12										
Charakterystyka 13										
Charakterystyka 14										
Charakterystyka 15										
Charakterystyka 16										
Charakterystyka 17										
Charakterystyka 18										
Charakterystyka 19										
Charakterystyka 20										

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7.2 Wyniki analizy MAIC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



[Redacted content]

Tabela 53. Warianty oceny poszczególnych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy MAIC, uwzględnione publikacje oraz odpowiadające danemu badaniu kohorty po stronie lorlatynibu.

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

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

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

### 7.2.1 Analiza OS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[Redacted content]

Tabela 54. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z kohort oceniających lorlatynib, uwzględnionych w analizie MAIC – OS.

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

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W poniższej tabeli zebrano wyniki analizy OS w ramach analizy MAIC, [redacted]  
[redacted]

Tabela 55. Wyniki bez dopasowania i po dopasowaniu - OS.



[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[Redacted text block]

### 7.2.2 Analiza PFS

Wielkość kohort oceniających lorlatynib, ich charakterystyki wyjściowe oraz po dopasowaniu dla porównań prowadzonych w ramach oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie MAIC, przedstawia kolejna tabela.

Tabela 56. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z kohort oceniających lorlatynib, uwzględnionych w analizie MAIC - PFS.

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

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W poniższej tabeli zebrano wyniki analizy PFS w ramach analizy MAIC,

Tabela 57. Wyniki bez dopasowania i po dopasowaniu - PFS.



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

---

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[REDACTED]

### 7.3 Dyskusja metodyki i wyników analizy MAIC

MAIC, czyli porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji, jest uznaną metodą (*NICE DSU 2020*), która pozwala na odniesienie do siebie efektywności klinicznej dwóch ocenianych interwencji nawet przy braku badań oceniających te interwencje względem wspólnych komparatorów – w szczególności, pozwala na wykonanie porównania pośredniego na podstawie badań jednoramiennych, bez jakiegokolwiek grupy kontrolnej. Pomimo pewnych ograniczeń, pozwala na wnioskowanie o wzajemnych efektywnościach różnych interwencji w sytuacji braku dostępności innych dowodów, co ma szczególne znaczenie w przypadku interwencji, dla których prowadzenie badań z grupą kontrolną jest utrudnione i w konsekwencji, brak jest dużej liczby takich prób klinicznych.

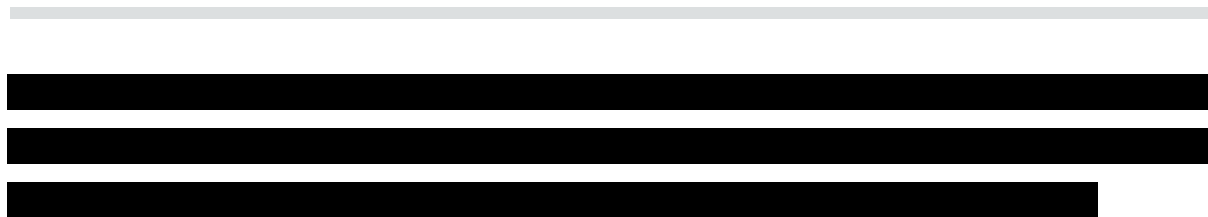
[REDACTED]

[REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji





Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe podsumowanie opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lorviqua z dnia 29 maja 2020 roku.

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipercholesterolemia (84,4%), hipertriglicerydemia (67,1%), obrzęki (54,6%), neuropatia obwodowa (47,8%), zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zmęczenie (28,1%), zwiększenie masy ciała (26,4%), ból stawów (24,7%), objawy zaburzeń nastroju (22,7%) oraz biegunka (22,7%).

Konieczność zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 23,4% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były obrzęki i neuropatia obwodowa. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 3,1% pacjentów przyjmujących lorlatynib. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia były objawy zaburzeń funkcji poznawczych.

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące u 295 dorosłych pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP leczonych lorlatynibem w dawce 100 mg raz na dobę biorących udział w badaniu.

Działania niepożądane wymienione w tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 58. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych lorlatynibem (ChPL Lorviqua 2020).

Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie [%]	Stopnie 3 i 4 [%]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		-	
Niedokrwistość	Bardzo często	15,9%	5,1%

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie [%]	Stopnie 3 i 4 [%]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		-	
Hipercholesterolemia <sup>a</sup>	Bardzo często	84,4%	16,6%
Hipertriglicerydemia <sup>b</sup>	Bardzo często	67,1%	16,6%
Zaburzenia psychiczne		-	
Zaburzenia nastroju <sup>c</sup>	Bardzo często	22,7%	1,7%
Omamy <sup>d</sup>	Często	7,8%	1,0%
Zaburzenia układu nerwowego		-	
Zaburzenia funkcji poznawczych <sup>e</sup>	Bardzo często	28,8%	2,0%
Neuropatia obwodowa <sup>f</sup>	Bardzo często	47,8%	2,7%
Ból głowy	Bardzo często	18,0%	0,7%
Zaburzenia mowy <sup>g</sup>	Często	9,8%	0,3%
Zaburzenia oka		-	
Zaburzenia widzenia <sup>h</sup>	Bardzo często	15,3%	0,3%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		-	
Zapalenie płuc <sup>i</sup>	Często	1,4%	1,0%
Zaburzenia żołądka i jelit		-	
Biegunka	Bardzo często	22,7%	1,0%
Nudności	Bardzo często	18,3%	0,7%
Zaparcia	Bardzo często	15,9%	0%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		-	
Wysypka <sup>j</sup>	Bardzo często	14,2%	0,3%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		-	
Ból stawów	Bardzo często	24,7%	0,7%
Ból mięśni <sup>k</sup>	Bardzo często	19,3%	0%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		-	
Obrzęki <sup>l</sup>	Bardzo często	54,6%	2,4%
Zmęczenie <sup>m</sup>	Bardzo często	28,1%	0,7%
Badania diagnostyczne		-	
Zwiększenie masy ciała	Bardzo często	26,4%	5,4%
Zwiększenie aktywności lipazy	Bardzo często	13,9%	8,8%
Zwiększenie aktywności amylazy	Bardzo często	10,2%	3,1%

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Klasyfikacja układów i narządów oraz działania niepożądane	Kategoria częstości	Wszystkie stopnie [%]	Stopnie 3 i 4 [%]
Wydłużenie odstępu PR w zapisie elektrokardiograficznym	Niezbyt często	0,7%	0%

Działania niepożądane reprezentujące to samo pojęcie medyczne lub stan chorobowy zostały zgrupowane razem i podane jako jedno działanie niepożądane w powyższej tabeli. Działania niepożądane faktycznie zgłoszone w badaniach i składające się na odpowiednie działania niepożądane wyszczególniono w nawiasach, jak następuje:

- <sup>a</sup> hipercholesterolemia (w tym zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hipercholesterolemia);
- <sup>b</sup> hipertriglicerydemia (w tym zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, hipertriglicerydemia);
- <sup>c</sup> zaburzenia nastroju (w tym zaburzenia afektywne, nietrzymanie afektu, agresja, pobudzenie psychoruchowe, lęk, obniżony nastrój, depresja, nastrój euforyczny, drażliwość, mania, zmieniony nastrój, wahania nastroju, zmiany osobowości, stres);
- <sup>d</sup> omamy (w tym omamy słuchowe, omamy, omamy wzrokowe);
- <sup>e</sup> zaburzenia funkcji poznawczych (w tym zdarzenia w klasyfikacji układów i narządów zaliczone do kategorii „Zaburzenia układu nerwowego”: niepamięć, zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie, zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia pamięci, upośledzenie umysłowe; a także zdarzenia z kategorii „Zaburzenia psychiczne”: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, stan splątania, delirium, dezorientacja, zaburzenia czytania). Wśród wymienionych działań niepożądanych te z kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” były częściej zgłaszane niż działania z kategorii „Zaburzenia psychiczne”;
- <sup>f</sup> neuropatia obwodowa (w tym uczucie pieczenia, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia czucia dotyku, mrowienie, zaburzenia chodu, niedoczulica, zmniejszenie siły mięśniowej, neuralgia, neuropatia obwodowa, neurotoksyczność, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, porażenie nerwu strzałkowego, zaburzenia czucia);
- <sup>g</sup> zaburzenia mowy (dyzartria, spowolnienie mowy, zaburzenia mowy);
- <sup>h</sup> zaburzenia widzenia (w tym dwojenie, światłowstręt, fotopsja, niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia, męty ciała szklistego);
- <sup>i</sup> zapalenie płuc (w tym śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc);
- <sup>j</sup> wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamista, wysypka ze świądem, wysypka);
- <sup>k</sup> ból mięśni (w tym ból mięśniowo-kostny, ból mięśni);
- <sup>l</sup> obrzęki (w tym obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa, opuchlizna);
- <sup>m</sup> zmęczenie (w tym astenia, zmęczenie).

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Hipercholesterolemia/hipertriglicerydemia

Działania niepożądane związane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu lub triglicerydów w surowicy zgłoszono u odpowiednio 84,4% i 67,1% pacjentów. Wśród nich, u odpowiednio 67,8% i 50,5% wystąpiła hipercholesterolemia lub hipertriglicerydemia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Mediana czasu do wystąpienia zarówno hipercholesterolemii jak i hipertriglicerydemii wyniosła 15 dni (zakres: od 1 do 399 dni). Mediana czasu trwania hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii wyniosła odpowiednio 381 i 405 dni.

### Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy

Działaniami niepożądanymi ze strony OUN były głównie zaburzenia funkcji poznawczych (28,8%), zaburzenia nastroju (22,7%) i zaburzenia mowy (9,8%) miały na ogół przebieg łagodny i przemijający i ustępowały samoistnie po odroczeniu i (lub) zmniejszeniu dawki. Najczęściej występującym objawem zaburzeń funkcji poznawczych dowolnego stopnia było upośledzenie pamięci (11,5%), a najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia były zaburzenia funkcji poznawczych i stan splątania (każde z nich 0,7%). Najczęściej występującym objawem zaburzeń nastroju o dowolnym

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

stopniu nasilenia była drażliwość (6,1%), która jednocześnie była najczęściej występującym działaniem niepożądanym 3 lub 4 stopnia (1,0%). Najczęściej występującym objawem zaburzeń mowy dowolnego stopnia była dyzartria (4,1%), a najczęściej występującym działaniem niepożądanym 3 lub 4 stopnia było spowolnienie mowy (0,3%). Mediana czasu do wystąpienia objawów zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju i mowy wyniosła odpowiednio 92, 44 i 42 dni. Mediana czasu trwania objawów zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju i mowy wyniosła odpowiednio 224, 83 i 106 dni.

## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania lorlatynibu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2020).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Lorviqua (mogącymi dotyczyć więcej niż 1 na 5 pacjentów) są hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, obrzęki, neuropatia obwodowa, problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią, zmęczenie, przyrost masy ciała oraz zaburzenia nastroju. Na stronach EMA podano także, że Lorviqua nie może być stosowana razem z lekami będącymi silnymi induktorami CYP3A4/5, ze względu na możliwy wpływ połączenia tych leków na czynność wątroby (EMA 2020).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania lorlatynibu (PRAC 2020).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. FDA dopuściło do obrotu lek lorlatynib (pod nazwą Lorbrena) 2.11.2018 r., decyzja została wydana na podstawie wyników badania o numerze identyfikacyjnym B7461001 (NCT01970865). W związku z decyzją dopuszczenia do obrotu przedstawiono krótką charakterystykę leku wraz z informacjami dotyczącymi jego przepisywania. Najczęstsze zdarzenia niepożądane podane przez FDA i występujące u co najmniej 20% pacjentów to obrzęki, neuropatia obwodowa, zaburzenia poznawcze, duszność, zmęczenie, przyrost masy ciała, bóle stawów, zaburzenia nastroju i biegunka. Najczęstszymi nieprawidłowościami w badaniach laboratoryj-

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

nych wspomnianymi na stronach FDA i występującymi u co najmniej 20% pacjentów były hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, niedokrwistość, hiperglikemia, wzrost aktywności AST, hipoalbuminemia, wzrost aktywności ALT, wzrost aktywności lipazy i wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej. Poważne (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 32% pacjentów, najczęstszymi były zapalenie płuc (3,4%), duszność (2,7%), gorączka (2%), zmiana stanu psychicznego (1,4%) i niewydolność oddechowa (z ang. *respiratory failure*) (1,4%). Zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym wystąpiły u 2,7% pacjentów, były to zapalenie płuc (0,7%), zawał mięśnia sercowego (0,7%), ostry obrzęk płuc (0,3%), zatorowość (0,3%), niedrożność tętnicy obwodowej (0,3%) i niewydolność oddechowa (z ang. *respiratory distress*) (0,3%). Zdarzenia niepożądane spowodowały stałe zaprzestanie leczenia lorlatynibem u 8% pacjentów, najczęstszymi z nich były niewydolność oddechowa (z ang. *respiratory failure*) (1,4%), duszność (0,7%), zawał mięśnia sercowego (0,7%), zaburzenia poznawcze (0,7%) i zaburzenia nastroju (0,7%). Około 45% pacjentów wymagało czasowego przerwania leczenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do czasowego przerwania leczenia były obrzęki (7%), hipertriglicydemia (6%), neuropatia obwodowa (5%), zaburzenia poznawcze (4,4%), wzrost aktywności lipazy (3,7%), hipercholesterolemia (3,4%), zaburzenia nastroju (3,1%), duszność (2,7%), zapalenie płuc (2,7%) i nadciśnienie tętnicze (2,0%). Około 24% pacjentów wymagało co najmniej jednej redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, najczęstszymi z nich były obrzęki (6%), neuropatia obwodowa (4,7%), zaburzenia poznawcze (4,1%) i zaburzenia nastroju (3,1%) (FDA 2020).

Podawanie lorlatynibu razem z silnymi induktorami CYP3A może powodować poważną hepatotoksyczność. Lorlatynib jest przeciwwskazany u pacjentów przyjmujących silne induktory CYP3A, powinny one zostać odstawione na 3 okresy półtrwania w osoczu przed rozpoczęciem terapii lorlatynibem. Wskazane jest unikanie terapii lorlatynibem połączonej z przyjmowaniem umiarkowanych induktorów CYP3A. Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy monitorować aktywność AST, ALT i stężenie bilirubiny 48 godzin po rozpoczęciu terapii lorlatynibem oraz co najmniej 3 razy w ciągu pierwszego tygodnia od rozpoczęcia terapii lorlatynibem. W przypadku wystąpienia nieustępującej hepatotoksyczności stopnia 2 lub wyższej, należy zaprzestać terapii lorlatynibem lub induktorem CYP3A, zależnie od względnej ważności danego leku w terapii (FDA 2020).

Zastosowanie lorlatynibu może powodować szerokie spektrum zaburzeń działania ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, halucynacje, zmiany funkcji poznawczych, nastroju (w tym myśli samobójcze), mowy, stanu psychicznego i snu. Zależnie od ciężkości występujących zaburzeń należy

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

wstrzymać terapię lorlatynibem, po czym wznowić ją w tej samej lub niższej dawce leku, lub trwale przerwać terapię (FDA 2020).

Stosowanie lorlatynibu może spowodować wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi. W razie wystąpienia hiperlipidemii należy rozpocząć terapię środkami zmniejszającymi stężenie lipidów lub zwiększyć ich dotychczasową dawkę. Należy monitorować stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi przed rozpoczęciem terapii lorlatynibem, 1 i 2 miesiące po rozpoczęciu terapii, a potem okresowo. Przy pierwszym wystąpieniu hiperlipidemii należy okresowo przerwać stosowanie lorlatynibu, a potem wznowić w tej samej dawce. W przypadku nawrotu hiperlipidemii należy okresowo przerwać terapię lorlatynibem, a potem wznowić ją w tej samej lub niższej dawce, zależnie od stopnia ciężkości hiperlipidemii (FDA 2020).

Zastosowanie lorlatynibu może powodować wydłużenie odstępu PR w badaniu elektrokardiograficznym oraz bloki przedsionkowo-komorowe. Należy monitorować pacjenta w badaniu elektrokardiograficznym przed oraz okresowo po rozpoczęciu terapii. W przypadku zabiegu wszczepienia rozrusznika serca należy wstrzymać terapię, a następnie wznowić w zredukowanej lub dotychczasowej dawce. W przypadku nawrotu wydłużenia odstępu PR lub bloku przedsionkowo-komorowego u pacjenta bez rozrusznika serca należy trwale przerwać terapię lorlatynibem (FDA 2020).

Podawanie lorlatynibu może powodować ciężkie lub zagrażające życiu zaburzenia układu oddechowego odpowiadające śródmiąższowej chorobie płuc (ILD, z ang. *interstitial lung disease*) lub zapaleniu płuc (z ang. *pneumonitis*). U pacjentów prezentujących objawy pogorszenia czynności układu oddechowego wskazujące na te choroby (np. duszność, kaszel i gorączka) należy przeprowadzić pilną diagnostykę w kierunku ILD lub zapalenia płuc (z ang. *pneumonitis*). W przypadku choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc (z ang. *pneumonitis*) dowolnego stopnia spowodowanych przez leczenie należy trwale przerwać podawanie lorlatynibu (FDA 2020).

Podawanie lorlatynibu kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Kobiety te należy poinformować o ryzyku stosowania tego leku. Należy poinformować kobiety w wieku reprodukcyjnym o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji niehormonalnej (stosowanie lorlatynibu może powodować nieskuteczność antykoncepcji hormonalnej) podczas leczenia lorlatynibem oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku. Partnerów kobiet w wieku reprodukcyjnym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas terapii lorlatynibem oraz 3 miesiące po ostatniej dawce leku (FDA 2020).

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 marca 2020 r.) odnotowano łącznie 710 przypadków zdarzeń niepożądanych stosowania lorlatynibu, w tym 501 przypadków poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 212 zgonów. Spośród nich najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 280$ , 39,4%), zaburzenia układu nerwowego ( $n = 152$ , 21,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ( $n = 114$ , 16,1%) oraz nowotwory łagodne, złośliwe lub nieokreślone (w tym cysty i polipy) ( $n = 106$ , 14,9%) (FDA 2020a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnotowano łącznie 88 przypadków zdarzeń niepożądanych dla leku Lorviqua (data odcięcia danych: 20 czerwca 2020 r.). Wśród nich, najczęściej obserwowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 31$ , 35,2%), zaburzenia układu nerwowego ( $n = 19$ , 21,6%), zaburzenia żołądka i jelit ( $n = 17$ , 19,3%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ( $n = 17$ , 19,3%) oraz nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych (ang. *investigations*) ( $n = 17$ , 19,3%) (EudraVigilance 2020).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 1010 chorych stosujących lorlatynib. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ( $n = 305$ , 30,2%), zaburzeń metabolizmu i odżywiania ( $n = 256$ ; 25,3%), nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych (ang. *investigations*) ( $n = 229$ ; 22,7%) oraz zaburzeń układu nerwowego ( $n = 227$ , 22,5%) (WHO-UMC 2020).

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

## 10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających lorlatinib stosowany w monoterapii w leczeniu chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* po wcześniejszym niepowodzeniu terapii anty-*ALK*, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (lorlatinib OR lorviqua OR lorbrena OR PF-06463922) AND (NSCLC OR (non small cell lung carcinoma) OR (non small cell lung cancer)). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 24.06.2020 r. i otrzymano 18 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 6 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (z ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (z ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (z ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (z ang. *unknown*), badania niedostępne (z ang. *no longer available*) a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (z ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 10 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Badania w toku oceniające lorlatinib w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy *ALK*.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04127110	Activity of Lorlatinib Based on <i>ALK</i> Resistance Mutations on Blood in <i>ALK</i> Positive NSCLC Patients Previously Treated With 2nd Generation <i>ALK</i> Inhibitor	<p><b>Metodyka:</b> badanie fazy II, jednoramienne, bez zaślepienia</p> <p><b>Cel:</b> ocena efektywności lorlatinibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i rearanżacją genu <i>ALK</i>, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia <i>ALK</i> TKI, w podziale na podgrupy wyróżnione względem obecności mutacji warunkujących oporność na leczenie <i>ALK</i> TKI</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> czerwiec 2020 r.</p> <p><b>Zakończenie:</b> lipiec 2024 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: grudzień 2023 r.)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 84</p> <p><b>Sponsor:</b> European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)</p> <p><b>Status:</b> jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji do badania</p>

### Lorviqua (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04111705 (EudraCT: 2019-002230-37)	A Phase II Non-randomized, Single Group Assignment, Open-label, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Lorlatinib (PF-06463922) Monotherapy After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung cancer	<b>Metodyka:</b> badanie fazy II, jednoramienne, bez zaślepienia, wielośrodkowe <b>Cel:</b> ocena efektywności lorlatynibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i rearanżacją genu ALK, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ALK TKI II generacji, stosowanego jako leczenie I linii	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2020 r. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2022 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: grudzień 2021 r.) <b>Liczba uczestników:</b> 112 <b>Sponsor:</b> Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique <b>Status:</b> trwa rekrutacja uczestników
NCT02927340; numer identyfikacyjny badania 16-248	A Phase II Study of Lorlatinib (PF-06463922) in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and ROS Proto-Oncogene 1 (ROS1) Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Central Nervous System (CNS) Metastasis in the Absence of Measurable Extracranial Lesions	<b>Metodyka:</b> badanie fazy II, jednoramienne, bez zaślepienia <b>Cel:</b> ocena skuteczności zastosowania lorlatynibu u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca z rearanżacją genu ALK i ROS1 oraz z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, przy braku mierzalnych zmian pozaczaszkowych oraz analiza przyczyn nieskuteczności innych leków w kontroli wzrostu komórek przerzutowych raka w ośrodkowym układzie nerwowym	<b>Rozpoczęcie:</b> październik 2016 r. <b>Zakończenie:</b> marzec 2023 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: marzec 2020 r.) <b>Liczba uczestników:</b> 30 <b>Sponsor:</b> Massachusetts General Hospital <b>Status:</b> trwa rekrutacja uczestników
NCT03727477; numer identyfikacyjny badania IFCT-1803	Efficacy of Treatment Sequences in Patients With ALK and ROS-1 Positive Non-small Cell Lung Cancer Who Received Lorlatinib as Part of the French Expanded Access Program	<b>Metodyka:</b> retrospektywne badanie kohortowe <b>Cel:</b> ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, najlepszej odpowiedzi na leczenie i długości leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca z rearanżacją genu ALK i ROS1, którzy otrzymali lorlatynib w ramach francuskiego programu rozszerzonego dostępu	<b>Rozpoczęcie:</b> 1 lutego 2019 r. <b>Zakończenie:</b> grudzień 2020 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: czerwiec 2020 r.) <b>Liczba uczestników:</b> 250 <b>Sponsor:</b> Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique <b>Status:</b> trwa rekrutacja uczestników
NCT03909971; numer identyfikacyjny badania B7461024	A phase 2, multi-center, open-label, dual-cohort study to evaluate the efficacy and safety of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy in ALK inhibitor-treated locally advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer patients in China.	<b>Metodyka:</b> badanie wielośrodkowe dwukohortowe II fazy, w układzie równoległym, bez zaślepienia <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa lorlatynibu w monoterapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym, z rearanżacją genu ALK i le-	<b>Rozpoczęcie:</b> 28 kwietnia 2019 r. <b>Zakończenie:</b> 10 sierpnia 2022 roku (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 10 sierpnia 2020 r.) <b>Liczba uczestników:</b> 100 <b>Sponsor:</b> Pfizer <b>Status:</b> trwa rekrutacja uczestników

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03546894; WHO Registry Identifier: U1111-1213-1757; numer identyfikacyjny badania: NSCLC-4001	An Observational Parallel Group Phase 4 Study to Determine Progression-Free Survival and Evaluate Patient Experience for Patients With Metastatic ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With ALK Inhibitors	czonych inhibitorem ALK  <b>Metodyka:</b> obserwacyjne, kohortowe badanie prospektywne IV fazy <b>Cel:</b> ocena różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby u pacjentów chorych na raka nie drobnokomórkowego płuca z rearanżacją genu <i>ALK</i> przyjmujących brygatynib w porównaniu z pacjentami przyjmującymi alektynib, cerytynib, lorlatynib lub inne inhibitory ALK, które mogą stać się dostępne w trakcie trwania badania.	<b>Rozpoczęcie:</b> 23 lipca 2018 r. <b>Zakończenie:</b> 30 maja 2022 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 30 kwietnia 2022 r.) <b>Liczba uczestników:</b> 160 <b>Sponsor:</b> Millennium Pharmaceuticals, Inc. <b>Status:</b> trwa rekrutacja uczestników
NCT03737994; Clinical Trial Reporting Program: NCI-2018-02486; NRG Oncology: NRG-LU003; CTEP: NRG-LU003; U.S. NIH Grant/Contract: U10CA180868	A Biomarker-Driven Protocol for Previously Treated ALK-Positive Non-Squamous NSCLC Patients: The NCI-NRG ALK Protocol	<b>Metodyka:</b> badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów ALK (lorlatynib, cerytynib, alektynib, brygatynib, ensartynib i kryzotynib) w leczeniu pacjentów z niepłaskonabłonkowym nie-drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV z rearanżacją genu <i>ALK</i> z obecnymi poszczególnymi mutacjami	<b>Rozpoczęcie:</b> 1 kwietnia 2019 r. <b>Zakończenie:</b> 13 grudnia 2025 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 13 grudnia 2025 r.) <b>Liczba uczestników:</b> 660 <b>Sponsor:</b> National Cancer Institute (NCI) <b>Status:</b> trwa rekrutacja uczestników
NCT03844464; numer identyfikacyjny badania B7461018	Special Investigation for LOR-BRENA Tablets	<b>Metodyka:</b> badanie prospektywne obserwacyjne <b>Cel:</b> ocena czynników wpływających na rozwój dolegliwości ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz wpływ lorlatynibu w połączeniu z induktorami CYP3A na rozwój dysfunkcji wątroby	<b>Rozpoczęcie:</b> 21 stycznia 2019 r. <b>Zakończenie:</b> 11 sierpnia 2023 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 11 sierpnia 2023 r.) <b>Liczba uczestników:</b> 651 <b>Sponsor:</b> Pfizer <b>Status:</b> trwa rekrutacja uczestników

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03833934; numer identyfikacyjny badania: ALCMI-011	ALCMI-011: Study of Plasma Next Generation Sequencing for Assessment, Characterization, Evaluation of Patients With ALK Resistance (SPACE-WALK)	<p><b>Metodyka:</b> badanie prospektywne kohortowe</p> <p><b>Cel:</b> ocena oporności na inhibitory ALK nowej generacji (cerytynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) u pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca z rearanżacją genu <i>ALK</i> oraz ocena metody sekwencjonowania nowej generacji osocza, jej wpływu na wyniki leczenia oraz przydatności jako biomarkera odpowiedzi na leczenie</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 23 stycznia 2019 r.</p> <p><b>Zakończenie:</b> 23 lutego 2021 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 23 sierpnia 2020 r.)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 300</p> <p><b>Sponsor:</b> Addario Lung Cancer Medical Institute</p> <p><b>Status:</b> trwa rekrutacja uczestników</p>
NCT04362072	Single-Arm Study of Lorlatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Whose Disease Progressed After One Prior Second-Generation ALK Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)	<p><b>Metodyka:</b> badanie IV fazy, jednoramienne, bez zaślepienia</p> <p><b>Cel:</b> ocena wskaźnika odpowiedzi całkowitej oraz wewnętrznych zmian dla lorlatynibu u pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca z rearanżacją genu <i>ALK</i> po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia alektynibem lub certynibem</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 26 czerwca 2020 r.</p> <p><b>Zakończenie:</b> 17 października 2023 r. (data zakończenia dla głównego punktu końcowego: 17 października 2023 r.)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 85</p> <p><b>Sponsor:</b> Pfizer</p> <p><b>Status:</b> jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji do badania</p>

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 11 Wyniki

Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych: *Fan 2018*, *Itchins 2017*, *Kassem 2019*, *Kumar 2018* i *Pellegrino 2018*. Potwierdziły one trafność strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. W przeglądach *Itchins 2017* oraz *Kumar 2018* wskazano, że lorlatynib jest skuteczny w leczeniu pacjentów z NDRP ALK+ w ramach kolejnych linii (2 i 3) terapii ALK TKI i zaznaczono, że decyzja dotycząca wcześniejszego lub późniejszego wdrożenia terapii powinna być podjęta po uwzględnieniu stanu sprawności chorego oraz wielkości nowotworu. Dodatkowo odnotowano, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały znacznie rzadziej u chorych leczonych lorlatynibem w porównaniu do pozostałych ALK TKI (*Fan 2018*). Podkreślono także, że istotnym aspektem profilu bezpieczeństwa u pacjentów leczonych ALK TKI jest ocena toksyczności względem płuc (*lung toxicity*), rzadkich, ale często śmiertelnych zdarzeń niepożądanych; zdarzenia niepożądane związane z płucami w przebiegu terapii odnotowano tylko u 1,8% pacjentów (dla porównania, zdarzenia takie wystąpiły u 1,1% chorych otrzymujących certynib oraz u 2,6% pacjentów leczonych alektynibem) (*Pellegrino 2018*).

### Lorlatynib – badania bez grupy kontrolnej

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 publikacji, pięć z nich (*Bauer 2019*, *Bauer 2020*, *Shaw 2017*, *Solomon 2018* oraz *Shaw 2019*) dotyczyło jednego dużego badania klinicznego o numerze NCT01970865. Składała się na niego próba pierwszej fazy (*Shaw 2017*), natomiast w publikacji *Solomon 2018* przedstawiono wyniki fazy II. W trzeciej publikacji, *Shaw 2019*, podano uaktualnione wyniki dla kohort opisanych w publikacji *Solomon 2018*, publikacja *Bauer 2019* przedstawia zbiorcze dane na temat bezpieczeństwa z obu faz próby, natomiast publikacja *Bauer 2020* prezentuje informacje o skumulowanym prawdopodobieństwie progresji wewnątrzczaszkowej, pozaczaszkowej, a także zgonów w populacji pacjentów po co najmniej 1 ALK TKI (kohorta EXP2-5). W opisie uwzględniono również 4 doniesienia konferencyjne *Besse 2018*, *Bauer 2018*, *Solomon 2017a* i *Camidge 2019*. Szósta uwzględniona w opisie publikacja dotyczy retrospektywnego badania *Lee 2019* w populacji koreańskich chorych. W próbie *Lee 2019* uwzględniono tylko 12 pacjentów, a w I oraz II fazie badania o numerze NCT01970865 odpowiednio 54 i 275 pacjentów. W badaniu *Solomon 2018*, skąd pochodziła większość danych odnośnie skuteczności klinicznej lorlatynibu, można wyróżnić chorych po zastosowaniu co

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

najmniej jednej linii ALK TKI (z lub bez wcześniejszej chemioterapii) – kohorta EXP2-5 (N = 198), a wśród nich chorych po zastosowaniu kryzotyribu (z lub bez wcześniejszej chemioterapii) – kohorta EXP2-3a (N = 59) oraz chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI II generacji – kohorta EXP3b-5 (N = 139) (populacja docelowa w raporcie). Gdzie było to możliwe wyróżniano podgrupę docelową, podano także wyniki w szerszych kohortach, częściowo spełniających założenia programu.

### Skuteczność kliniczna

W przypadku zastosowania lorlatynibu:

- **obiektywną odpowiedź na leczenie** w okresie obserwacji o medianie około 7 miesięcy w populacji **chorych leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji** (kohorta EXP3b-5), stwierdzono u 37,4% chorych; w **populacji chorych leczonych wcześniej kryzotyribem stosowanym po wcześniejszej chemioterapii lub bez niej** (kohorta EXP 2-3a) – 69,5%, a w **łącznej populacji pacjentów po leczeniu co najmniej jednym ALK TKI** (kohorta EXP2-5) wyniosła 46,9% – trend ten utrzymał się także w okresie obserwacji o medianie około 17 miesięcy, odpowiednio 40%, 70% i 50% (*Solomon 2018*). Natomiast w badaniu *Lee 2019*, w którym wszyscy chorzy otrzymali wcześniej kryzotyrib w 1 linii leczenia, a 83% ALK TKI II generacji w 2 linii leczenia, potwierdzoną odpowiedź obiektywną stwierdzono u 67% chorych;
  - w obu analizowanych próbach **mediana czasu do odpowiedzi guza zaobserwowanej po raz pierwszy** była podobna i wynosiła 1,6 miesiąca w próbie *Lee 2019* oraz 1,4 miesiąca w kohortach EXP3b oraz EXP4-5 i EXP2-3a w badaniu *Solomon 2018*;
  - mediana **czasu trwania odpowiedzi** wynosiła 5,0 miesięcy w badaniu *Lee 2019*, a w próbie *Solomon 2018* w okresie obserwacji o medianie około 17 miesięcy wyniosła 7,1 miesiąca dla kohorty pacjentów **leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji** (nie została osiągnięta w kohorcie chorych po leczeniu kryzotyribem z lub bez wcześniejszej chemioterapii);
- **obiektywną odpowiedź wewnątrzczaszkową (wśród pacjentów z  $\geq 1$  wyjściowo mierzalną zmianą w obrębie OUN)** w próbie *Solomon 2018* odnotowano u 53,4% **pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji** (kohorta EXP3b-5), u 87,0% **pacjentów tylko po kryzotyribie stosowanym z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (kohorta EXP2-3a) oraz łącznie u 63% **chorych po co najmniej jednym ALK TKI** (kohorta EXP2-5). W dłuższym okresie obserwacji



o medianie blisko 17 miesięcy odsetki te wyniosły odpowiednio 54,4%, 87,5% i 64,2%. W próbie *Lee 2019* odpowiedź wewnątrzczaszkową stwierdzono u wszystkich pacjentów;

- **mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej** dla mediany obserwacji około 7 miesięcy została osiągnięta u **pacjentów z kohorty EXP4** (14,5 [95% CI: 6,0; 14,5] miesiąca), u **chorych otrzymujących wcześniej co najmniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii (EXP4-5)**, gdzie wyniosła 14,5 (95% CI: 6,9; 14,5) miesiąca oraz w łącznej **populacji pacjentów po leczeniu co najmniej jednym ALK TKI** i wyniosła 14,5 (95% CI: 8,4; 14,5) miesiąca; w dłuższym okresie obserwacji (mediana około 17 miesięcy) zostały osiągnięte w grupach EXP4-5 oraz EXP3b-5 i wyniosły odpowiednio 12,4 (95% CI: 6,0; no.) oraz 12,4 (95% CI: 5,8; no.) miesiący;
- **obiektywna odpowiedź pozaczaszkowa** występowała u 34,3% **pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji** (kohorta EXP3b-5); 54,2% **chorych tylko po kryzotynibie z lub bez wcześniejszej chemioterapii** (kohorta EXP2-3a) oraz łącznie u 40,3% z kohort EXP2-5 (*Solomon 2018*);
  - **mediana czasu trwania odpowiedzi pozaczaszkowej** w okresie obserwacji z datą odcięcia danych 15 marca 2017 r. została osiągnięta u **pacjentów otrzymujących wcześniej dwie linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii (EXP4)** – 6,1 miesiąca i **chorych otrzymujących wcześniej trzy linie ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii (EXP5)** – 9,7 miesiąca; natomiast w dłuższym okresie obserwacji (o medianie około 17 miesięcy) mediana ta została osiągnięta u osób z grupy EXP3b-5, gdzie wyniosła 9,7 miesiąca;
- w obu analizowanych badaniach **mediana przeżycia bez progresji choroby** była podobna i wyniosła 6,5 miesiąca w próbie *Lee 2019* i 6,9 miesiąca w badaniu *Solomon 2018* (dla mediany okresu obserwacji prawie 17 miesięcy i kohorty **pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji**); w kohorcie **tylko po kryzotynibie z lub bez wcześniejszej chemioterapii (EXP2-3a)** wyniosła ona natomiast 11,1 miesiąca;
- tylko w badaniu *Lee 2019* podano, że **mediana przeżycia całkowitego** nie została osiągnięta;
- u większości pacjentów, którzy otrzymali wcześniej **co najmniej jedną linię leczenia ALK TKI** i były dla nich dostępne odpowiednie dane (EXP2-5), odnotowano **poprawę lub brak zmian** w ocenie **ogólnej jakości życia za pomocą skali QLQ-C30**, odpowiednio 39% i 42% chorych;
  - **poprawę od punktacji początkowej u więcej niż 25% chorych** stwierdzono w kluczowych domenach objawów raka płuca, w tym: zmęczenia (49,5% chorych), bezsenności



(42%), utraty apetytu (39%), bólu (38%) oraz duszności (29%) w obrębie QLQ-C30 i kaszlu (41%), bólu w innych częściach ciała (30%), bólu w klatce piersiowej (28%) oraz duszności (26%) w obrębie QLQ-LC13;

- o **pogorszenie u więcej niż 25% chorych** dotyczyło funkcji poznawczych (26%) i neuropatii obwodowej (36%).

## Bezpieczeństwo

W próbie *Solomon 2018* większość obserwowanych **zdarzeń niepożądanych występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia**. Do najczęstszych TRAEs należały **hipercholesterolemia** (81%), **hipertriglicydemia** (60,4%), **obrzęk** (43,3%) oraz **neuropatia obwodowa** (29,8%). Z kolei do najczęstszych AEs odnotowanych w **3-4 stopniu nasilenia** należały **hipercholesterolemia** i **hipertriglicydemia** (po około 16% chorych). Do najczęstszych ciężkich TRAEs należał **wpływ na funkcje poznawcze** (0,7% w przypadku zarówno oceny bez względu na stopień nasilenia, jak i TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia). Konieczność redukcji dawki stosowanego leczenia wystąpiła u 22% chorych, a jego tymczasowego lub trwałego przerwania odpowiednio u 30% i 3% pacjentów (w doniesieniu konferencyjnym *Besse 2018* dla nowszej daty odcięcia danych podano z kolei, że tymczasowe przerwanie leczenia wystąpiło u 34% chorych, natomiast redukcja dawki u 25% pacjentów). W badaniu nie odnotowano żadnych **zgonów związanych z prowadzonym leczeniem**.

W badaniu *Lee 2019* żadne z obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie wystąpiło w 3-4 stopniu nasilenia. Najczęstszymi AEs były **hipercholesterolemia** (83%) i **obrzęk obwodowy** (25%). Żadne z AEs nie wymagało redukcji dawki lub zakończenia terapii lorlatynibem. Żaden pacjent nie przerwał także tymczasowo lub całkowicie terapii z powodu AEs z nią związanych.

## Lorlatynib – badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa retrospektywne badania, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – próby *Okauchi 2020* oraz *Zhu 2020*.

Badanie *Okauchi 2020* było retrospektywnym, obserwacyjnym badaniem prowadzonym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Japonii, obejmującym 16 ośrodków, które miało na celu ocenę praktyki klinicznej terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rearanżacją genu *ALK*. Lorlatynib był stosowany jedynie u 5 (3,9%) chorych biorących udział w badaniu *Okauchi 2020* i przedstawi-

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

no jedynie informacje o częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród tych chorych: stwierdzono pojedyncze przypadki (bez względu na stopień nasilenia) obrzęku (1/5 chorych, 20%), zdarzeń niepożądanych związanych ze sprawnością umysłową (ang. *mental*, 1/5 chorych 20%) oraz hiperlipidemii (1/5 chorych, 20%), przy czym te dwa ostatnie zdarzenia odnotowano w stopniu nasilenia 3 lub wyższym. Ogółem, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 3/5 (75%) chorych otrzymujących lorlatynib. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane dla innych ALK TKI, jak np. AEs związane z płucami często raportowane w przypadku alektynibu oraz kryzotynibu, oraz zdarzenia niepożądane związane z wątrobą raportowane dla kryzotynibu oraz cerytynibu, nie występowały w grupie lorlatynibu.

Z kolei badanie *Zhu 2020* było próbą opisującą stosowanie lorlatynibu w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii u opornych na leczenie TKI chorych z NDRP z obecną rearanżacją genu *ALK* lub *ROS1*. Do próby włączono 76 pacjentów z NDRP ALK+, z czego większość stanowili chorzy rasy azjatyckiej. Większość analizowanych pacjentów (87%) otrzymała  $\geq 2$  wcześniejsze terapie TKI, a do najczęściej stosowanych TKI należały kryzotynib (87%), cerytynib (66%) i alektynib (57%). W badaniu oceniono odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo i jego wyniki przedstawiono szerzej poniżej.

### Skuteczność kliniczna (badanie *Zhu 2020*)

#### Odpowiedź na leczenie

Ogółem, obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 33% chorych (95% CI: 22%; 46%). ORR pozaczaskowa była nieco niższa – odnotowano ją u 22% (95% CI: 12%; 35%) pacjentów, podczas gdy ORR wewnątrzczaszkowa wyniosła 35% (95% CI: 22%; 49%). Najwyższy odsetek ORR odnotowano wśród 38 chorych otrzymujących wcześniej 2 linie leczenia ALK TKI: wyniósł on 42% (95% CI: 26%; 59%). Wśród 8 chorych, którzy otrzymywali wcześniej 1 linię leczenia ALK TKI II generacji, odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie był najniższy i wyniósł 13% (95% CI: 0%; 53%).

Odsetek chorych uzyskujących kontrolę choroby były wysoki i ogółem wyniósł 80% (95% CI: 68%; 89%), a wśród chorych otrzymujących 1 wcześniejszą terapię ALK TKI (ogólnie jak i chorych przyjmujących lek 2 generacji) wyniósł 100%.

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Zaznaczyć należy, że terapia lorlatynibem wciąż przynosiła korzyść pacjentom, którzy otrzymywali wcześniej 3 lub więcej wcześniejszych ALK TKI – odsetek obiektywnych odpowiedzi wśród tych pacjentów wynosił 18% (95% CI: 4%; 43%), natomiast odsetek kontroli choroby – 65% (95% CI: 38%; 86%).

### Przeżycie wolne od progresji choroby

W momencie przeprowadzenia oceny PFS, mediana okresu obserwacji dla populacji z rearanżacją genu *ALK* wyniosła 6,8 (zakres: 0,2-24,7) miesięcy. Ogółem w tej populacji mediana czasu leczenia wyniosła 5,6 (zakres: 0-24,7) miesięcy, natomiast mediana PFS wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 6,5; nie osiągnięto). Odsetek chorych uzyskujących półroczne PFS wynosił 65,3% (95% CI: 51,5%; 76,0%), natomiast roczne – 40,8% (95% CI: 24,7%; 56,3%).

Podobną do ogólnej medianę PFS obserwowano w podgrupach chorych otrzymujących wcześniej 1 linię leczenia ALK TKI, zarówno tych bez względu na generację leku: mediana 9,3 (95% CI: 9,2; nie osiągnięto), jak i tych otrzymujących 1 linię ALK TKI II generacji: mediana 9,2 (95% CI: 3,3; nie osiągnięto). Najdłuższą medianę PFS odnotowano w podgrupie chorych otrzymujących przynajmniej 2 wcześniejsze terapie ALK TKI – wyniosła ona 11,2 (95% CI: 4,5; nie osiągnięto) miesięcy.

### Przeżycie całkowite

W badaniu przeżycie zdefiniowano jako czas od diagnozy zaawansowanego NSCLC do zgonu. Ogółem, duży odsetek chorych obserwowanych w badaniu uzyskiwał 5-letnie przeżycie: 79,4% (95% CI: 65,9%; 88,1%) chorych. Odsetki w wyróżnionych podgrupach nie odbiegały znacząco od tej wartości – najniższy odsetek 5-letniego przeżycia odnotowano wśród 21 chorych po przynajmniej 3 wcześniejszych ALK TKI: 72,5% (95% CI: 45,5%; 87,7%), natomiast najwyższy wśród chorych po 1 ALK TKI II generacji, oraz po 2 ALK TKI, odpowiednio 85,7% (95% CI: 33,4%; 97,9%) oraz 85,7% (95% CI: 68,8%; 93,9%). Ogółem, przeżycie pacjentów było wysokie i utrzymywało się na wysokim poziomie w ciągu kolejnych lat – w szczególności, 10-letnie przeżycie było niewiele niższe niż 5-letnie i wyniosło 72,6% (95% CI: 56,3%; 83,6%).

### Bezpieczeństwo (badanie Zhu 2020)

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi uznanymi za związane z leczeniem (TRAEs) były hipercholesterolemia oraz hipertriglicydemia – te zdarzenia w stopniu nasilenia 1-2 odnotowano odpowiednio u 58 (61%) oraz 41 (43%) chorych, a w stopniu nasilenia 3 u 8 (8%) oraz 4 (4%) cho-

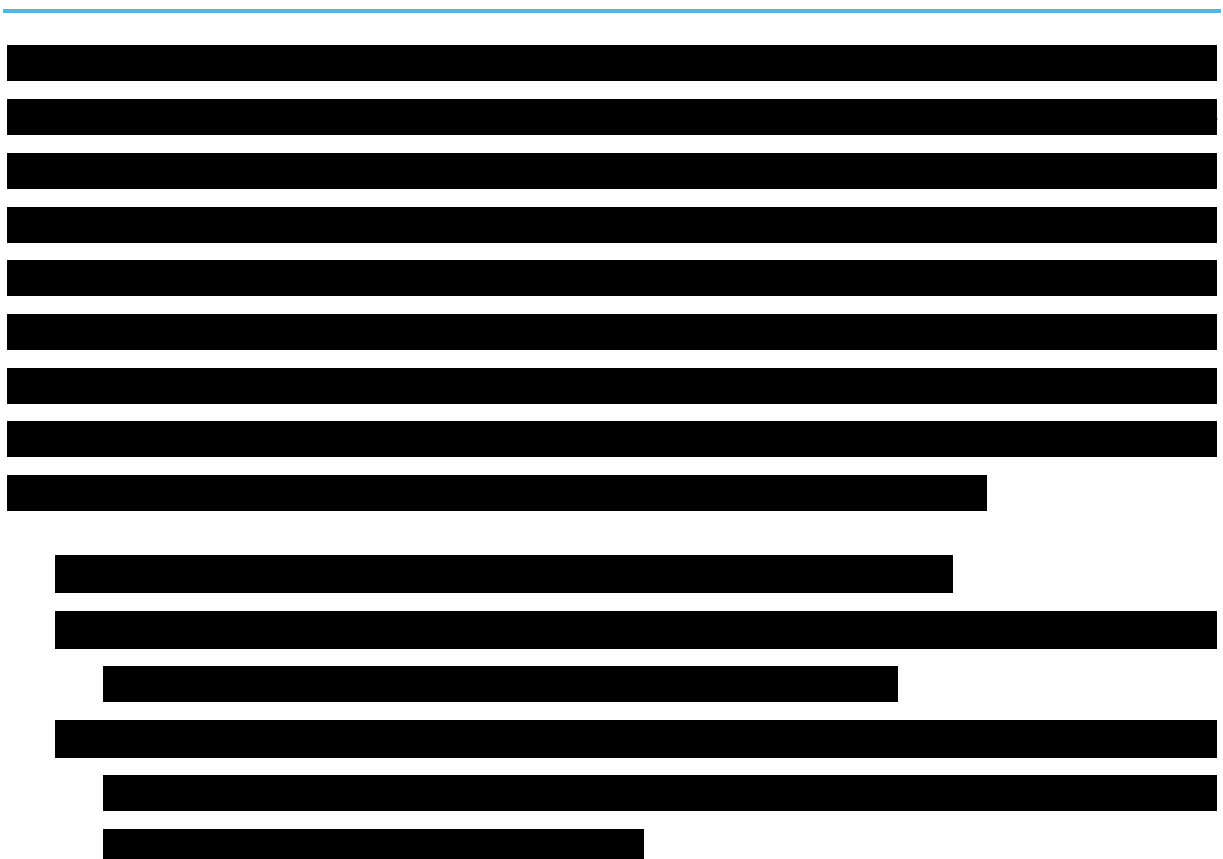
Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

rych (nie odnotowano tych zdarzeń w 4 stopniu nasilenia). Tylko 2 zdarzenia odnotowano w 4 stopniu nasilenia – halucynacje u 1 (1%) pacjenta oraz wzrost aktywności ALT u kolejnego.

Ogółem, u 16/95 (16,8%) chorych (w tym u 12/76 [15,8%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było czasowe wstrzymanie podawania lorlatynibu (ang. *dose interruption*), a czas takiego wstrzymania dawki wynosił od 3 do 39 dni. U 18/95 (18,9%) chorych (w tym 13/76 [17,1%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było zmniejszenie podawanej dawki lorlatynibu, po czym pacjenci podjęli znowu leczenie – 9 (50,0%) chorych na dawce 75 mg raz dziennie, 7 (38,9%) na dawce 50 mg raz dziennie oraz 2 (11,1%) na dawce 25 mg. U 8 (8,4%) chorych (6 [7,9%] z rearanżacją genu *ALK*) konieczne było zarówno czasowe wstrzymanie podawania leku, jak i zmniejszenie dawki. W badaniu nie odnotowano zgonów, które można by uznać za związane z leczeniem.

#### Lorlatynib vs wybrane komparatory – porównanie pośrednie skorygowane doborem populacji (MAIC)



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

---

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 12 Dyskusja

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem o niekorzystnym rokowaniu, którego progresja ostatecznie prowadzi do zgonu. Chorzy doświadczają uciążliwych objawów, które w negatywny sposób wpływają na jakość ich życia (*Krzakowski 2019, Polanski 2016*). Do niedawna w tej populacji wśród terapii możliwych do zastosowania wyróżniało się tylko chemioterapię paliatywną. Ponadto jak wskazują dane naukowe, chorzy z potwierdzoną rearanżacją genu *ALK* (około 3-5% chorych z typem niedrobnokomórkowym raka płuc, przede wszystkim o histologii innej niż płaskonabłonkowy) w porównaniu do chorych bez tej mutacji uzyskują niższe odsetki odpowiedzi na leczenie chemioterapią oraz charakteryzują się krótszym czasem do progresji choroby (*Shaw 2009, NCCN 2019*). Wdrożenie molekularnych terapii celowanych, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej I generacji, doprowadziło do uzyskiwania przez chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* wyraźnych korzyści klinicznych, na przykład znacznego wydłużenia przeżycia całkowitego. Jednakże efektywność ALK TKI (zwłaszcza I generacji) była zmniejszana na skutek wykształcania u pacjentów molekularnych mechanizmów oporności na leczenie. Spowodowało to konieczność wprowadzania kolejnych linii terapii z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK II generacji, takich jak cerytynib, alektynib i brygatynib.

W warunkach polskich refundacji podlegają alektynib oraz cerytynib, mogące być stosowane zarówno w I linii leczenia, jak i w II linii anty-ALK, zgodnie z szerokimi zapisami programu – po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK. Dodatkowo, trwa proces oceny brygatynibu, do zastosowania u chorych z progresją po kryzotynibie. Obecnie brak jest refundowanych zalecanych terapii, które mogłyby być wdrożone w kolejnych liniach po nieskuteczności lub wytworzeniu oporności na ALK TKI II generacji (*Solomon 2018, MZ 18/02/2020, NCCN 1.2020*). Natomiast zastosowanie chemioterapii standardowej prowadzi do minimalnej korzyści klinicznej u tych chorych, zwłaszcza biorąc pod uwagę pacjentów ze zmianami wewnątrzczaszkowymi. Z uwagi na to, u chorych na zaawansowanego NDRP ALK+ z progresją po zastosowaniu ALK TKI II generacji, występuje silna niezaspokojona potrzeba na opcję terapeutyczną, która umożliwi przełamanie oporności oraz kontynuację terapii dodatkowymi liniami inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK.

Nowoczesną terapią, która może być wykorzystana w tym względzie jest lorlatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej ALK III generacji, zarejestrowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK* – ponieważ jest jedynym ALK TKI zarejestrowanym do stosowania po niepowodzeniu ALK TKI II generacji (po leczeniu alektynibem lub ceryty-

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

nibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK) i po co najmniej 2 liniach inhibitorów ALK (po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK). Skuteczność ocenianej interwencji była podobna zarówno wśród chorych leczonych lorlatynibem w ramach 2, jak i 3 linii leczenia. Zaznaczyć trzeba, że jego niewątpliwą zaletą jest zdolność do aktywności w ośrodkowym układzie nerwowym oraz szerokie spektrum działania przeciwko najbardziej znanym mutacjom oporności na domenę kinazy ALK, które mogą rozwinąć się podczas leczenia stosowanymi aktualnie ALK TKI I oraz II generacji (*Solomon 2018*). Tym samym lorlatynib jest technologią medyczną, która odpowiada na aktualne potrzeby pacjentów po wykształceniu się u nich oporności na dotychczasowe stosowane ALK TKI, którzy w warunkach polskich pozostają bez możliwości kontynuowania skutecznego leczenia.

Na możliwość uzyskania szczególnych korzyści i zaspokojenia potrzeb pacjentów po wprowadzeniu ALK TKI trzeciej generacji zwracają również uwagę eksperci NICE (*NICE 2020*). Obecnie, po wyczerpaniu możliwości leczenia ALK TKI I lub II generacji, chemioterapia pozostaje jedyną opcją dla tych chorych. ALK TKI są niewątpliwie lepszą opcją niż chemioterapia – pacjent może normalnie funkcjonować w trakcie terapii tymi lekami, z uwagi na brak konieczności wizyty w szpitalu celem administracji leczenia, nie ma również niepokojących objawów związanych z chemioterapią (jak np. utrata włosów). Eksperci NICE zwracają uwagę, że lorlatynib może być lepiej tolerowany niż inne ALK TKI, gdyż wyniki badań wskazują na mniejsze objawy zmęczenia, wrażliwości na słońce oraz objawy ze strony układu pokarmowego podczas terapii tym lekiem w porównaniu do innych ALK TKI (*NICE 2020*). Eksperci podkreślają także brak skutecznego leczenia chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz częste pojawianie się mutacji skutkujących opornością na ALK TKI I i II generacji, jako główne przyczyny progresji choroby i utraty efektywności leczenia, co w konsekwencji prowadzi do niedostępności skutecznych opcji terapeutycznych. Lorlatynib, adresując oba wspomniane problemy, jest opcją terapeutyczną odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne.

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lorlatynibu stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), u których po zastosowaniu inhibitorów ALK II generacji doszło do progresji.

Włączenie lorlatynibu może nastąpić po progresji w przypadku dwóch możliwych schematów terapii z udziałem ALK TKI. W pierwszym z nich, lek ten jest wdrażany po leczeniu alektynibem lub cerytynibem, podawanym jako pierwsza terapia systemowa choroby zaawansowanej. W warunkach polskich w ta-

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



kim przypadku możliwe jest zastosowanie chemioterapii oraz potencjalnie ponownie alektynibu lub cerytynibu, w zależności od tego który został zastosowany uprzednio, biorąc pod uwagę szersze niż rejestracyjne zapisy programu lekowego względem tych leków. W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (*APD Lorviqua 2020*) zaznaczano też hipotetyczną możliwość zastosowania kryzotynibu w drugiej linii leczenia ALK TKI (uwzględniając ogólne zapisy programu lekowego). Trzeba jednak mieć na uwadze rekomendacje kliniczne, które podkreślają, że w przypadku progresji po terapii ALK TKI II generacji zaleca się rozpoczęcie leczenia ALK TKI III generacji, wskazując jednocześnie na brak zasadności stosowania leków I generacji po progresji choroby po leczeniu lekami II generacji. Dane literaturowe oceniające możliwość zastosowania kryzotynibu po inhibitorach kinazy tyrozynowej II generacji są bardzo skąpe. Argumenty te przemawiają za wykluczeniem kryzotynibu z grona komparatorów dla lorlatynibu po nieskuteczności inhibitorów ALK II generacji. Oprócz tego lorlatynib może być również zastosowany po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK, a więc *de facto* w 3 linii leczenia ALK TKI, gdzie obecnie komparatorem jest chemioterapia oraz potencjalnie możliwe jest ponowne zastosowanie alektynibu lub cerytynibu, w zależności od tego który z nich został podany uprzednio, biorąc pod uwagę szersze niż rejestracyjne zapisy programu lekowego (w tym przypadku hipotetycznie również możliwe byłoby zastosowanie brygatynibu po uzyskaniu refundacji, ale nieznanne są zapisy programu lekowego, zgodnie z którym brygatynib miałby być stosowany).

Biorąc pod uwagę powyższe, jako główny komparator dla ocenianej interwencji należy wybrać schematy chemioterapii refundowane w warunkach polskich w leczeniu NDRP (pemetreksed z cisplatyną [schemat podstawowy], pemetreksed lub docetaksel [schematy dodatkowe]). Wskazują na to wytyczne kliniczne, opinie części polskich ekspertów, ograniczone dowody kliniczne uzasadniające możliwość stosowania po sobie inhibitorów II generacji, a także rekomendacje NICE (*NICE 2020*). W NICE opisując aktualną praktykę kliniczną wskazano na preferencyjne stosowanie alektynibu w I linii (ze względu na aktywność w OUN), co powoduje brak dalszych opcji terapeutycznych poza chemioterapią w docelowej populacji chorych (nie opisywano możliwości stosowania inhibitorów ALK II generacji zamiennie po sobie). Należy podkreślić, że zapisy w obecnie obowiązującym programie lekowym B.6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* są szersze w porównaniu do zapisów rejestracyjnych alektynibu i cerytynibu i umożliwiają wymienne zastosowanie tych leków w kolejnych liniach, co może powodować, że powyższe technologie mają zastosowanie na tym samym etapie co lorlatynib i w niektórych sytuacjach mogą stanowić dla niego komparator. [REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[REDAKOWANE]. Wobec powyższego, alektynib i cerytynib również powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla lorlatynibu. Brygatynib, obecnie nierefundowany, nie musiał zostać wybrany jako obowiązkowy komparator w niniejszej analizie. Niemniej jednak, z uwagi na obecność tego leku w zaleceniach towarzystw naukowych, oraz z uwagi na dwukrotną ocenę przez AOTMiT z pozytywną rekomendacją w sprawie słuszności objęcia finansowaniem w warunkach polskich, w niniejszym raporcie został uznany jako komparator dodatkowy, mając na uwadze, że w najbliższym czasie może zostać technologią finansowaną i realnie stosowaną w II linii leczenia ALK-dodatniego NDRP po niepowodzeniu terapii kryzotyningiem.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa badania bez grupy kontrolnej, oceniające lorlatynib – prospektywną próbę o numerze klinicznym NCT01970865, która obejmowała część przeprowadzoną w ramach I fazy (na podstawie której wybrano optymalną dawkę stosowaną u chorych) i część wykonaną jako badanie II fazy, odpowiednio próby *Shaw 2017* i *Solomon 2018*, oraz retrospektywne badanie *Lee 2019*. Ponieważ kryteria doboru populacji w badaniu *Lee 2019* były ograniczone, ocenę zgodności z proponowanym programem lekowym przeprowadzono szerzej dla II fazy badania klinicznego NCT01970865 (*Solomon 2018*) i wykazano, że jest ona zgodna z wnioskowanym programem lekowym w zakresie wyróżnionych *a priori* kohort, a w szczególności kohorty EXP3b-5, która prezentuje wyniki dla pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym ALK TKI II generacji (z lub bez wcześniejszej chemioterapii). W tej grupie chorych odnotowano wysoki odsetek potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (do 40% w zależności od przyjętego okresu obserwacji), która utrzymywała w okresie o medianie około 17 miesięcy. Jeszcze wyższy odsetek odpowiedzi dotyczył potwierdzonej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej, gdyż w dłuższym okresie obserwacji w badaniu *Solomon 2018* wyniósł blisko 50%. Mediana przeżycia bez progresji choroby również była długa i wyniosła w opisywanej kohorcie 6,9 miesiąca dla dłuższego okresu obserwacji prezentowanych wyników. Ponadto, u większości pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia ALK TKI stwierdzono poprawę albo brak zmian w ocenie jakości życia za pomocą skali QLQ-30.

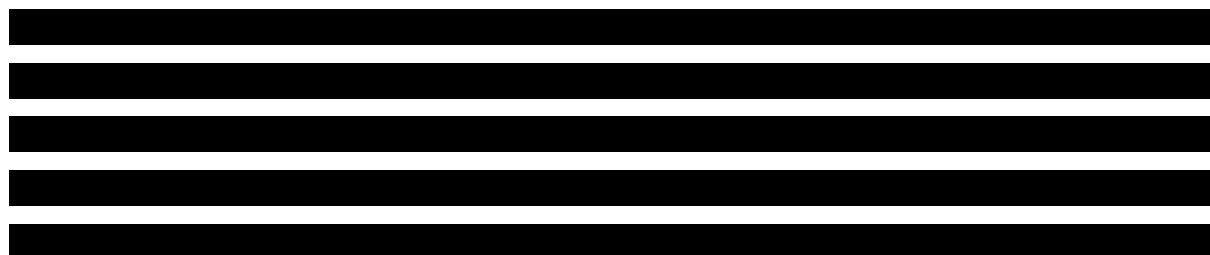
W drugiej z analizowanych prób, *Lee 2019*, odnotowano jeszcze wyższy odsetek potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (67%) oraz potwierdzonej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (100%), Mediana OS nie została osiągnięta. Warto zaznaczyć, że oba badania wskazywały na dużą skuteczność lorlatynibu w powstrzymywaniu rozwoju choroby w ośrodkowym układzie nerwowym, czego nie obserwuje się w przypadku standardowej chemioterapii słabo pokonującej barierę krew-mózg, na co również uwagę zwracali eksperci NICE (*NICE 2020*).

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

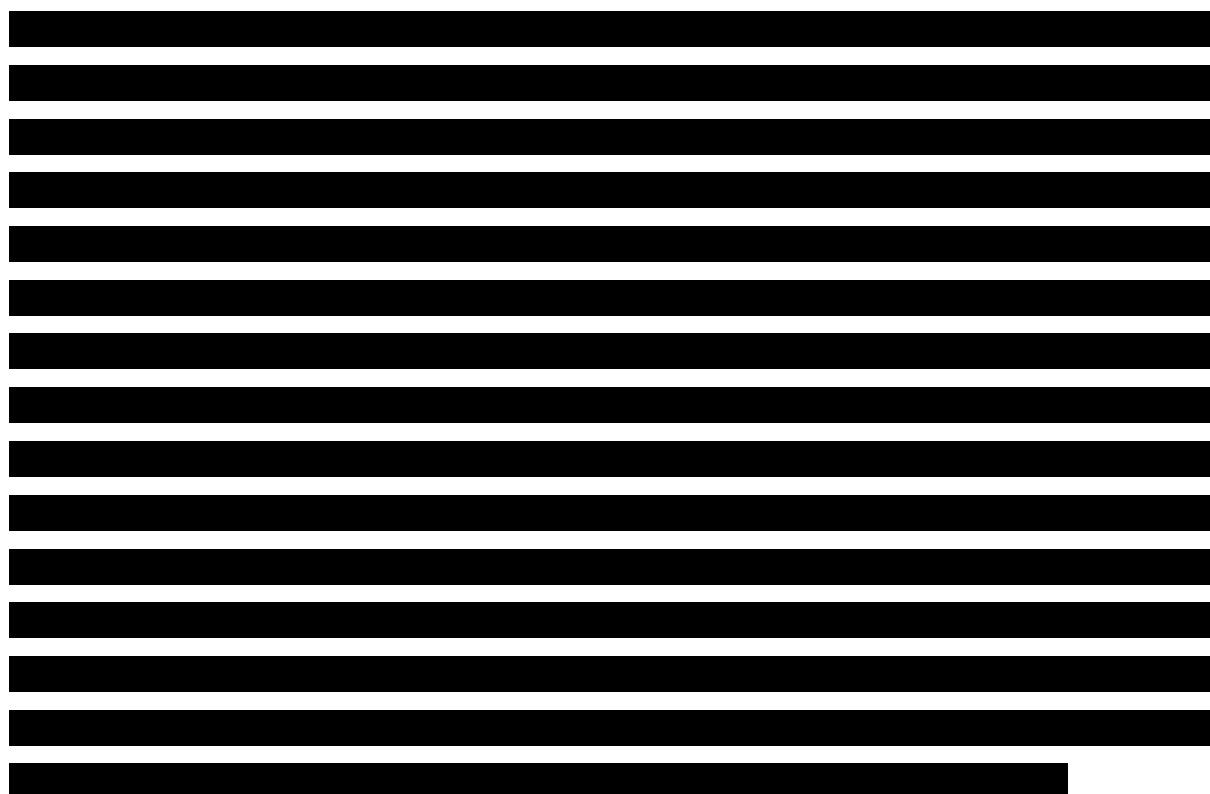
W obu analizowanych badaniach wykazano korzystny profil bezpieczeństwa lorlatynibu, na który składało się m.in. występowanie AEs najczęściej w 1 lub 2 stopniu nasilenia, umiarkowana częstość (lub jej brak w badaniu *Lee 2019*) konieczności redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, przy niskim (3%) odsetku chorych, którzy całkowicie przerywali terapię z powodu AEs. Co więcej nie odnotowano także zgonów związanych z prowadzonym leczeniem.

Dodatkowo odnaleziono również dwa badania opisane jako próby prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – *Okauchi 2020* oraz *Zhu 2020*. W ramach pierwszej z nich przedstawiono jedynie informacje odnośnie bezpieczeństwa 5 chorych otrzymujących lorlatynib – stwierdzono tylko pojedyncze przypadki obrzęku, zaburzeń sprawności umysłowej oraz hiperlipidemii, a więc zdarzeń obserwowanych również w pozostałych badaniach dotyczących lorlatynibu. W drugim badaniu wyróżniono chorych z rearanżacją genu *ALK* i przedstawiono dla nich wyniki oceny odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji choroby, oraz przeżycia całkowitego, a także bezpieczeństwa. Wśród tych chorych wyróżniono również kohorty ze względu na wcześniejsze leczenie - niektóre odpowiadały kohortom z badania opisanego w publikacji *Solomon 2018*: wyróżniono między innymi chorych otrzymujących wcześniej 1 ALK TKI II generacji (odpowiada kohorcie EXP3b) oraz otrzymujących wcześniej dwie linie ALK TKI (odpowiada kohorcie EXP4). Ogółem, wyniki tego badania były zgodne z wynikami badania NCT01970865, co podkreślają również autorzy w dyskusji przedstawionej w publikacji – tym samym, badanie to potwierdza dobrą skuteczność lorlatynibu obserwowaną w badaniu eksperymentalnym. Podkreślono podobieństwo odsetka odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów otrzymujących wcześniej 2 lub więcej terapii ALK TKI w obu badaniach: 35% w badaniu *Zhu 2020* oraz 38,7% w badaniu NCT01970865. Mediana PFS była z kolei wyższa w badaniu *Zhu 2020* i w porównaniu do badania NCT01970865 wynosiła 11,2 vs 6,9 miesiąca wśród chorych z rearanżacją genu *ALK*, otrzymujących przynajmniej 2 wcześniejsze terapie ALK TKI. Dodatkowo, w badaniu *Zhu 2020* pokazano, że nawet chorzy otrzymujący wcześniej 3 lub więcej terapii ALK TKI mogą wciąż odnieść korzyść z leczenia lorlatynibem - odsetek obiektywnej odpowiedzi wynosił w tej grupie 18%, odsetek kontroli choroby – 65%, natomiast mediana PFS wynosiła 6,5 miesiąca.



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, wskazując na skuteczność lorlatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP ALK+ w ramach kolejnych linii (2 i 3) oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie badania bez grupy kontrolnej, co uniemożliwiło bezpośrednie porównanie lorlatynibu z chemioterapią standardową oraz ALK TKI, jak również wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator. Należy zaznaczyć jednak, że ocena dotyczy dalszych linii leczenia zaawansowanego NDRP z rzadkimi zmianami genetycznymi, co utrudnia przeprowadzenie odpowiednio licznych prób z randomizacją;
- W badaniu *Solomon 2018* włączano pacjentów z rakiem uogólnionym, natomiast kryteria programu lekowego obejmują także stopień miejscowo zaawansowany (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) – taka populacja została natomiast uwzględniona w badaniach *Shaw 2019* i *Lee 2019*;
- Badanie o numerze NCT01970865 (składające się z prób I i II fazy, opisanych odpowiednio w publikacjach *Shaw 2017* i *Solomon 2018*) obejmowało populację szerszą niż zdefiniowana w proponowanym projekcie lekowym odnośnie wcześniejszego leczenia, w tym także chorych uprzednio nieleczonych, analiza wyników odnośnie skuteczności klinicznej została jednak zaplanowana *a priori* w protokole w wyróżnionych kohortach, w tym chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI (z lub bez wcześniejszej chemioterapii) – kohorta EXP2-5 (N = 198), a w wśród nich po zastosowaniu kryzotylibu – kohorta EXP2-3a (N = 59) oraz chorych po zastosowaniu co najmniej jednej linii ALK TKI II generacji – kohorta EXP3b-5 (N = 139) (populacja docelowa w niniejszym raporcie). Gdzie było to możliwe wyróżniano podgrupę docelową, podano także wyniki w szerszych kohortach EXP2-5, częściowo spełniających założenia programu;
- Do badania *Solomon 2018* włączano także chorych z rearanżacją genu ROS1, ale stanowili oni oddzielnie ocenianą kohortę pacjentów (EXP6);
- Część danych prezentowanych w publikacji *Solomon 2018* nie została przedstawiona oddzielnie dla docelowej populacji niniejszego raportu, ale dla populacji szerszej, np. pacjentów po co najmniej jednym ALK TKI (ocena jakości życia) lub łącznej populacji włączonej do próby klinicznej (ocena bezpieczeństwa) – podejście takie umożliwiło jednak szerszą ocenę wpływu aktualnej terapii lorlatynibem i jej toksyczności na jakość życia pacjentów uprzednio leczonych

ALK TKI oraz poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, bez względu na leczenie stosowane w przeszłości;

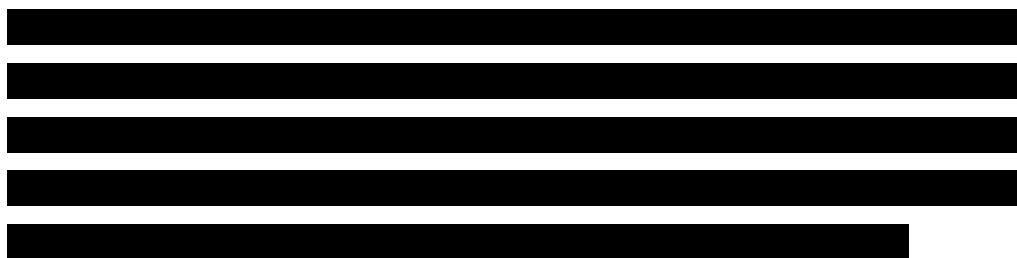
- Drugie z analizowanych badań, *Lee 2019*, było niewielką próbą (12 pacjentów), w której bardzo szczerunkowo określono kryteria włączenia i wykluczenia uwzględnionych w nim pacjentów. Niemniej jednak 83% chorych otrzymywało w nim ALK TKI II generacji w drugiej linii leczenia;
- Dane na temat porównania lorlatynibu z wybranymi komparatorami pochodziły z dostarczonych przez Wnioskodawcę dokumentów, w których zaprezentowano wyniki porównania lorlatynibu z chemioterapią ( [REDACTED] ), alektynibem, cerytynibem oraz brygatynibem, w leczeniu II lub dalszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK*, wykorzystując metodę MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparison analysis*) – trzeba mieć na uwadze, że takie porównanie pośrednie jest wyjściowo mniej wiarygodne niż wyniki porównania „*head-to-head*”;
- W niniejszej analizie jeden z wybranych komparatorów stanowiła chemioterapia stosowana po terapii ALK TKI II generacji, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- Autorzy analizy MAIC przedstawili następujące jej ograniczenia:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 14 Wnioski końcowe

U pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu *ALK* do niedawna jedynym standardem postępowania była chemioterapia, w przypadku zastosowania której prawdopodobieństwo odpowiedzi na takie leczenie jest niższe niż u chorych bez tej aberracji genetycznej. Wdrożenie terapii ukierunkowanych molekularnie – inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* I generacji, wpłynęło na wydłużenie przeżycia całkowitego we wspomianej populacji. Efektywność takiego postępowania jest jednak zmniejszana na skutek pojawiania się mutacji warunkujących oporność, a to z kolei powoduje konieczność wprowadzania kolejnych linii terapii z użyciem *ALK* TKI nowszych generacji. W warunkach polskich dostępne są następujące terapie *ALK* TKI: kryzotynib, alektynib oraz cerytynib. Zaznaczyć należy, że zastosowanie standardowej chemioterapii po wystąpieniu oporności na inhibitory *ALK* prowadzi do osiągnięcia minimalnej korzyści klinicznej. Tym samym generowana jest niezaspokojona potrzeba na kolejną opcję terapeutyczną, która w razie wystąpienia mutacji warunkujących oporność, umożliwi kontynuację stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK*, przed zastosowaniem chemioterapii.

Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* III generacji, zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* lub po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK*. Jego niewątpliwymi zaletami są efektywność w ośrodkowym układzie nerwowym oraz szerokie spektrum działania przeciwko najbardziej znanym mutacjom oporności na domenę kinazy *ALK*. Dotyczy to między innymi mutacji G1202R i I1171T w genie *ALK*, które wywołują oporność na terapię inhibitorami *ALK* I oraz II generacji, tzn. kryzotynibem, alektynib, cerytynib oraz brygatynibem. Na podstawie włączonych badań wykazano, że zastosowanie lorlatynibu wiąże się z wysokim odsetkiem potwierdzonej ogólnej i wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie, długim przeżyciem bez progresji choroby, a także utrzymaniem lub poprawą jakości życia chorych. Co więcej lek ten charakteryzuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, z bardzo małym odsetkiem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Podsumowując należy stwierdzić, że lorlatynib stanowi nowoczesną, skuteczną i bezpieczną terapię, odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pa-

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



cyjentów, będąc jedynym ALK TKI zarejestrowanym do stosowania po niepowodzeniu terapii ALK TKI II generacji oraz po co najmniej 2 liniach inhibitorów ALK.

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 15 Załączniki

### 15.1 Wyniki dodatkowego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (ocena możliwości aktualizacji analizy MAIC)

#### 15.1.1 Wyniki przeglądu systematycznego

W celu oceny aktualności analizy MAIC przedstawionej w niniejszym raporcie oraz zbadania dostępności nowo opublikowanych badań oceniających chemioterapię oraz rozpatrywane jako komparatory ALK TKI II generacji (alektynib, cerytynib oraz dodatkowo brygatynib), po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia inhibitorami ALK, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie z wykorzystaniem specyficznej strategii w bazach Pubmed, Embase oraz Cochrane [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, szczególną uwagę zwrócono na dostępność dowodów klinicznych dotyczących zastosowania kryzotynibu po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami ALK II generacji. Kryteria włączenia potencjalnych badań oparto na schemacie PICOS i podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 60. Kryteria PICOS stosowane w dodatkowym wyszukiwaniu pierwotnych badań klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym, z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, u których doszło do progresji choroby po leczeniu <math>\geq 1</math> linii inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rak płuca inny niż niedrobnokomórkowy lub rak niedrobnokomórkowy w innych stadiach zaawansowania</li> <li>pacjenci wcześniej stosujący leczenie ukierunkowane molekularnie inne niż opisane</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia standardowa</li> <li>alektynib, cerytynib lub brygatynib w zalecanym dawkowaniu zgodnie z zapisami ChPL</li> <li>kryzotynib w zalecanym dawkowaniu zgodnie z zapisami ChPL, ze szczególnym uwzględnieniem populacji po niepowodzeniu inhibitorów ALK II generacji (dodatkowe kryterium wyszukiwania)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kryzotynib w schemacie niezgodnym z zalecanym w ChPL lub stosowany w 1 linii leczenia inhibitorami ALK</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie definiowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie definiowano</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne niż uwzględniane punkty końcowe</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania o metodyce lub sposobie prezentacji danych, które uniemożliwiłyby wyko-</li> </ul>

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	bez grupy kontrolnej	rzystanie w ramach analizy MAIC

W wyniku wykonanego 19 lutego 2020 r. wyszukiwania uzyskano łącznie 3382 trafienia: 970 w Pubmed, 2199 w Embase i 213 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 903 duplikaty. Zastosowaną strategię wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	crizotinib[all]	2253
2	alectinib[all]	477
3	ceritinib[all]	438
4	brigatinib[all]	138
5	chemotherapy[all]	3303280
6	pemetrexed[all]	3320
7	docetaxel[all]	16189
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	3306408
9	non small cell lung cancer[all]	81368
10	NSCLC[all]	67149
11	(#9 OR #10)	83072
12	anaplastic lymphoma kinase positive[all]	287
13	ALK-positive[all]	1592
14	ALK-rearranged[all]	550
15	(#12 OR #13 OR #14)	2159
16	(#8 AND #11 AND #15)	970

Tabela 62. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	crizotinib AND [embase]/lim	7793
2	alectinib AND [embase]/lim	1596
3	ceritinib AND [embase]/lim	1715
4	brigatinib AND [embase]/lim	728
5	chemotherapy AND [embase]/lim	809156
6	pemetrexed AND [embase]/lim	13804
7	docetaxel AND [embase]/lim	56683
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	834824

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
9	'non small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	141659
10	nsclc AND [embase]/lim	74618
11	#9 OR #10	149803
12	'anaplastic lymphoma kinase'/exp AND positive AND [embase]/lim	2801
13	'alk positive' AND [embase]/lim	2858
14	'alk rearranged' AND [embase]/lim	963
15	#12 OR #13 OR #14	4683
16	#8 AND #11 AND #15	2199

Tabela 63. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	crizotinib in Trials	326
2	alectinib in Trials	117
3	ceritinib in Trials	71
4	brigatinib in Trials	70
5	chemotherapy in Trials	79253
6	pemetrexed in Trials	1935
7	docetaxel in Trials	6979
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 in Trials	81866
9	non small cell lung cancer in Trials	13275
10	NSCLC in Trials	9088
11	#9 OR #10 in Trials	13957
12	anaplastic lymphoma kinase positive in Trials	166
13	ALK-positive in Trials	203
14	ALK-rearranged in Trials	56
15	#12 OR #13 OR #14 in Trials	282
16	#8 AND #11 AND #15 in Trials	213

Analiza tytułów i streszczeń objęła 2479 pozycji, spośród których 2410 wykluczono na tym etapie – 75 były opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 927 było doniesieniami konferencyjnymi, a 479 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 760 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 73 oceniały niewłaściwą interwencję, natomiast w 96 uwzględniono nieodpowiednią populację.

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano łącznie 69 publikacji. Wśród nich, wstępnie wykluczono 39: 29 z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych, 3 z powodu nieprawidłowej interwencji, 7 z uwagi na nieodpowiednią populację. Szczegółowe przyczyny wykluczenia tych 39 pozycji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Badania wstępnie wykluczone w ramach dodatkowego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> 2014; 9(11):1625-1633	Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja (ocena jakości życia) do badania PROFILE 1007, w którym uwzględniono pacjentów nie otrzymujących wcześniejszego leczenia inhibitorami ALK (chorzy mogli otrzymać wcześniej 1 linię chemioterapii opartej na platynie)
Cadranel J, Cortot AB, Lena H, Mennequier B, Do P, Dansin E, Mazieres J, Chouaid C, Perol M, Barlesi F, Robinet G, Friard S, Thiberville L, Audigier-Valette C, Vergnenegre A, Westeel V, Slimane K, Buturuga A, Moro-Sibilot D, Besse B. Real-life experience of ceritinib in crizotinib-pretreated ALK(+) advanced non-small cell lung cancer patients. <i>ERJ Open Res</i> 2018; 4(1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniającego cerytynib w populacji chorych po niepowodzeniu kryzotyningu - nie oceniano PFS oraz OS
Camidge D R, Kim D W, Tiseo M, Langer C J, Ahn M J, Shaw A T, Huber R M, Hochmair M J, Lee D H, Bazhenova L A, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials . <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018 ; 36 (26 ):2693 -2701	Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja prezentuje dodatkową analizę eksploracyjną prowadzoną w połączonej populacji badań <i>Study 101</i> oraz <i>ALTA</i> , wśród pacjentów z obecnymi przerzutami do mózgu; przeprowadzono analizę czasu do progresji choroby, ale jedynie w zakresie przerzutów do mózgu – podano informacje odnośnie OS, ale nie przedstawiono krzywych KM dla oceny tego punktu końcowego
Chiari R, Metro G, Iacono D, Bellezza G, Rebonato A, Dubini A, Sperduti I, Bennati C, Pagliarlunga L, Burgio MA, Baglivo S, Giusti R, Minotti V, Delmonte A, Crino L. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. <i>Lung Cancer</i> 2015; 90(2):255-260	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono pacjentów otrzymujących dalsze leczenie po progresji na ALK podawanych w ramach leczenia I linii, jednak OS oraz PFS został przedstawiony jedynie dla chorych otrzymujących kolejny inhibitor ALK (cerytynib lub alektynib) po progresji na leczeniu I linii, bez wyróżnienia osobnych wyników dla poszczególnych leków; 8 chorych otrzymywało inne leczenie po progresji na leczeniu ALK TKI pierwszej linii, w tym 7 otrzymywało chemioterapię, jednak dla tych chorych przedstawiono jedynie punkt końcowy określany jako PPS (z ang. <i>post progression survival</i> ), który definiowano jako czas od progresji choroby podczas leczenia 1 linii ALK TKI do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - nie mógł więc być interpretowany jako OS dla chemioterapii, który powinien być liczony od daty rozpoczęcia chemioterapii do zgonu; pacjenci opisani w publikacji otrzymywali opisywane leczenie w ramach prowadzonych innych badań klinicznych, byli więc uwzględniani w innych publikacjach opisujących wyniki tych badań

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Davies J , Martinec M , Delmar P , Coudert M , Bordogna W , Golding S , Martina R , Crane G . Comparative effectiveness from a single-arm trial and real-world data: alectinib versus ceritinib . J Comp Eff Res 2018 ; 7 (9 ):855 -865	Brak poszukiwanych punktów końcowych – opracowanie przedstawiające porównanie efektywności alektynibu oraz certynibu, na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych, dopasowanych metodą <i>propensity score adjustment</i> ; uwzględniono badania które znalazły się również w analizie MAIC rozpatrywanej w ramach niniejszej oceny: <i>Ou 2016, Shaw 2016</i> oraz <i>ASCEND-2</i> ; w obliczeniach również wykorzystano pacjentów wyselekcjonowanych z medycznej bazy danych, dopasowanych do grup opisanych w badaniach <i>Ou 2016</i> oraz <i>Shaw 2016</i>
Del Valle M F , Chang A Y C . Real world experience on treatment, outcome and toxicity of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase positive advanced non-small cell lung cancer . J Thorac Dis 2019 ; 11 (9 ):3864 -3873	Nieodpowiednia populacja - chorzy otrzymujący kryzotylinib bez wcześniejszego leczenia innymi inhibitorami ALK
Deng H, Li B, Li L, Peng J, Lv T, Liu Y, Ding C. Clinical observation of crizotinib in the treatment of ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. Pathol Res Pract 2019; 215(12):152695	Nieodpowiednia interwencja - publikacja opisuje doświadczenia chińskiego ośrodka w leczeniu pacjentów z NDRP przy wykorzystaniu kryzotylinibu - nie przedstawiono informacji odnośnie leczenia chemioterapią lub kolejnymi ALK TKI po wcześniejszym leczeniu inhibitorami ALK TKI, natomiast w przypadku terapii kryzotylinibem nie podano informacji, czy była prowadzona po wcześniejszym leczeniu inhibitorami ALK TKI
DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M. Real-world usage and clinical outcomes of alectinib among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. Onco Targets Ther 2018; 11:75-82	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki badania prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniającego alektynib w populacji chorych po niepowodzeniu kryzotylinibu - nie oceniano PFS oraz OS
Gadgeel S, Shaw AT, Barlesi F, Crino L, Yang JC, Dingemans AC, Kim DW, de Marinis F, Schulz M, Liu S, Gupta R, Kotb A, Ou SI. Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. Br J Cancer 2018; 118(1):38-42	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia połączoną analizę badań <i>NP28673</i> (opisane wcześniej w uwzględnionej publikacji <i>Ou 2016</i> ) oraz <i>NP28761</i> (opisane wcześniej w uwzględnionej publikacji <i>Shaw 2016</i> ), dotyczących alektynibu; w publikacji przedstawiono wyniki oceny częstości pojawiania się przerzutów do OUN i nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie MAIC
Gandhi L, Ignatius Ou S-H, Shaw AT, Barlesi F, Dingemans A-MC, Kim D-W, Camidge DR, Hughes BGM, Yang JC-H, de Castro J, Crino L, Léna H, Do P, Golding S, Bordogna W, Zeaiter A, Kotb A, Gadgeel S. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. Eur J Cancer 2017; 82:27-33	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia połączoną analizę badań <i>NP28673</i> (opisane wcześniej w uwzględnionej publikacji <i>Ou 2016</i> ) oraz <i>NP28761</i> (opisane wcześniej w uwzględnionej publikacji <i>Shaw 2016</i> ), dotyczących alektynibu; w publikacji przedstawiono porównanie oceny skuteczności alektynibu w leczeniu przerzutów do OUN według dwóch kryteriów: RECIST oraz RANO-HGG i nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie MAIC

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Gobbini E, Chiari R, Pizzutillo P, Bordi P, Ghilardi L, Pilotto S, Osman G, Cappuzzo F, Cecere F, Riccardi F, Scotti V, Martelli O, Borra G, Maiello E, Rossi A, Graziano P, Gregorc V, Casartelli C, Sergi C, Del Conte A, Delmonte A, Bareggi C, Cortinovis D, Rizzo P, Tabbo F, Rossi G, Bria E, Galetta D, Tiseo M, Di Maio M, Novello S. Real-world outcomes according to treatment strategies in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: an Italian retrospective study . Clin Transl Oncol 2019	Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie kliniczne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniające różne sekwencje leczenia; ocenie poddano kilka sekwencji terapii, w tym zbiorczo ocenę grupy określonej jako „nowe ALK TKI”, bez wyróżnienia poszczególnych leków, stosowaną po niepowodzeniu kryzotynibu, oraz sekwencję kryzotynib -> chemioterapia/najlepsza opieka medyczna; ocena OS dotyczyła całej sekwencji, a nie jedynie leczenia na samej chemioterapii, dodatkowo grupa chemioterapia/najlepsza opieka medyczna (n = 66) obejmowała również 1 pacjenta nie otrzymującego chemioterapii (a jedynie najlepszą opiekę medyczną)
Guérin A, Sasane M, Wakelee H, Zhang J, Culver K, Dea K, Nitulescu R, Galebach P, Macalalad AR. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. Curr Med Res Opin 2015; 31(8):1587-1597	Nieodpowiednia interwencja - w publikacji przedstawiono retrospektywną analizę prowadzoną w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w której oceniono stosowane terapie, przeżycie całkowite oraz dalsze koszty leczenia po niepowodzeniu monoterapii kryzotynibem; nie oceniono skuteczności poszukiwanych inhibitorów ALK
Hida T, Satouchi M, Nakagawa K, Seto T, Matsumoto S, Kiura K, Nokihara H, Murakami H, Tokushige K, Hatano B, Nishio M. Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset. Jpn J Clin Oncol 2017; 47(7):618-624	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ASCEND-2, prezentująca wyniki w podgrupie chorych z ośrodków w Japonii (podgrupa ta została uwzględniona w ramach oceny głównej)
Hochmair M, Weinlinger C, Schwab S, Naber J, Setinek U, Krenbek D, Urban M H, Fabikan H, Watzka S, Koger R, Fazekas A, Bitterlich E, Valipour A, Burghuber O C. Treatment of ALK-rearranged non-small-cell lung cancer with brigatinib as second or later lines: real-rearranged observations from a single institution. Anticancer Drugs 2019; 30(7):e0787	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki oceny rzeczywistej praktyki klinicznej odnośnie terapii brygatynibem po wcześniejszych terapiach inhibitorami ALK, ale nie przedstawiono wystarczających informacji do przeprowadzenia analizy MAIC (brak krzywych Kaplan-Meiera dla oceny PFS oraz OS)
Jin Y, Chen Y, Yu X, Shi X. A real-world study of treatment patterns and survival outcome in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Oncol Lett 2018; 15(6):8703-8710	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu opisano skuteczność schematów leczenia po niepowodzeniu 1 linii leczenia - wśród analizowanych pacjentów 33 otrzymywało kryzotynib w ramach 1 linii leczenia i wśród nich tylko 6 chorych otrzymało chemioterapię jako leczenie po progresji; dla tych chorych nie podano szczegółowych wyników, w szczególności nie przedstawiono oceny PFS oraz OS; część pacjentów otrzymała kryzotynib jako leczenie II linii (po chemioterapii I linii oraz kryzotynibie I linii), a także jako leczenie III linii
Joshi AP, Chandrakanth MV, Noronha V, Patil V, Chougule A, Mahajan A, Janu AK, Chanana R, Prabhask K. Ceritinib in anaplastic lymphoma kinase-positive nonsmall cell lung cancer among patients who were previously exposed to crizotinib: Experience from the Indian subcontinent. Indian J Cancer 2017; 54(1):144-147	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji opisano doświadczenia ośrodka w Indiach związane ze stosowaniem certynibu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecną rearanżacją genu ALK: opisano 13 pacjentów leczonych tym lekiem, ale nie przedstawiono wystarczających danych dotyczących OS oraz PFS, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie MAIC (informacje o tych punktach końcowych były szacunkowe i nie przedstawiono krzywych Kaplan-Meiera); dodatkowo, kryzotynib przed certynibem otrzymywało 6 (46%) chorych
Kiura K, Imamura F, Kagamu H, Matsumoto S, Hida T, Nakagawa K, Satouchi M, Okamoto I, Takenoyama M, Fujisaka Y, et al. Phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy in ALK-rearranged NSCLC patients previously treated with chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): japanese subset. Japanese	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ASCEND-5, prezentująca wyniki w podgrupie chorych z ośrodków w Japonii (podgrupa ta została uwzględniona w ramach oceny głównej)

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<p>journal of clinical oncology 2018; 48(4):367-375</p> <p>Lei YY, Yang JJ, Zhong WZ, Chen HJ, Yan HH, Han JF, Yang LL, Wu YL. Clinical efficacy of crizotinib in Chinese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer with brain metastases. J Thorac Dis 2015; 7(7):1181-1188</p>	<p>Brak poszukiwanej populacji - pacjenci w badaniu otrzymywali kryzotylinib w 1 lub kolejnych liniach leczenia, nie wiadomo jednak czy otrzymywali wcześniej leczenie innym inhibitorem ALK</p>
<p>Lin JJ, Jiang GY, Joshipura N, Ackil J, Digumarthy SR, Rincon SP, Yeap BY, Gainor JF, Shaw AT. Efficacy of Alectinib in Patients with ALK-Positive NSCLC and Symptomatic or Large CNS Metastases. J Thorac Oncol 2019; 14(4):683-690</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono efektywność aлектynibu w populacji pacjentów z objawowymi lub dużymi ogniskami choroby w ośrodkowym układzie nerwowym - nie przedstawiono wyników oceny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby; dodatkowo, w badaniu uczestniczyli również pacjenci otrzymujący aлектynib w I linii leczenia (bez wcześniejszej terapii innymi inhibitorami ALK)</p>
<p>Liu G, Zhang J, Zhou Z Y, Li J, Cai X, Signorovitch J. Association between time to progression and subsequent survival in crizotinib-treated patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. Current Medical Research and Opinion 2016; 32 (11 ):1911 -1918</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza przeprowadzona na połączonej populacji badań ASCEND-1 oraz ASCEND-2, wśród pacjentów którzy doświadczyli progresji choroby podczas leczenia cerytynibem (stosowanym po kryzotylinibie) – obliczano czas do progresji oraz przeżycie po progresji, a także przeżycie całkowite, jednak krzywe KM dla OS przedstawiono w podziale na podgrupy chorych z czasem do progresji &lt; 6 miesięcy oraz ≥ 6 miesięcy</p>
<p>Liu C, Yu H, Long Q, Chen H, Li Y, Zhao W, Zhao K, Zhu Z, Sun S, Fan M, Chang J, Wang J. Real world experience of crizotinib in 104 patients with alk rearrangement non-small-cell lung cancer in a single chinese cancer center. Front Oncol 2019; 9(OCT)</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia doświadczenia chińskiego ośrodka w leczeniu chorych z NDRP kryzotylinibem (nie sprecyzowany, czy chorzy otrzymywali przed kryzotylinibem jedynie chemioterapię, czy również ALK TKI); przedstawiono historię leczenia dla 104 pacjentów i część z nich otrzymała chemioterapię po progresji na kryzotylinibie (n = 6), a część pacjentów po progresji przeszła na inne ALK TKI (14/70, 20%), ale autorzy nie przedstawili osobnych wyników dla tych grup pacjentów</p>
<p>Ma D, Zhang Y, Xing P, Hao X, Wang M, Wang Y, Shan L, Xin T, Liang H, Du Y, Zhang Z, Liang L, Li J. Clinical features and outcomes of ALK rearranged non-small cell lung cancer with primary resistance to crizotinib. Thorac Cancer 2019; 10(5):1213-1219</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji oceniono przeżycie całkowite definiowane jako czas od rozpoczęcia terapii kryzotylinibem do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, część pacjentów (n = 9, 32%) otrzymała chemioterapię jako schemat leczenia po progresji terapii na kryzotylinibie, jednak nie przedstawiono wyników przeżycia całkowitego dla tego schematu (podano jedynie analizę przeżycia całkowitego dla kryzotylinibu, w podgrupie chorych otrzymujących chemioterapię po progresji), dodatkowo 4 pacjentów otrzymało po progresji na kryzotylinibie AKL kolejnej generacji, jednak nie wiadomo jakie leki zastosowano</p>
<p>Masuda N, Ohe Y, Gemma A, Kusumoto M, Yamada I, Ishii T, Yamamoto N. Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer in Japan. Cancer Sci 2019; 110(4):1401-1407</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie opisywało wyniki rzeczywistej praktyki klinicznej odnośnie leczenia aлектynibem pacjentów z NDRP i rearanżacją genu ALK; część pacjentów otrzymywała leczenie w 1 linii (bez wcześniejszego leczenia kryzotylinibem), natomiast wyniki dla podgrupy otrzymującej wcześniej kryzotylinib były bardzo ograniczone (brak krzywych Kaplan-Meiera dla oceny OS w tej podgrupie, brak oceny PFS)</p>
<p>Nishio M, Murakami H, Horiike A, Takahashi T, Hirai F, Suenaga N, Tajima T, Tokushige K, Ishii M, Boral A, Robson M, Seto T. Phase I Study of Ceritinib (LDK378) in Japanese Patients with Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - badanie I fazy prowadzone w populacji japońskiej, bez względu na wcześniejsze użycie inhibitorów ALK, mające na celu ustalenie optymalnego daw-</p>

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Non-Small-Cell Lung Cancer or Other Tumors. <i>J Thorac Oncol</i> 2015; 10(7):1058-1066	kowania cerytynibu
Ou S-HI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT. Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. <i>ESMO Open</i> 2018; 3(5)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia ocenę jakości życia wśród pacjentów uczestniczących w badaniu <i>NP28761</i> , przedstawionym w publikacji <i>Shaw 2016</i> włączonej do analizy MAIC; jakość życia nie była uwzględniana w analizie MAIC
Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, Shimizu J, Horio Y, Sakao Y, Hida T, Yatabe Y. Clinical efficacy of alectinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer after ceritinib failure. <i>Anticancer Res</i> 2017; 37(11):6477-6480	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przedstawia wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa alectynibu w populacji 8 chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii cerytynibem - nie przedstawiono wyników wystarczających do uwzględnienia w analizie MAIC (brak oceny OS, brak krzywych Kaplan-Meiera dla oceny PFS)
Reckamp K, Lin HM, Huang J, Proskorovsky I, Reichmann W, Krotneva S, Kerstein D, Huang H, Lee J. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. <i>Curr Med Res Opin</i> 2019; 35(4):569-576	Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja przedstawia wyniki analizy MAIC, mającej na celu porównanie brygatynibu, cerytynibu oraz alectynibu stosowanych po niepowodzeniu kryzotylinu – w obliczeniach wykorzystano badania pierwotne, które zostały zidentyfikowane i włączone również do analizy MAIC opisywanej w ramach niniejszej analizy: badanie <i>ALTA</i> po stronie brygatynibu, badania <i>ASCEND-1</i> oraz <i>ASCEND-2</i> dla cerytynibu, oraz <i>Shaw 2016</i> oraz <i>Ou 2016</i> dla alectynibu.
Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Lau YY, Goldwasser M, Boral AL, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2014; 370(13):1189-1197	Brak poszukiwanych punktów końcowych - wcześniejsze publikacja do badania <i>ASCEND-1</i> , które zostało uwzględnione w analizie MAIC na podstawie późniejszej publikacji, <i>Kim 2016</i>
Wilner KD, Usari T, Polli A, Kim EE. Comparison of cardiovascular effects of crizotinib and chemotherapy in ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol</i> 2019; 15(10):1097-1103	Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania <i>PROFILE 1007</i> , w którym uwzględniono pacjentów nie otrzymujących wcześniejszego leczenia inhibitorami ALK
Xing P, Ma D, Wang Q, Hao X, Wang M, Wang Y, Shan L, Xin T, Liang L, Liang H, Du Y, Zhang Z, Li J. Impact of crizotinib on long-term survival of ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: A Chinese multicenter cohort study. <i>Chin J Cancer Res</i> 2019; 31(3):481-488	Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia ocenę leczenia kryzotylinem w populacji pacjentów chińskich, w ramach oceny przedstawiono również wyniki dla grupy chorych kontynuujących leczenie kryzotylinem po progresji, oraz chorych nie kontynuujących takiego leczenia - wśród tych drugich pacjentów, chorzy otrzymywali kolejne ALK TKI, ale nie podano informacji o rodzaju leków oraz osobnych wyników dla tej grupy; podano że 71 osób nie otrzymało ALK TKI po progresji na kryzotylinie, natomiast nie scharakteryzowano tej grupy (nie wiadomo, czy otrzymała chemioterapię) i nie podano dla niej osobnych wyników

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<p>Xu H, Ma D, Yang G, Li J, Hao X, Xing P, Yang L, Xu F, Wang Y. Sequential therapy according to distinct disease progression patterns in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib treatment. <i>Chin J Cancer Res</i> 2019; 31(2):349-356</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano efektywność różnych terapii stosowanych po progresji choroby podczas leczenia kryzotynibem, w podgrupach chorych wyróżnionych względem miejsca odległych przerzutów choroby w momencie progresji; oceniano chemioterapię stosowaną po kryzotynibie ale jedynie w kontekście punktu końcowego definiowanego jako czas od progresji choroby do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, który nie mógł zostać uznany za ocenę OS (definiowanego jako czas od rozpoczęcia chemioterapii do zgonu); przedstawiono również analogiczną ocenę dla pacjentów otrzymujących ALK TKI w kolejnej linii leczenia, bez wyróżnienia rodzaju stosowanych leków</p>
<p>Xu H, Yang G, Yang L, Yang Y, Ma D, Li J, Hao X, Xing P, Wang Y. Favorable predictors for survival in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer patients beyond crizotinib resistance. <i>Thorac Cancer</i> 2019; 10(5):1096-1102</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano efektywność różnych terapii stosowanych po progresji choroby podczas leczenia kryzotynibem; oceniano chemioterapię stosowaną po kryzotynibie ale jedynie w kontekście punktu końcowego definiowanego jako czas od progresji choroby do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, który nie mógł zostać uznany za ocenę OS (definiowanego jako czas od rozpoczęcia chemioterapii do zgonu); przedstawiono również analogiczną ocenę dla pacjentów otrzymujących ALK TKI w kolejnej linii leczenia, bez wyróżnienia rodzaju stosowanych leków</p>
<p>Yang G, Ma D, Xu H, Yang L, Li J, Xing P, Hao X, Wang Y. Treatment duration as a surrogate endpoint to evaluate the efficacy of crizotinib in sequential therapy for patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: A retrospective, real-world study. <i>Cancer Med</i> 2019; 8(13):5823-5830</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja oceniająca w populacji chińskiej czas trwania leczenia jako surogatowy punkt końcowy oceny efektywności kryzotynibu - w badaniu wyróżniono podgrupę, która po progresji kryzotynibu nie kontynuowała tego leczenia i przedstawiono dla niej osobne wyniki - nie przedstawiono jednak informacji, jakie leczenie otrzymywali pacjenci z tej grupy, więc nie można założyć że grupa ta będzie reprezentatywna dla leczenia chemioterapią lub kolejnymi ALK TKI po wcześniejszych ALK TKI</p>
<p>Yang Y, Xu H, Yang G, Yang L, Li J, Wang Y. The value of blood biomarkers of progression and prognosis in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer treated with crizotinib. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> 2019</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawia ocenę wykorzystania biomarkerów krwi jako czynników predykcyjnych progresji choroby, oraz efektywności leczenia kryzotynibem - przedstawiono wyniki oceny PFS oraz OS dla chorych leczonych kryzotynibem po wcześniejszym leczeniu, jednak to leczenie nie zostało scharakteryzowane, więc nie można uznać że publikacja przedstawia wyniki kryzotynibu po wcześniejszym leczeniu ALK TKI</p>
<p>Zhao Y, Zhang B, Wang S, Qiao R, Xu J, Zhang L, Zhang Y, Han B. Management of Central Nervous System Metastases in Patients With Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer During Crizotinib Treatment. <i>Clin Lung Cancer</i> 2019; 20(6):e631-e637</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano efektywność różnych terapii stosowanych po progresji choroby podczas leczenia kryzotynibem; oceniano chemioterapię stosowaną po kryzotynibie (w populacji 8 chorych) oraz inne ALK TKI (w populacji 15 chorych, bez osobnych wyników dla poszczególnych leków) ale jedynie w kontekście punktu końcowego definiowanego jako czas od progresji choroby w OUN do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, który nie mógł zostać uznany za ocenę OS (definiowanego jako czas od rozpoczęcia chemioterapii do zgonu)</p>

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

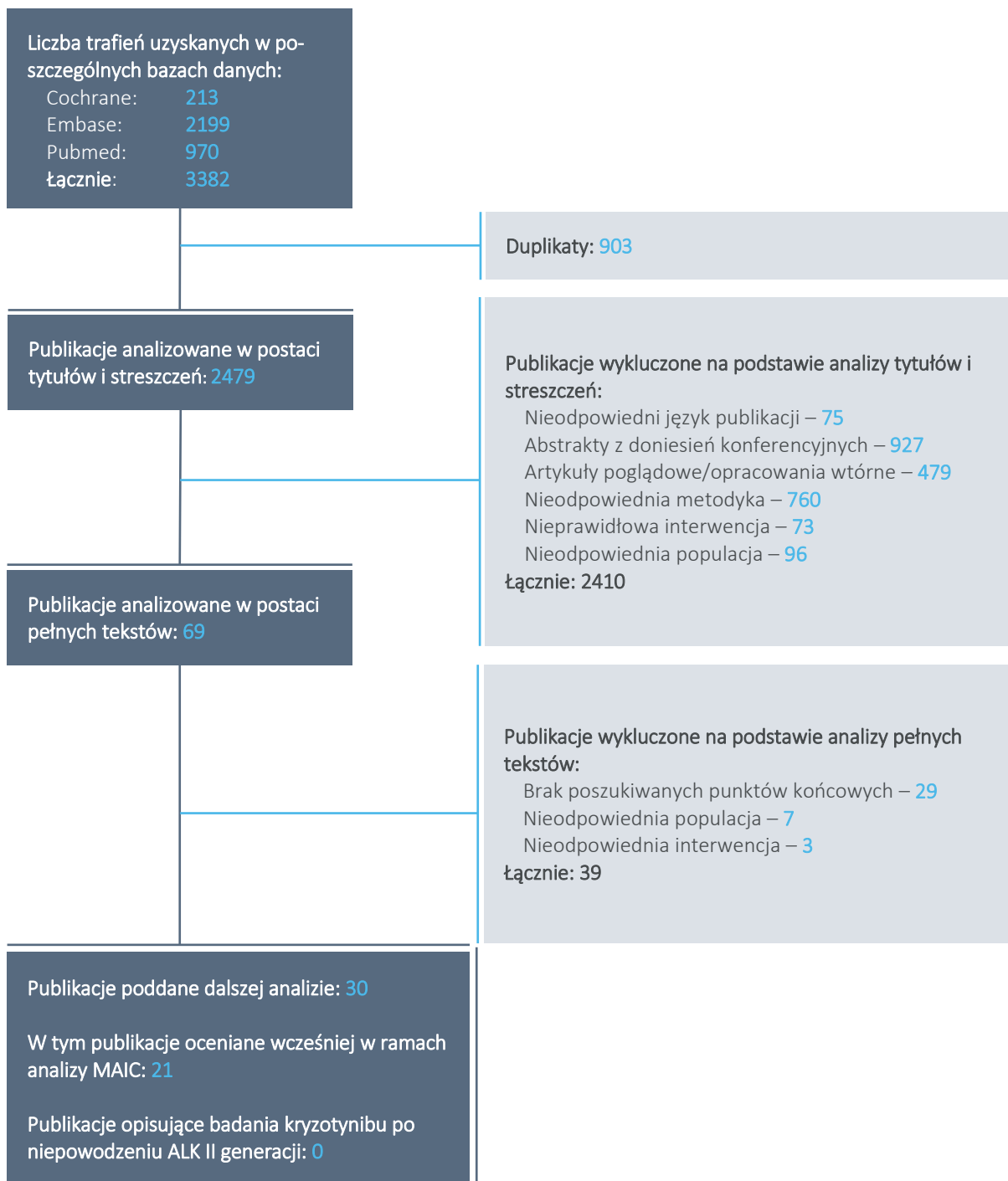


Na wykresie poniżej podsumowano proces przeprowadzonego wyszukiwania.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – wyszukiwanie dodatkowe.



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

### 15.1.2 Analiza zidentyfikowanych publikacji

[Redacted text]

Tabela 65. [Redacted text]

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

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

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

<sup>^</sup> badanie włączone uprzednio do analizy MAIC w postaci doniesienia *Horinouchi 2017*;  
<sup>^^</sup> badanie włączone uprzednio do analizy MAIC, w postaci doniesienia *Novello 2017*;  
<sup>^^^</sup> badanie wykluczone w analizie MAIC jako *Asao 2016* (publikacja *ahead of print*);  
<sup>\*\*</sup> badanie wykluczone w analizie MAIC jako abstrakt *Hong 2016*.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

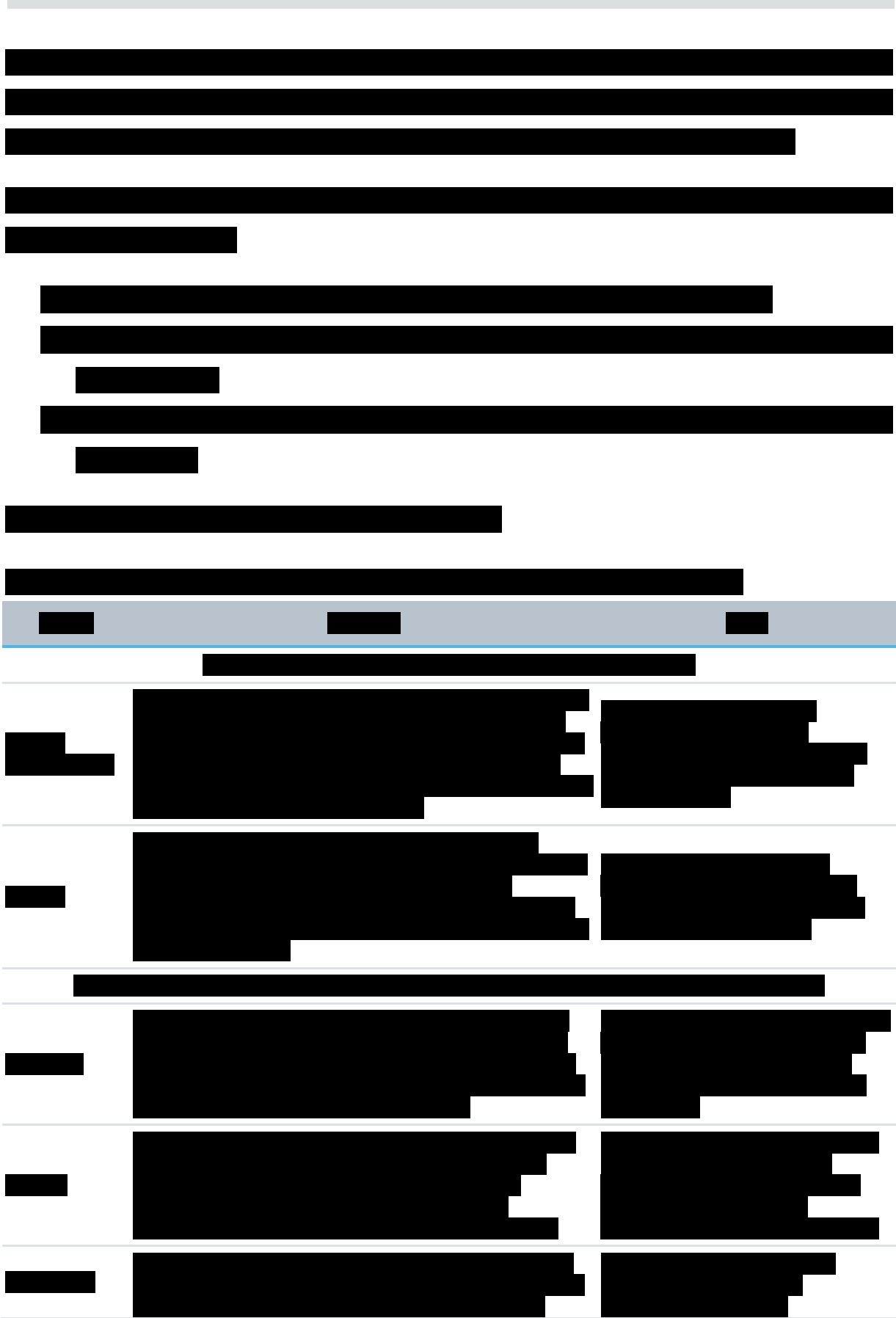
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



-		
-		
-		
-		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

### 15.1.3 Opis odnalezionych badań potencjalnie kwalifikujących się do analizy MAIC

#### 15.1.3.1 Badanie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

### 15.1.3.2 Badanie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

[Redacted text block]

## 15.2 Ocena dostępności dowodów klinicznych dotyczących stosowania ALK TKI II generacji po progresji na ALK TKI II generacji

W świetle obecnych zapisów programu lekowego leczenia NDRP, chorzy mogą otrzymać alektynib lub cerytynib po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ALK TKI – a więc w domyśle po kryzotynibie (co byłoby zgodne z zapisami ChPL), jednak przez ogólne zapisy programu lekowego, także potencjalnie po alektynibie lub cerytynibie (w różnych, zamiennych sekwencjach, patrząc na praktykę kliniczną najczęściej alektynib wybierany jest we wcześniejszej linii), w tym także wymienne stosowanie ALK TKI II generacji może następować po wcześniejszym zastosowaniu kryzotynibu (3 linia leczenia ALK TKI).

Badania zidentyfikowane w ramach dodatkowego przeglądu analizowano także poszukując informacji odnośnie stosowania alektynibu lub cerytynibu po progresji na ALK TKI II generacji, w tym po wcześniejszym zastosowaniu kryzotynibu (czyli 2 i 3 linia leczenia ALK TKI). Ogółem, informacje odnośnie takich pacjentów są skąpe i nie wydaje się, by takie schematy postępowania były szeroko stosowane w praktyce klinicznej.

[Redacted text block]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Podsumowując, dane na temat stosowania alektynibu lub cerytynibu po niepowodzeniu kryzotynibu oraz jednego z nich są skąpe, co może być wytłumaczone rzadką praktyką stosowania takiej sekwencji (choć zdarzają się pacjenci, którzy otrzymują takie leczenie). Co więcej, ogólnie dane odnośnie skuteczności stosowania ALK TKI II generacji po niepowodzeniu innego leku II generacji również są skąpe ( [REDACTED] ), co również może sugerować małe rozpowszechnienie takich sekwencji leczenia.

### 15.3 Ocena dostępności dowodów klinicznych dotyczących kryzotynibu po zastosowaniu ALK II generacji

Obecnie zapisy kryteriów włączenia do programu lekowego leczenia NDRP wskazują na hipotetyczną możliwość zastosowania kryzotynibu w II linii leczenia ALK (po monoterapii innym anty-ALK, co w polskich warunkach oznacza po zastosowaniu inhibitorów ALK II generacji). Przy tak szerokiej interpretacji kryzotynib mógłby stanowić komparator dla lorlatynibu (*APD Lorviqua 2020*). Stosowanie leku I generacji po lekach II generacji jest niezgodne z wytycznymi klinicznymi i wydaje się jednak bardzo mało prawdopodobne i niezasadne w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, biorąc pod uwagę występowanie kolejnych mutacji warunkujących oporność na poszczególne generacje ALK TKI.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 66. Porównanie pośrednie z kryzotynibem – badania przeanalizowane w ramach analizy MAIC.



[Redacted text block]

Przeprowadzony przez autorów niniejszego opracowania własny, dodatkowy przegląd systematyczny pozwalał na identyfikację badań oceniających potencjalnie zastosowanie kryzotynibu po inhibitorach ALK II generacji, jednak żadne badanie przedstawiające taką ocenę nie zostało odnalezione. [Redacted]

[Redacted text block]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

---

Wyniki przeglądu własnego [REDAKTOWANE] wskazują, że obecnie nie ma żadnych dowodów na skuteczność kryzotynibu podawanego po inhibitorach ALK II generacji, nie ma też dowodów wskazujących na stosowanie takiej sekwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej – jeśli nawet istnieją takie wyjątkowe przypadki, to mają charakter kazuistyczny.



## 15.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 15.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 67. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)</b>				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami</b>				

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<i>(other bias)</i>				

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznych?

<sup>^</sup> ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

### 15.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 68. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 15.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (z ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 69. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

#### 15.4.4 Skala NOS

Skala NOS (z ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 70. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

## 1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

## 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

## 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad\*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

## 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

**Czynniki zakłócające**

## 1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ocena efektów zdrowotnych**

## 1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

## 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

## 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Dobór pacjentów**

- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraczonych z badania
- nie podano

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 71. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

### 15.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (z ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (z ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (z ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (z ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Tabela 72. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę  Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<b>RCTs</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		<b>nie-RCT</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informa-

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		cię o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi pozytywnej <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu?  <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu  lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?  <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?  <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów  lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (z ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (z ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (z ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

## 15.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 73. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego raportu.

<i>Fan 2018</i>	<i>Itchins 2017</i>	<i>Kassem 2019</i>	<i>Kumar 2018</i>	<i>Pellegrino 2018</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak jasno sformułowanych kryteriów selekcji	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak jasno sformułowanych kryteriów selekcji szczególnie w zakresie populacji	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak jasno sformułowanych kryteriów selekcji
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>				
<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak zaakceptowanego i opublikowanego protokołu przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak zaakceptowanego i opublikowanego protokołu przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak zaakceptowanego i opublikowanego protokołu przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak zaakceptowanego i opublikowanego protokołu przeglądu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> brak zaakceptowanego i opublikowanego protokołu przeglądu
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>				
<b>NIE SPEŁNIONO</b> do przeglądu włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT – nie podano uzasadnienia takiego postępowania	<b>NIE SPEŁNIONO</b> do przeglądu włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT – nie podano uzasadnienia takiego postępowania	<b>NIE SPEŁNIONO</b> do przeglądu włączano prospektywne badania kliniczne, nie podano uzasadnienia wyboru rodzaju badania	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie podano rodzaju badań włączanych do przeglądu, ani nie podano uzasadnienia wyboru	<b>NIE SPEŁNIONO</b> do przeglądu włączano badania kliniczne, serie i opisy pojedynczych przypadków – brak uzasadnienia powyższego wyboru
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b> przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed, Web of Science, Cochrane Library</i> dodatkowo przeszukiwano: referencje włączonych publikacji, abstrakty konferencyjne IASLC WCLC, APSR, ERS, ASCO i ATS podano słowa kluczowe restrykcje językowe: nie zastosowano	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> przeszukiwano bazy danych: <i>EMBASE, MedLine, Premedline, Cochrane</i> dodatkowo przeszukiwano rejestry badań klinicznych <i>Clinicaltrials.gov</i> nie przeszukano referencji włączonych badań oraz abstraktów konferencyjnych podano słowa kluczowe nie zastosowano żadnych restrykcji	<b>NIE SPEŁNIONO</b> przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> , abstrakty konferencyjne <i>ASCO, ESMO, IASLC, ELCC</i> ponadto przeszukiwano <i>Google Scholar</i> oraz rejestry badań klinicznych ( <i>clinicaltrials.gov</i> ) podano słowa kluczowe zastosowano restrykcje językowe i dotyczące daty publikacji (styczeń 2005 – sierpień 2017), nie podano uzasadnienia	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> przeszukiwano bazy danych: <i>PubMed, MEDLINE</i> dodatkowo przeszukiwano bazę <i>Uptodate.com</i> oraz referencje włączonych badań podano słowa kluczowe restrykcje: publikacje od 2005 r.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> przeszukiwano bazy danych: <i>MEDLINE</i> (15.06.2017) dodatkowo przeszukiwano portale w celu identyfikacji abstraktów konferencyjnych <i>ASCO, ESMO, WCLC</i> podano słowa kluczowe restrykcje: publikacje tylko w języku angielskim, bez uzasadnienia
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>				
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>				

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

<i>Fan 2018</i>	<i>Itchins 2017</i>	<i>Kassem 2019</i>	<i>Kumar 2018</i>	<i>Pellegrino 2018</i>
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]				
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doborem próby [pyt. 9]				
<b>SPEŁNIONO</b> RoB oceniane przy użyciu narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> w przypadku badań RCT oraz narzędzia <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> w przypadku badań nie-RCT	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie przeprowadzono oceny RoB przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> ponieważ większość włączonych badań to próby nie-RCT	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań	<b>NIE SPEŁNIONO</b> nie przeprowadzono oceny jakości włączonych badań
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]				
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]				
<b>SPEŁNIONO</b> heterogeniczność prób testowano za pomocą testu $I^2$ oraz Chi-Square: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>p &gt; 0,1</math> oraz <math>I^2 &lt; 50\%</math> = brak istotnej statystycznie heterogeniczności – zastosowanie modelu efektów stałych (z ang. <i>fixed-effect model</i>)</li> <li>▪ <math>p \leq 0,1</math> oraz <math>I^2 \geq 50\%</math> = istotna heterogeniczność pomiędzy badaniami – zastosowanie modelu efektów losowych (z ang. <i>random-effect model</i>)</li> </ul>	<b>NIE DOTYCZNY</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy	<b>NIE DOTYCZNY</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy	<b>NIE DOTYCZNY</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy	<b>NIE DOTYCZNY</b> przegląd systematyczny bez metaanalizy
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]				
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach				

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

<i>Fan 2018</i>	<i>Itchins 2017</i>	<i>Kassem 2019</i>	<i>Kumar 2018</i>	<i>Pellegrino 2018</i>
pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]				
NIE SPEŁNIONO do analizy włączono badania oceniające interwencje o różnym dawkowaniu, co nie zostało uwzględnione i przedyskutowane	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]				
SPEŁNIONO zaplanowano ale nie przedstawiono wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i> ), przeprowadzono Egger oraz Begg test, przedyskutowano wpływ RoB publikacji na wyniki przeglądu	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]				
SPEŁNIONO autorzy przedstawili finansowanie badania oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	SPEŁNIONO autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu	SPEŁNIONO autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów	NIE SPEŁNIONO autorzy nie przedstawili informacji o źródle finansowania i o konflikcie interesów	SPEŁNIONO autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



## 15.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lorlatinibu

- Bauer 2019** Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, Shaw AT. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist* 2019
- Bauer 2020** Bauer T M, Shaw A T, Johnson M L, Navarro A, Gainor J F, Thurm H, Pithavala Y K, Abbattista A, Peltz G, Felip E. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol* 2020.
- Lee 2019** Lee J, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Choi Y, Ahn MJ. Efficacy and Safety of Lorlatinib in Korean Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With ALK or ROS1 Rearrangement Whose Disease Failed to Respond to a Previous Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clin Lung Cancer* 2019; 20(3):215-221
- Okauchi 2020** Okauchi S, Numata T, Nawa T, Ichimura H, Saito T, Hayashihara K, Yamada H, Satoh H, Endo T, Inage Y, Kaburagi T, Kiyoshima M, Yamada Y, Tamura T, Saito K, Inagaki M, Hizawa N, Sato Y, Shiozawa T, Sekine I, Ishikawa H, Kurihima K, Sakai M, Kamiyama K, Kimura M, Kikuchi N, Nakamura H, Furukawa K, Kodama T, Miyazaki K, Yamashita T, Hayashi S, Funayama Y, Nomura A. Real clinical practice in ALK-rearranged NSCLC patients: A retrospective observational study. *Anticancer Research* 2020; 40(2):957-964
- Shaw 2017** Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Dietrich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini JF, Abbattista A, Solomon BJ. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(12):1590-1599
- Shaw 2019 (do badania Solomon 2018)** Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, Riely GJ, Ou SI, Clancy JS, Li S, Abbattista A, Thurm H, Satouchi M, Camidge DR, Kao S, Chiari R, Gadgeel SM, Felip E, Martini JF. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1370-1379
- Solomon 2018** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin C-C, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini J-F, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ignatius Ou S-H, Shaw AT. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12):1654-1667
- Zhu 2020** Zhu V W, Lin Y T, Kim D W, Loong H H, Nagasaka M, To H, Ang Y L, Ock C Y, Tchekmedyian N, Ou S I, Syn N L, Reungwetwattana T, Lin C C, Soo R A. An International Real-World Analysis of the Efficacy and Safety of Lorlatinib Through Early or Expanded Access Programs in Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory ALK-Positive or ROS1-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020
- Besse 2018 (doniesienie i poster)** Besse B, Solomon BJ, Felip E, et al. Lorlatinib in Patients With Previously Treated ALK+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Updated Efficacy and Safety. 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 1–5, 2018, Chicago, IL.
- Bauer 2018 (doniesienie i prezentacja)** Bauer T, Shaw A, Johnson M, et al. MA08.05 Brain Penetration of Lorlatinib and Cumulative Incidence Rates for CNS and Non CNS Progression from a Phase 1/2 Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(10, Suppl):S382-S383.
- Camidge 2019 (doniesienie konferencyjne)** Camidge DR, Solomon BJ, Felip E, Besse B, Bearz A, Peters S, Toffalorio F, Abbattista A, Thurm H, Peltz G, Wiltshire R, Shaw AT. 1487PDI Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in the post second-generation ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) setting. *Ann*

Lorviqua (lorlatinibu)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Oncol. 2019;30(Supplement\_5). doi:10.1093/annonc/mdz260.009.

**Solomon 2017a (do-niesienie i poster)** Solomon B, Shaw A, Ou SI, et al. OA 05.06 Phase 2 Study of Lorlatinib in Patients with Advanced ALK<sup>+</sup>/ROS1<sup>+</sup> Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(11, Suppl2):S382-S383.

## 15.7 Badania (główne wyszukiwanie) wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- De Carlo E, Del Savio MC, Polesel J, Da Ros V, Berto E, Santarossa S, Chimienti E, Fratino L, Bearz A. Outcomes of ALK positive lung cancer patients treated with crizotinib or second-generation ALK inhibitor: A monoinstitutional experience. *Oncotarget* 2018; 9(20):15340-15349
- Duruiseaux M, Besse B, Cadranet J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L, Descourt R, Dansin E, Audigier-Valette C, Moreau L, Hureauux J, Veillon R, Otto J, Madroszyk-Flandin A, Cortot A, Guichard F, Boudou-Rouquette P, Langlais A, Missy P, Morin F, Moro-Sibilot D. 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. *Oncotarget* 2017; 8(13):21903-21917
- Itchins M, Hayes SA, Gill AJ, Cooper W, O'Connell R, Howell VM, Clarke SJ, Pavlakis N. Pattern of care and survival of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC) in an Australian Metropolitan Tertiary Referral Centre: A retrospective cohort analysis. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2018; 14(5):e275-e282
- Haratake N, Seto T, Takamori S, Toyozawa R, Nosaki K, Miura N, Ohba T, Toyokawa G, Taguchi K, Yamaguchi M, Shimokawa M, Takenoyama M. Short progression-free survival of ALK inhibitors sensitive to secondary mutations in ALK-positive NSCLC patients. *Thorac Cancer* 2019; 10(9):1779-1787
- Peters S, Shaw A T, Besse B, Felip E, Solomon B J, Soo R A, Bearz A, Gadgeel S M, Lin C C, Kao S, Seto T, Masters E T, Abbattista A, Clancy J S, Thurm H, Reisman A, Peltz G, Ross Camidge D. Impact of lorlatinib on patient-reported outcomes in patients with advanced ALK-positive or ROS1-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 144:10-19
- Talreja V T, Noronha V, Joshi A, Patil V, Mahajan A, Prabhaskar K. Use of lorlatinib subsequent to crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Indian experience. *South Asian J Cancer* 2019; 8(4):211
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniało głównie kryzotynib w porównaniu do inhibitorów ALK II generacji, stosowanych w 1 linii leczenia; część pacjentów otrzymała lorlatinib jako leczenie drugiej linii, jednak brak jest osobnych wyników dla tych chorych
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniało głównie przeżycie całkowite po leczeniu kryzotynibem; lorlatinib mógł być stosowany jako lek kolejnej linii po progresji na kryzotynibie, lecz w ocenianej kohorcie otrzymał go tylko 1 pacjent (jako leczenie 3 linii ALK TKI)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie prezentuje doświadczenia pojedynczego ośrodka w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc ALK+; żaden z uwzględnionych w opisie pacjentów nie otrzymał lorlatinibu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena użyteczności ponownej biopsji guza (po progresji) i określeniu drugorzędowych mutacji w selekcji leku stosowanego w kolejnej linii leczenia; w badaniu 6 pacjentów otrzymało lorlatinib, jednak nie przedstawiono szczegółowych wyników dla takiej grupy pacjentów (wyniki przedstawiono w podgrupie ogółem pacjentów z obecnością wrażliwych mutacji wskazujących na korzyść konkretnego leku, w porównaniu do pacjentów bez takich mutacji)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawiająca ocenę jakości życia z badania NCT01970865 – analiza prezentuje dane dla wszystkich kohort analizowanych w tej próbie (EXP1-EXP6 - część z nich nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w tym chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia jak i z rearanżacją genu ROS1), więc nie została uwzględniona w analizie, gdyż w publikacji *Salomon 2018* odnaleziono dane na temat jakości życia chorych w obrębie kohorty EXP2-5, która była bardziej zbliżona do populacji docelowej raportu
- Krótkie doniesienie w postaci listu do redakcji (a więc badanie nie opisane w postaci pełnotekstowej), przedstawiające doświadczenia jednego ośrodka w Indiach z leczeniem 10 pacjentów lorlatinibem

### Lorviqua (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 15.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Fan 2018** Fan J, Fong T, Xia Z, Zhang J, Luo P. The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Cancer Med* 2018; 7(10):4993-5005
- Itchins 2017** Itchins M, Chia PL, Hayes SA, Howell VM, Gill AJ, Cooper WA, John T, Mitchell P, Millward M, Clarke SJ, Solomon B, Pavlakis N. Treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A review of the landscape and approach to emerging patterns of treatment resistance in the Australian context. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2017; 13:3-13
- Kassem 2019** Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR. Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 134:56-64
- Kumar 2018** Kumar NM, Mathew M, Anila KN, Priyanka S. A review on newer tyrosine kinase inhibitors and their uses. *J Clin Diagn Res* 2018; 12(8):XE01-XE06
- Pellegrino 2018** Pellegrino B, Facchinetti F, Bordi P, Silva M, Gnetti L, Tiseo M. Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(2):e151-e161

## 15.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Addeo A, Tabbo F, Robinson T, Buffoni L, Novello S. Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: A rapidly evolving scenario. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122:150-156
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje stosowane obecnie TKI u pacjentów z NDRP, u których stwierdzono rearanżację genu *ALK*, w publikacji przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat leczenia chorych na NDRP ALK+, mechanizmów powstawania oporności na leczenie oraz proponowany algorytm postępowania w sytuacji rozwoju oporności, ale nie została opisana jako przegląd systematyczny i nie podano szczegółów pozwalającą ją zakwalifikować jako przegląd systematyczny (brak informacji o strategii wyszukiwania, przeszukanych bazach danych)
- Akamine T, Toyokawa G, Tagawa T, Seto T. Spotlight on lorlatinib and its potential in the treatment of NSCLC: the evidence to date. *Oncotargets Ther* 2018; 11:5093-5101
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące rolę lorlatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP, w publikacji zaprezentowano informacje dotyczące lorlatynibu (jego struktury molekularnej, właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych oraz omówiono wyniki badań klinicznych) wraz z porównaniem do innych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK, nie przedstawiono jednak informacji o zastosowanej strategii wyszukiwania, a publikacja nie została opisana jako przegląd systematyczny
- Akamine T, Toyokawa G, Tagawa T, Yamazaki K, Seto T, Takeo S, Mori M. Lorlatinib for the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Drugs Today (Barc)* 2019; 55(2):107-116
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne mające na celu ocenę lorlatynibu (mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa) w leczeniu NSCLC ALK+, autorzy nie podali informacji odnośnie procesu wyszukiwania, nie określono również opracowania jako przegląd systematyczny
- Breadner D, Blanchette P, Shanmuganathan S, Boldt R G, Raphael J. Efficacy and safety of ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2020; 144:57-63
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów ALK w populacji chorych z NDRP i rearanżacją genu *ALK*; w ramach przeglądu poszukiwano między innymi badań dla lorlatynibu, ale żadna próba kliniczna oceniająca ten lek nie spełniła kryteriów włączenia (wymagano badań z grupą kontrolną – inhibitor I generacji lub chemioterapia – i nie odnaleziono żadnego takiego badania dla lorlatynibu)
- Caccese M, Ferrara R, Pilotto S, Carbognin L,
- Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy przedstawili opis

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- Grizzi G, Calìò A, Brunelli M, Cuppone F, Petraglia S, Scarpa A, Tortora G, Bria E. Current and developing therapies for the treatment of non-small cell lung cancer with ALK abnormalities: update and perspectives for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(17):2253-2266
- Castellanos EH, Horn L. Re-evaluating progression in an era of progress: A review of first- and second-line treatment options in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2016; 21(6):755-761
- Cheng B, Xiong S, Li C, Liang H, Zhao Y, Li J, Shi J, Ou L, Chen Z, Liang P, Liang W, He J. An annual review of the remarkable advances in lung cancer clinical research in 2019. *Journal of Thoracic Disease* 2020; 12(3):1056-1069
- Choo J R E, Soo R A. Lorlatinib for the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; 20(4):233-240
- Delmonte A, Burgio M A, Verlicchi A, Bronte G, Cravero P, Ulivi P, Martinelli G, Crinò L. New generation anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8(Suppl 3):S280-s289
- El Darsa H, Abdel-Rahman O, Sangha R. Pharmacological and clinical properties of lorlatinib in the treatment of ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2020:1-8
- Elliott J, Bai Z, Hsieh S C, Kelly S E, Chen L, Skidmore B, Yousef S, Zheng C, Stewart D J, Wells G A. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15(2)
- Friedlaender A, Banna G, Patel S, Addeo A. Diagnosis and Treatment of ALK Aberrations in Metastatic NSCLC. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20(10)
- Indini A, Rijavec E, Ghidini M, Bareggi C, Gambini D, Galassi B, Antonelli P, Bettio G, Di Nubila C, Grossi F. Pharmacotherapeutic advances with anaplastic lymphoma kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(8):931-940
- Kong X, Pan P, Sun H, Xia H, Wang X, Li Y, Hou T. Drug Discovery Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). *J Med Chem* 2019
- interwencji stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym lorlatynibu, wraz z opinią eksperta, publikacja nie posiada znamion przeglądu systematycznego (brak opisu strategii wyszukiwania, nie podano informacji o systematyczności przeglądu)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przedstawiono opcje leczenia pierwszej i drugiej linii pacjentów z ALK+ (leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK I i II generacji); nie podano żadnych informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu badań pierwotnych
- Brak poszukiwanej populacji chorych - przegląd systematyczny ale uwzględniający jedynie dane z 2019 roku - opisano jedno opublikowane w tym roku badanie dla lorlatynibu, ale dotyczyły populacji z rearanżacją genu ROS1
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji zawarto ocenę lorlatynibu w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, jednak nie posiada ona znamion przeglądu systematycznego (brak informacji o strategii wyszukiwania, przegląd nie został również określony jako systematyczny)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy przedstawili ocenę skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych strategii leczenia stosowanych w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym lorlatynibu, jednak publikacja nie posiada znamion przeglądu systematycznego (brak opisu procesu wyszukiwania, brak innych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy przedstawili ocenę farmakologiczną i kliniczną lorlatynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK, jednak publikacja nie posiada znamion przeglądu systematycznego (brak informacji o procesie wyszukiwania przedstawionych badań klinicznych)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową mający na celu porównawczą ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów ALK w populacji chorych z NDRP i rearanżacją genu *ALK*; w ramach przeglądu poszukiwano między innymi badań dla lorlatynibu, ale żadna próba kliniczna oceniająca ten lek nie spełniła kryteriów włączenia (wymagano badań RCT z grupą kontrolną i nie odnaleziono żadnego takiego badania dla lorlatynibu)
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia ogólny przegląd oceniający sposoby diagnozy oraz leczenia przerzutowego NDRP z aberracjami genu ALK, ale nie podano żadnych informacji pozwalających zaliczyć opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - przedstawiono charakterystykę metod leczenia stosowanych w terapii niedrobnokomórkowego raka płuc, jednak publikacja nie posiada znamion przeglądu systematycznego (brak informacji o przeprowadzonej strategii wyszukiwania, nie podano również innych informacji które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny)
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje ogólnie proces rozwoju leków z grupy ALK TKI i charakteryzuje leki z tej grupy, nie przedstawiono żadnych informacji (odnośnie strategii wyszukiwania) które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd sys-

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Liao B-C, Lin C-C, Shih J-Y, Yang JC-H. Treating patients with ALK -positive non-small cell lung cancer: Latest evidence and management strategy. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2015; 7(5):274-290	tematyczny Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający nowe (stan na rok 2015) metody leczenia raka płuca ALK+; lorlatynib został zidentyfikowany jako nowy lek będący w fazie testów, przytoczono badanie <i>Solomon 2018</i> jako trwającą próbę kliniczną, jednak żadne dowody naukowe dotyczące lorlatynibu w momencie przeprowadzenia przeglądu systematycznego nie zostały opublikowane
Mogenet A, Tomasini P, Greillier L, Barlesi F. Lorlatinib: An additional option for ALK-positive non-small cell lung cancer?. <i>Transl Lung Cancer Res</i> 2019; 8:S383-S386	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy oceniali skuteczność i bezpieczeństwo lorlatynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wraz z opisem charakterystyki molekularnej leku i aktywności klinicznej, jednak publikacja nie posiada znamion przeglądu systematycznego (nie przedstawiono strategii wyszukiwania oraz innych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny)
Nagasaka M, Ge Y, Sukari A, Kukreja G, Ou S H I. A user's guide to lorlatinib. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2020; 151	Brak znamion przeglądu systematycznego - przedstawiono szeroki opis farmakodynamiki i farmakokinetyki leku lorlatynib wraz z oceną jego skuteczności i bezpieczeństwa, jednak publikacja nie posiada znamion przeglądu systematycznego (brak opisu przeprowadzonego wyszukiwania, autorzy nie określali również przeglądu jako systematyczny)
Qian M, Zhu B, Wang X, Liebman M. Drug resistance in ALK-positive Non-small cell lungcancer patients. <i>Semin Cell Dev Biol</i> 2017; 64:150-157	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie miało na celu ocenę oporności na leczenie u pacjentów z NDRP ALK+, nie przedstawiono strategii wyszukiwania ani nie opisano opracowania jako przeglądu systematyczny, w publikacji omówiono patofizjologię NDRP ALK+, mechanizmy powstawania oporności na leczenie oraz leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK różnej generacji (w tym lorlatynib)
Rapoport B, Arani R B, Mathieson N, Krendyukov A. Meta-analysis comparing incidence of grade 3-4 neutropenia with ALK inhibitors and chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncology</i> 2019; 15(18):2163-2174	Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania ALK TKI – poszukiwano w nim jedynie badań RCT, więc choć w strategii uwzględniono lorlatynib, nie odnaleziono żadnego badania które mogło zostać uwzględnione w ocenie – w dyskusji autorzy wspominają jednak o badaniu NCT01970865 jak próbie bez randomizacji oceniającej lorlatynib
Ryser CO, Diebold J, Gautschi O. Treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: update and perspectives. <i>Curr Opin Oncol</i> 2019; 31(1):8-12	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne prezentuje informacje odnośnie opcji leczenia NSCLC ALK+ wraz z perspektywą ich dalszego rozwoju, nie podano jednak informacji pozwalających zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny
Waqar SN, Morgensztern D. Lorlatinib: a new-generation drug for ALK-positive NSCLC. <i>Lancet Oncol</i> 2018; 19(12):1555-1557	Brak znamion przeglądu systematycznego - krótka monografia na temat lorlatynibu (w artykule przedstawiono komentarz do badania Solomon 2018), brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu oraz zastosowanej strategii wyszukiwania
Yang J, Gong W. Lorlatinib for the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> 2019; 12(3):173-178	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne mające na celu ocenę lorlatynibu (mechanizmu działania, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa) w leczeniu NDRP ALK+, autorzy nie podali informacji odnośnie procesu wyszukiwania, nie określono również opracowania jako przeglądu systematyczny

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 15.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 16 czerwca 2020 roku.

Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lorlatinib[all]	172
2	non small cell lung cancer[all]	77411
3	NSCLC[all]	69472
4	#2 OR #3	79187
5	(#1 AND #4)	131

Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('lorlatinib' OR 'lorlatinib'/exp) AND [embase]/lim	593
2	'non small cell lung cancer'/exp AND [embase]/lim	146476
3	nsclc AND [embase]/lim	77189
4	#2 OR #3	154798
5	#1 AND #4	497

Tabela 76. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	lorlatinib	24
2	non small cell lung cancer	13394
3	NSCLC	9017
4	#2 OR #3	14082
5	#1 AND #4	23

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## 15.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 15.11.1 Badania włączone do oceny lorlatynibu

Tabela 77. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Solomon 2018*.

Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne jednoramienne badanie interwencyjne fazy II		
<b>Zaślepienie</b>	brak zaślepienia ( <i>open label</i> )		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	47 ośrodków w 13 krajach	<b>Sponsor</b>	<i>Pfizer</i>
<b>Okres obserwacji</b>	<p>włączano pacjentów w okresie od 15 września 2015 roku do 3 października 2016 roku            mediana czasu obserwacji dla oceny odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EXP1: 6,9 mies. (IQR: 5,6 – 12,5)</li> <li>• EXP2-3A: 6,9 mies. (IQR: 4,2 – 7,0)</li> <li>• EXP3B: 7,0 mies. (IQR: 5,6 – 8,3)</li> <li>• EXP4-5: 7,2 mies. (IQR: 5,6 – 9,8)</li> <li>• EXP2-5: 6,9 mies. (IQR: 5,6 – 8,3)</li> <li>• Mediana czasu obserwacji ogółem wyniosła około 7 mies. (<i>Solomon 2018</i>)</li> <li>• Mediana czasu obserwacji w publikacji <i>Shaw 2019</i> wyniosła 16,6 mies. (95% CI: 15,2; 17)</li> </ul> <p>Data odcięcia danych: 15 marzec 2017 (<i>Solomon 2018</i>)            Data odcięcia danych: 2 luty 2018 (<i>Shaw 2019</i>)</p>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>wielkość próby w każdej kohorcie została oszacowana bez zastosowania hipotezy zerowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do kohorty EXP1 planowano włączyć 30 pacjentów</li> <li>• do kohorty EXP2 i EXP3 były uznawane za podobne i miały wspólną planowaną liczbę włączonych chorych w ilości 80 pacjentów</li> <li>• przewidywano, że najwięcej włączanych chorych będzie po leczeniu kryzotynibem i innym TKI II generacji, dlatego do kohorty EXP4 planowano włączyć 70 chorych</li> <li>• do kohorty EXP5 i EXP6 planowano włączyć po 40 chorych.</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – populacja wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> – populacja ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i>)</p> <p><u>Analiza jakości życia</u> - populacja wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz ukończyli wyjściową i co najmniej jedną późniejszą ocenę jakości życia</p> <p>Wartości PFS, czasu trwania odpowiedzi i dla punktów końcowych typu czasu do zdarzenia wyznaczono przy zastosowaniu metody Kaplan-Meier i przedstawiono jako mediany i 95% CI.</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź guza, zdefiniowana jako CR lub PR</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wewnątrzczaszkowa odpowiedź guza wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1, które umożliwiły ocenę do 5 zmian docelowych w OUN w ocenie centralnej komisji radiologicznej</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>duration of response</i>, DOR)</li> </ul>		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

- czas trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie
- czas do pierwszej odpowiedzi guza
- przeżycia wolne od progresji (PFS)
- przeżycie całkowite (OS)
- ocena bezpieczeństwa
- profilowanie molekularne wolno krążącego DNA tkanki guza
- ocena jakości życia (QoL) i PROs wg kwestionariuszy EORTC, QLQ-C30, QLQ-LC13
- stężenie lorlatynibu w płynie mózgowo-rdzeniowym
- ocena odstępu QTc
- ocena frakcji wyrzutowej lewej komory
- stopień kontroli choroby
- prawdopodobieństwo progresji w OUN
- czas do progresji i odpowiedź na wcześniejsze terapie
- farmakokinetyka

#### Interwencja i komparatory

Interwencja: lorlatynib w dawce 100 mg p.o. 1 raz dziennie w 21-dniowych cyklach

Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby w opinii badacza, nieakceptowanej toksyczności leczenia, wycofania zgody lub zgonu. Kontynuacja leczenia po obiektywnej progresji była dopuszczalna za zgodą badacza.

Czasowe przerwania w podawaniu leku lub redukcje dawki były dozwolone w celu kontroli AEs. W przypadku konieczności więcej niż 3-krotnej redukcji dawki pacjent był wykluczony z badania.

#### Populacja

#### Kryteria włączenia

- chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym przerzutowym NDRP (st. IV) z obecną rearanżacją *ALK* (oznaczone metodami FISH lub IHC) lub *ROS1* (oznaczone metodami FISH lub RT-PCR lub NGS)
- co najmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1
- dostępna archiwalna lub de novo próbka tkanki pobrana przed włączeniem
- chorzy *ALK*-dodatni, brak wcześniejszego leczenia (rozumiane jako chemioterapia w fazie choroby przerzutowej lub leczenie inhibitorami *ALK*) – włączani do grupy EXP1
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po kryzotynibie, brak wcześniejszej chemioterapii w fazie choroby przerzutowej – włączani do grupy EXP2
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po kryzotynibie i jednej lub dwóch liniach chemioterapii w fazie choroby przerzutowej – włączani do grupy EXP3
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po jednej wcześniejszej terapii anti-*ALK* innej niż kryzotynib, dozwolona była każda ilość wcześniejszych chemioterapii w dowolnej fazie choroby – grupa EXP3
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po dwóch wcześniejszych terapiach anti-*ALK*, dozwolona była każda ilość wcześniejszych chemioterapii w dowolnej fazie choroby – włączani do grupy EXP4
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po trzech wcześniejszych terapiach anti-*ALK*, dozwolona była każda ilość wcześniejszych chemioterapii w dowolnej fazie choroby – włączani do grupy EXP5
- chorzy *ROS1*-dodatni, bez wcześniejszego leczenia (rozumiane jako chemioterapia w fazie choroby przerzutowej lub leczenie inhibitorami *ROS*) – grupa EXP6
- chorzy *ROS1*-dodatni, dowolna ilość wcześniejszych terapii – grupa EXP6
- wiek >18 rż.
- ECOG 0-2
- prawidłowa funkcja narządów
- parametry w badaniach laboratoryjnych:
  - liczba neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
  - liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji



**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

- aktywność izoformy trzustkowej amylazy w surowicy krwi  $\leq 1,5$  x GGN
  - aktywność lipazy w surowicy krwi  $\leq 1,5$  x GGN
  - stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  x GGN lub eGFR  $\geq 60$  ml/min
  - stężenie bilirubiny w surowicy krwi  $\leq 1,5$  x GGN
  - aktywność ALT, AST, ALP  $\leq 2,5$  x GGN ( $\leq 5$  x GGN w przypadku przerzutów w wątrobie)
  - dozwolone było włączanie chorych z bezobjawowymi leczonymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN
  - włączano chorych z bezobjawowym, radiologicznie podejrzanym zajęciem nowotworowym opon mózgowych, jeśli został ono uwidocznione w badaniu rezonansu magnetycznego lub w przypadku potwierdzonej dodatniej cytozy w badaniu płynu mózgowo rdzeniowego
  - jakiegokolwiek ostre AEs poprzednich terapii musiały powrócić do nasilenia wyjściowego lub do stopnia  $\leq 1$  wg CTCAE, z wyłączeniem AEs które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta
  - świadoma zgoda na udział w badaniu
  - ujemny test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym
  - zdolność do przestrzegania protokołu badania
  - konieczność stosowania co najmniej dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały czas trwania badania i do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (w przypadku możliwości wystąpienia zapłodnienia)
- 
- ucisk na rdzeń kręgowy, za wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu i stabilizacją lub ustąpieniem objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed włączeniem
  - duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas wymagany do dostatecznego zagojenia się rany
  - wcześniejsza radioterapia, za wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu ( $\leq 10$  frakcji, co najmniej 48 godz. przed włączeniem)
  - systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5 czasów półtrwania leku przed włączeniem
  - wcześniejsze stosowanie immunoterapii (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4)
  - wcześniejsza chemioterapia wymagająca leczenia ratunkowego komórkami macierzystymi
  - wcześniejsze naświetlanie  $>25\%$  szpiku kostnego
  - aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV)
  - klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa – aktywna lub w okresie  $<3$  mies. przed włączeniem
  - istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy
  - wywiad w kierunku zaawansowanej, rozsianej, obustronnej lub w stopniu 3-4 śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego włóknienia płuc
  - poważne ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne
  - członkowie rodziny badaczy lub członkowie personelu medycznego w placówkach prowadzących badanie
  - aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyłączeniem: NDRP, nieczerniakowych nowotworów skóry, raka szyjki macicy in situ, brodawkowatego raka tarczycy, przewodowego raka piersi in situ, zlokalizowanego lub uznanego za wyleczonego raka stercza
  - aktywna choroba zapalna układu pokarmowego
  - przewlekła biegunka
  - obecne lub przewidywane konieczne stosowanie leków będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami lub aktywatorami CYP3A4
  - jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez CYP3A4 mających wąski indeks terapeutyczny
  - jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez CYP2C9 mających wąski indeks terapeutyczny
  - obecne lub przewidywane konieczne stosowanie leków będących silnymi inhibitorami CYP2C19 lub CYP2C8
  - obecne lub przewidywane konieczne stosowanie leków będących substratami P-gp mających wąski indeks terapeutyczny
  - stosowanie leków będących substratami CYP2B6
  - objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego

#### Kryteria wykluczenia

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020; NCT01970865*) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

- resekcja żołądka lub opaskowanie (z ang. *lap band*)
- nieprawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory

Charakterystyka populacji <sup>A</sup>	mediana wieku (IQR) [lata]	średnia wieku (SD) [lata]	liczba mężczyzn	liczba kobiet	ECOG = 0	ECOG = 1
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	54 (46 – 66)	54,9 (12,5)	20 (34%)	39 (66%)	28 (47%)	30 (51%)
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	54 (46,5 – 64)	55,0 (11,6)	12 (43%)	16 (57%)	15 (54%)	13 (46%)
EXP4-5, ≥2 wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	51 (43 – 59)	51,9 (11,5)	49 (44%)	62 (56%)	46 (41%)	59 (53%)
EXP2-5, n = 198	53 (44 – 62)	53,2 (11,9)	81 (41%)	117 (59%)	89 (45%)	102 (52%)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	54 (44 – 61)	52,8 (12,9)	20 (43%)	27 (57%)	17 (36%)	28 (60%)
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	54 (45 – 62)	53,6 (12,1)	118 (43%)	157 (57%)	119 (43%)	146 (53%)
Charakterystyka populacji	ECOG = 2	liczba osób danej rasy				
		białej	czarnej	azjatyckiej	innej	nieokreślonej
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	1 (3%)	10 (33%)	1 (3%)	17 (57%)	1 (3%)	1 (3%)
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	1 (2%)	31 (53%)	0	17 (29%)	2 (3%)	9 (15%)
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	0	7 (25%)	1 (4%)	16 (57%)	1 (4%)	3 (11%)
EXP4-5, ≥2 wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	6 (5%)	59 (53%)	0	37 (33%)	5 (5%)	10 (9%)

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Solomon 2018 (publikacje: Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865**

EXP2-5, n = 198	7 (4%)	97 (49%)	1 (1%)	70 (35%)	8 (4%)	22 (11%)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	2 (4%)	25 (53%)	1 (2%)	16 (34%)	3 (6%)	2 (4%)
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	10 (4%)	132 (48%)	3 (1%)	103 (37%)	12 (4%)	25 (9%)
Charakterystyka populacji	liczba chorych z przerzutami w mózgu	liczba przerzutów w mózgu				mediana
		1-3	4-6	7-9	≥10	
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	8 (27%)	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	0	3 (1 – 6)
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	37 (63%)	13 (35%)	12 (32%)	7 (19%)	5 (14%)	5 (3 – 7)
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	13 (46%)	4 (31%)	6 (46%)	3 (23%)	0	6 (3 – 6)
EXP4-5, ≥2 wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	83 (75%)	34 (41%)	25 (30%)	14 (17%)	10 (12%)	4 (2 – 7)
EXP2-5, n = 198	133 (67%)	51 (38%)	43 (32%)	24 (18%)	15 (11%)	5 (2 – 7)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	25 (53%)	10 (40%)	11 (44%)	2 (8%)	2 (8%)	4 (2 – 5)
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	166 (60%)	65 (39%)	56 (34%)	28 (17%)	17 (10%)	5 (2 – 7)
Charakterystyka populacji	wcześniejsza radioterapia	liczba wcześniejszych linii chemioterapii				≥4
		0	1	2	3	
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	6 (20%)	29 (97%)	1 (3%)*	0	0	0
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	30 (51%)	24 (41%)	30 (51%)	2 (3%)	3 (5%)	0
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez	12 (43%)	15 (54%)	10 (36%)	2 (3%)	1 (4%)	0

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Solomon 2018 (publikacje: Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865**

wcześniejszej chemioterapii, n = 28						
EXP4-5, $\geq 2$ wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	83 (75%)	26 (23%)	43 (39%)	26 (23%)	8 (7%)	8 (7%)
EXP2-5, n = 198	125 (63%)	65 (33%)	83 (42%)	26 (23%)	12 (6%)	8 (4%)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	23 (49%)	11 (23%)	83 (42%)	13 (28%)	10 (21%)	1 (2%)
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	154 (56%)	105 (38%)	96 (35%)*	43 (16%)	1 (2%)	9 (3%)
<b>Charakterystyka populacji</b>	wcześniejsza radioterapia mózgowia	liczba wcześniejszych terapii ALK lub ROS1 TKI				
		0	1	2	3	$\geq 4$
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	2 (7%)	30 (100%)	0	0	0	0
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	19 (32%)	0	59 (100%)	0	0	0
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	8 (29%)	0	28 (100%)	0	0	0
EXP4-5, $\geq 2$ wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	59 (53%)	0	0	65 (59%)	42 (38%)	4 (4%)
EXP2-5, n = 198	86 (43%)	0	87 (44%)	65 (33%)	42 (21%)	4 (2%)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	15 (32%)	13 (28%)	30 (64%)	2 (4%)	2 (4%)	0
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	15 (32%)	43 (16%)	117 (43%)	67 (24%)	44 (16%)	4 (1%)
*jeden pacjent w grupie EXP1 otrzymał wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, jednak nie otrzymał chemioterapii w chorobie przerzutowej						
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>		badanie jednoramienne				
<b>Przepływ chorych</b>	włączone	otrzymały co najmniej jedną dawkę lorlatynibu		analiza skuteczności	analiza bezpieczeństwa	

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

n (%)	276	275	53 (96% <sup>^</sup> )*	54 (98% <sup>^</sup> )*
-------	-----	-----	-------------------------	-------------------------

\*jeden pacjent został wykluczony z analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie przyjął co najmniej jednej dawki leku, jeden pacjent został wykluczony z analizy skuteczności z powodu niepotwierdzonej mutacji ALK/ROS1;

<sup>^</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Wyniki

**analiza skuteczności:** data odcięcia danych 15 marzec 2017

	EXP1 bez wcześniejszego leczenia	EXP2-3A kryzotynib z lub bez wcześniejszej che- mioterapii	EXP3B ALK TKI inna niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej che- mioterapii	EXP4-5 ≥2 ALK TKI z lub bez wcześniejszej che- mioterapii	EXP2-5 ≥1 ALK TKI z lub bez wcześniejszej che- mioterapii
<u>Odpowiedź na leczenie</u>					
liczba pacjentów	n = 30	n = 59	n = 28	n = 111	n = 198
CR	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)	2 (7%)	4 (2%)
PR	26 (87%)	40 (68%)	8 (29%)	2 (7%)	89 (45%)
SD	2 (7%)	10 (17%)	10 (36%)	38 (34%)	58 (29%)
PD	1 (3%)	6 (10%)	10 (36%)	20 (18%)	58 (29%)
nieokreślone	0	2 (3%)	2 (7%)	10 (9%)	58 (29%)
potwierdzona obiektywna odpo- wiedź, (%) (95% CI)	27 (90%), (73,5%; 97,9%)	41 (69,5%) (56,1%; 80,8%)	9 (32,1%) (15,9%; 52,4%)	43 (38,7%) (29,6%; 48,5%)	93 (47%) (39,9%; 54,2%)
mediana czasu do pierwszej odpowie- dzi guza (IQR) [mies.]	1,4 (1,3 – 2,7)	1,4 (1,3 – 2,6)	1,4 (1,4 – 2,7)	1,4 (1,4 – 2,9)	1,4 (1,3 – 2,7)
mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI), [mies.]	NO (10; NO)	NO (11,1; NO)	NO (4,1; NO)	NO (5,5; NO)	NO (11,1; NO)
mediana czasu obserwacji dla odpowiedzi (IQR) [mies.]	6,9 (5,6 – 12,5)	6,9 (4,2 – 7,0)	7,0 (5,6 – 8,3)	7,0 (5,6 – 8,3)	6,9 (5,6 – 8,3)
<u>Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie</u>					
liczba pacjentów	n = 3	n = 23	n = 9	n = 49	n = 81
CR	0	5 (22%)	1 (11%)	10 (20%)	16 (20%)
PR	2 (67%)	15 (65%)	4 (44%)	16 (33%)	35 (43%)
SD	1 (33%)	3 (13%)	0	17 (35%)	20 (25%)
PD	0	0	3 (33%)	4 (8%)	7 (9%)
nieokreślone	0	0	1 (11%)	2 (4%)	3 (4%)
potwierdzona obiektywna odpo- wiedź, (%) (95% CI)	2 (66,7%) (9,4; 99,2)	20 (87%) (66,4; 97,2)	5 (55,6%) (21,3; 86,3)	26 (53,1%) (38,3; 67,5)	51 (63%) (51,5; 73,4)
mediana czasu do pierwszej odpowie-	2,0 (1,2 – 2,7)	1,4 (1,3 – 1,4)	1,4 (1,4 – 2,6)	1,4 (1,3 – 3,1)	1,4 (1,3 – 2,7)

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Solomon 2018 (publikacje: Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865**

dzi guza (IQR) [mies.]					
mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI), [mies.]	NO (NO; NO)	NO (8-4; NO)	NO (4-1; NO)	14-5 (6-9; 14-5)	14-5 (8-4; 14-5)
<u>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</u>					
mediana (95% CI) [mies.]	NO (11,4; NO)	NO (12,5; NO)	5,5 (2,7; 9,0)	6,9 (5,4; 9,5)	7,3 (5,6; 11,0)

W publikacji *Shaw 2019* zaprezentowano również dane z późniejszą datą odcięcia (2 lutego 2018) z podziałem na chorych u których pojawiła się lub nie mutacja ALK warunkująca oporność na leczenie:

- EXP2-3A ogółem, n = 59:
  - potwierdzona obiektywna odpowiedź (ORR): 73% (95% CI: 60%; 84%)
  - mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): NO (95% CI: 8,4; NO)
  - przeżycie wolne od progresji (PFS): 11,1 mies. (95% CI: 8,2; NO)
- EXP3B-5 ogółem, n = 139:
  - potwierdzona obiektywna odpowiedź (ORR): 40% (95% CI: 32%; 49%)
  - mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): 7,1 mies. (95% CI: 5,6; 24,4)
  - przeżycie wolne od progresji (PFS): 6,9 mies. (95% CI: 5,4; 8,2)

W doniesieniu konferencyjnym *Besse 2018* przedstawiono uaktualnione wyniki głównej analizy z datą odcięcia 2 lutego 2018, wyniki dla najważniejszych podgrup:

- EXP3B, n = 28:
  - potwierdzona obiektywna odpowiedź (ORR): 42,9% (95% CI: 24,5%; 62,8%)
  - mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): 5,6 miesięcy (IQR: 4,2; NO)
- EXP4-5, n = 111:
  - potwierdzona obiektywna odpowiedź (ORR): 39,6%, (95% CI: 30,5%; 49,4%)
  - mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR): 9,9 miesięcy (IQR: 5,7; 24,4)

**ocena jakości życia:** ocena w grupie ALK-dodatnich chorych, którzy stosowali wcześniej  $\geq 1$  ALK TKI

- poprawa o  $\geq 10$  punktów od wartości wyjściowej: n = 72/184 (39%)
- zmiana o  $< 10$  punktów od wartości wyjściowej: n = 78/184 (42%)
- poprawa  $\geq 25\%$  od wartości wyjściowej w poszczególnych podskalach QLQ-C30:
  - zmęczenie: n = 91/184 (49%)
  - bezsenność: n = 77/184 (42%)
  - spadek łaknienia: n = 72/184 (39%)
  - ból: n = 69/184 (38%)
  - duszność: n = 54/184 (29%)
- poprawa  $\geq 25\%$  od wartości wyjściowej w poszczególnych podskalach QLQ-LC13:
  - kaszel: n = 76/184 (41%)
  - ból: n = 56/184 (30%)
  - ból w klatce piersiowej: n = 51/184 (28%)
  - duszność: n = 48/184 (26%)
- pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu QLQ-C30
  - zdolności poznawcze: n = 47/184 (26%)
- pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu QLQ-LC13:

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

- polineuropatia obwodowa: n = 66/184 (36%)

#### **Analiza bezpieczeństwa, N = 275**

- Czasowe przerwanie leczenia lub redukcja dawki w wyniku AEs związanych z leczeniem była konieczna u odpowiednio 83/275 (30%) i 61/275 (22%) chorych.
- Najczęstszą przyczyną czasowego przerwanie leczenia lub redukcja dawki były obrzęki, odpowiednio 16/275 (6%) i 18/275 (7%)
- Zakończenie leczenia z powodu AEs było konieczne u 7/275 (3%)
- Nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem

AEs, N = 275	stopnia 1-2	stopnia 3	stopnia 4
hipercholesterolemia <sup>a</sup>	181 (66%)	39 (14%)	4 (1%)
hipertriglicydemia	123 (45%)	36 (13%)	7 (3%)
obrzęki obwodowe	113 (41%)	6 (2%)	0
neuropatia obwodowa	77 (28%)	5 (2%)	0
wzrost masy ciała	45 (16%)	5 (2%)	0
wpływ na zdolności kognitywne	46 (17%)	3 (1%)	0
wpływ na nastrój	39 (14%)	2 (1%)	0
zmęczenie	35 (13%)	1 (<1%)	0
biegunka	28 (10%)	1 (<1%)	0
ból stawów	28 (10%)	0	0
wzrost aktywności AST	27 (10%)	1 (<1%)	0
zawroty głowy	23 (8%)	2 (1%)	0
wzrost aktywności ALT	22 (8%)	2 (1%)	0
wpływ na mowę	23 (8%)	1 (<1%)	0
podwyższona aktywność lipazy	10 (4%)	7 (3%)	1 (<1%)
niedokrwistość	13 (5%)	2 (1%)	0
podwyższona aktywność amylazy	12 (4%)	2 (1%)	0
wysypka	13 (5%)	1 (<1%)	0
wymioty	11 (4%)	1 (<1%)	0
duszność	8 (3%)	1 (<1%)	0

#### **Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020; NCT01970865*) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

nadciśnienie tętnicze	4 (1%)	4 (1%)	0
spadek frakcji wyrzutowej	5 (2%)	1 (<1%)	0
hiperglikemia	4 (1%)	2 (1%)	0
zlokalizowane obrzęki	4 (1%)	2 (1%)	0
halucynacje, słuchowe	4 (1%)	1 (<1%)	0
ból brzucha	3 (1%)	1 (<1%)	0
hipofosfatemia	2 (1%)	2 (1%)	0
hipoksja	1 (<1%)	2 (1%)	0
poty nocne	2 (1%)	1 (<1%)	0
obrzęk płuc	2 (1%)	1 (<1%)	0
ostra niewydolność oddechowa	0	1 (<1%)	1 (<1%)
hiponatremia	1 (<1%)	1 (<1%)	0
stan przedomdleniowy ( <i>presyncope</i> )	1 (<1%)	1 (<1%)	0
niewydolność oddechowa	0	2 (1%)	0
wodobrzusze	0	1 (<1%)	0
wzrost stężenie potasu	0	0	1 (<1%)
cukrzyca	0	1 (<1%)	0
róża	0	1 (<1%)	0
zapalenie żołądka	0	1 (<1%)	0
zapalenie języka	0	1 (<1%)	0
wodogłowie	0	1 (<1%)	0
hipermagnezemia	0	1 (<1%)	0
śródmiąższowa choroba płuc	0	1 (<1%)	0
leukocytoza	0	1 (<1%)	0
zmiana stanu psychicznego	0	1 (<1%)	0

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



**Solomon 2018 (publikacje: Solomon 2018, Shaw 2019, Bauer 2019, Bauer 2020; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865**

kandydoza śluzówkowo-skórna	0	1 (<1%)	0
zapalenie trzustki	0	1 (<1%)	0
zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonia</i> )	0	1 (<1%)	0
zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonitis</i> )	0	0	1 (<1%)
zakrzepica	0	1 (<1%)	0

**Uwagi**

- Rearanżacja ALK była potwierdzana metodą FISH lub immunohistochemiczną, rearanżacja ROS1 była potwierdzana przy pomocy metody FISH lub RT-PCR lub sekwencjonowania DNA
- jeden chory w kohorcie EXP4 zmarł przed włączeniem lorlatynibu i został wykluczony ze wszystkich analiz
- dodatkowo uwzględniono również 4 doniesienia konferencyjne Besse 2018, Bauer 2018, Solomon 2017a i Camidge 2019 prezentujące dodatkowe lub uaktualnione (data odcięcia danych: 2 luty 2018 r.) dane do opisywanego badania
- ponadto włączono także publikację Bauer 2019 ze zbiorczymi danymi na temat bezpieczeństwa z obu faz (I oraz II) próby o numerze NCT01970865 oraz Bauer 2020, prezentującą informacje o skumulowanym prawdopodobieństwie progresji wewnątrzczaszkowej, pozaczaskowej, a także zgonów w populacji pacjentów po co najmniej 1 ALK TKI (kohorta EXP2-5)

**Tabela 78. Charakterystyka (critical appraisal) badania Shaw 2017.**
**Shaw 2017 (NCT01970865) – opis fazy I badania o numerze NCT01970865**
**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne jednoramienne badanie interwencyjne fazy I		
<b>Zaślepienie</b>	brak zaślepienia ( <i>open label</i> )		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	5 ośrodków w 4 krajach	<b>Sponsor</b>	Pfizer, Analiza molekularna: grant RO1 US National Institutes of Health
<b>Okres obserwacji</b>	włączano pacjentów w okresie od 22 stycznia 2014 roku do 10 lipca 2015 roku mediana czasu obserwacji: 17,4 mies. (95% CI: 16,1; 22,1 mies., IQR: 15,6 – 23,2 mies.)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	brak oszacowania w związku z tym, że celem próby było oszacowanie odpowiedniej dawki leku dla kolejnych faz badania		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – populacja wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> – populacja ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i>) początkowo zdefiniowana jako populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; definicja została zmodyfikowana po włączeniu jednego pacjenta z niepotwierdzoną mutacją ALK/ROS1, tak że wymagano także potwierdzonej mutacji ALK lub ROS1.</p> <p>Krzywe PFS i czasu trwania odpowiedzi wyznaczono przy zastosowaniu metody Kaplan-Meier</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena bezpieczeństwa i tolerancji lorlatynibu we wzrastających dawkach, wyznaczenie maksymal-</li> </ul>		

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Shaw 2017 (NCT01970865) – opis fazy I badania o numerze NCT01970865**

nej tolerowanej dawki lorlatynibu oraz ustalenie rekomendowanej dawki dla badań fazy 2

- ocena toksyczności leczenia prowadzącej do ograniczenia dawki w 1 cyklu leczenia – DLTs (z ang. *dose-limiting toxicities*) – zdefiniowane jako AEs występujące w czasie pierwszego cyklu leczenia związane ze stosowaniem lorlatynibu

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- ocena zdarzeń niepożądanych i odchyień w badaniach laboratoryjnych
- ocena frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)
- ocena parametrów życiowych (HR, CTK)
- przeżycia wolne od progresji (PFS)
- przeżycia całkowite (OS) po 12 i 18 mies.
- czas trwania odpowiedzi (z ang. *duration of response*, DOR)
- czas do odpowiedzi guza (z ang. *time to tumor response*, TTR)
- odpowiedź na wcześniejsze leczenie systemowe
- czas do progresji (z ang. *time to progression*, TTP)
- ocena mini-mental
- całkowita aktywność przeciwnowotworowa (z ang. *overall antitumor activity*)
- wewnątrzczaszkowa aktywność przeciwnowotworowa (z ang. *intracranial antitumor activity*)
- ocena profilu farmakokinetycznego lorlatynibu
- ocena markerów molekularnych wrażliwości guza na leczenie lorlatynibem
- ocena wpływu lorlatynibu na CYP3A, odstęp QTc, ocena wpływu jedzenia na działanie lorlatynibu
- odsetek kontroli choroby (z ang. *disease control rate*, DCR) w 12 tyg. zdefiniowana jako CR lub PR lub SD wg kryteriów RECIST 1.1
- obiektywna odpowiedź guza wg RECIST 1.1
- ocena jakości życia i PROs

**Interwencja i komparatory**

Interwencja: lorlatynib w początkowej dawce 10 mg raz dziennie p.o. z następującą eskalacją dawki do 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 mg 1 raz dziennie. W czasie eskalacji dawki pacjenci przebywali pod ciągłą kontrolą. Maksymalna tolerowana dawka została zdefiniowana jako dawka skutkująca wystąpieniem najbliższego wartości 33% (jednak nie przekraczającego 33%) prawdopodobieństwa wystąpienia DLTs. Protokół dopuszczał również stosowanie lorlatynibu w dawkach 35, 75, 100 mg BID.

Cykl leczenia: 21 dni

Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, klinicznego pogorszenia stanu, nieakceptowanej toksyczności leczenia, wycofania zgody lub zgonu. Kontynuacja leczenia po progresji była dopuszczalna za zgodą badacza.

Eskalacja dawki przebiegała zgodnie z kryteriami:

1. cykl 1 przebiegł bez DLTs
2. DLTs u danego pacjenta wystąpiły w stopniu nie wyższym niż stopień 2 w czasie poprzedniego cyklu
3. trzech pacjentów będących na kolejnym etapie eskalacji dawki zakończyło 1 cykl leczenia bez wystąpienia DLTs

**Populacja****Kryteria włączenia**

- chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną mutacją ALK lub ROS1
- co najmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1
- dostępna archiwalna próbka tkanki pobrana przed włączeniem (biopsja przy włączeniu do badania była opcjonalna)
- chorzy bez wcześniejszego leczenia lub po progresji choroby po co najmniej jednym wcześniejszym, leczeniu TKI
- wiek >18 rż.
- ECOG 0 lub 1
- prawidłowa funkcja narządów
- parametry w badaniach laboratoryjnych:
  - liczba neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## Shaw 2017 (NCT01970865) – opis fazy I badania o numerze NCT01970865

- liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
- stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl
- aktywność izoformy trzustkowej amylazy w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN
- aktywność lipazy w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN
- stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN lub eGFR  $\geq 60$  ml/min
- stężenie bilirubiny w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN
- aktywność ALT, AST, ALP  $\leq 2,5 \times$  GGN ( $\leq 5 \times$  GGN w przypadku przerzutów w wątrobie)
- włączano chorych z bezobjawowymi leczonymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN
- włączano chorych z bezobjawowym, radiologicznie podejrzanym zajęciem nowotworowym opon mózgowych
- jakiegokolwiek ostre AEs poprzednich terapii musiały powrócić do nasilenia wyjściowego lub do stopnia  $\leq 1$  wg CTCAE, z wyłączeniem AEs które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta
- świadoma zgoda na udział w badaniu
- zdolność do przestrzegania protokołu badania
- konieczność stosowania co najmniej dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały czas trwania badania i do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (w przypadku możliwości wystąpienia zapłodnienia)

## Kryteria wykluczenia

- ucisk na rdzeń kręgowy, za wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu i stabilizacją lub ustąpieniem objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed włączeniem
- duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas wymagany do dostatecznego zagojenia się rany
- wcześniejsza radioterapia, za wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu ( $\leq 10$  frakcji, co najmniej 48 godz. przed włączeniem)
- systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5 czasów półtrwania leku przed włączeniem
- wcześniejsze stosowanie immunoterapii (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4)
- wcześniejsza chemioterapia wymagająca leczenia ratunkowego komórkami macierzystymi
- wcześniejsze naświetlanie  $>25\%$  szpiku kostnego
- aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV)
- klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa – aktywna lub w okresie  $<3$  mies. przed włączeniem
- istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy
- wywiad w kierunku zaawansowanej, rozsianej, obustronnej lub w stopniu 3-4 śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego włóknienia płuc
- poważne ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne
- aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyłączeniem: NDRP, nieczerniakowych nowotworów skóry, raka szyjki macicy in situ, brodawkowatego raka tarczycy, przewodowego raka piersi in situ, zlokalizowanego lub uznanego za wyleczonego raka stercza
- aktywna choroba zapalna układu pokarmowego
- przewlekła biegunka
- objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego
- resekcja żołądka lub opaskowanie (z ang. *lap band*)
- nieprawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory

Charakterystyka populacji<sup>A</sup>

mediana wieku (IQR) [lata]	średnia wieku (SD) [lata]	liczba mężczyzn	liczba osób rasy białej	obecność przerzutów w mózgu
50 (43-58)	52 (13)	22 (41%)	42 (78%)	39 (72%)
podtyp histologiczny		podtyp molekularny		
gruczolakorak	inny	ALK-dodatni	ROS1-dodatni	niepotwierdzony
51 (94%)	3 (6%)	41 (76%)	12 (22%)	1 (2%)
ECOG		wcześniejsze serie leczenia ALK lub ROS1 TKI		

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Shaw 2017 (NCT01970865) – opis fazy I badania o numerze NCT01970865**

	0	1	>1	brak	1	>1
	20 (38%)	31 (58%)	2 (4%)	6 (11%)	20 (37%)	28 (52%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	badanie jednoramienne					
<b>Przeptyw chorych</b>	skryning	osoby wykluczone z badania		analiza skuteczności	analiza bezpieczeństwa	
n (%)	55	2 (4%) <sup>*</sup>		53 (96%) <sup>*</sup>	54 (98%) <sup>*</sup>	

\*jeden pacjent został wykluczony z analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie przyjął co najmniej jednej dawki leku, jeden pacjent został wykluczony z analizy skuteczności z powodu niepotwierdzonej mutacji ALK/ROS1;

<sup>\*</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Wyniki****Analiza skuteczności, N = 53**

- Odpowiedź na leczenie w grupie chorych ALK-dodatnich, n = 41:
  - CR grupie ALK-dodatnich chorych: n = 3/41 (7%)
  - PR grupie ALK-dodatnich chorych: n = 16/41 (39%)
  - SD w grupie ALK-dodatnich chorych: n = 8/41 (20%)
  - obiektywna odpowiedź w grupie ALK-dodatnich chorych: n = 19/41 (46%, 95% CI: 31; 63)
    - n = 8/14 (57%, 95% CI: 29; 82) wśród chorych uprzednio otrzymujących jedno leczenie anty-ALK
    - n = 11/26 (42%, 95% CI: 23; 63) wśród chorych uprzednio otrzymujących więcej niż jedno leczenie anty-ALK
  - PD w grupie ALK-dodatnich chorych: n = 11/41 (27%)
  - mediana czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie: 1,3 mies. (zakres: 1,2 – 5,6)
  - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie: 12,4 mies. (95% CI: 6,5; NR)
- Odpowiedź na leczenie w grupie chorych ROS1-dodatnich, n = 12:
  - PR: n = 6/12 (50%)
  - SD: n = 2/12 (17%)
  - mediana czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie: 1,4 mies. (zakres: 1,2 – 2,7)
  - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie: 12 mies. (95% CI: 5,7; NR)
  - PD: n = 3/12 (25%)
  - obiektywna odpowiedź: n = 6/12 (50%, 95% CI: 21; 79)
- Odpowiedź na leczenie zmian wewnątrzczaszkowych, n = 24:
  - CR: 7/24 (29%)
  - PR: 4/24 (17%)
  - obiektywna odpowiedź na leczenie: 11/24 (46%, 95% CI: 26; 67)
  - obiektywna odpowiedź na leczenie zmian wewnątrzczaszkowych w grupie ALK-dodatniej: 8/19 (42%, 95% CI: 20; 67)
  - obiektywna odpowiedź na leczenie zmian wewnątrzczaszkowych w grupie ROS1-dodatniej: 3/5 (60%)

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Shaw 2017 (NCT01970865) – opis fazy I badania o numerze NCT01970865**

- Szacowane PFS: mediana: 9,6 mies. (95% CI: 3,9; 13,5)
- PFS w grupie ALK-dodatniej (n = 41): mediana: 9,6 mies. (95% CI: 3,5; 16,6)
  - PFS w grupie chorych ALK-dodatniej uprzednio otrzymujących jedno leczenie anti-ALK (n = 14): mediana: 13,5 mies. (95% CI: 1,6; NR)
  - PFS w grupie chorych ALK-dodatniej uprzednio otrzymujących więcej niż jedno leczenie anti-ALK (n = 26): mediana: 9,2 mies. (95% CI: 1,5; NR)
- PFS w grupie ROS1-dodatniej (n = 12): mediana: 7 mies. (95% CI: 1,4; 13,9)

**Analiza bezpieczeństwa, n = 54**

- DLTs w 1 cyklu: n = 1 (2%), u pacjenta z przerzutami do mózgu stosującego lorlatynib w dawce 200 mg wystąpiło spowolnienie mowy, spowolnienie myślenia, trudności w znajdowaniu słów, które ustąpiły w ciągu 48 godz. od przerwania leczenia lorlatynibem
- po eskalacjach dawki nie zaobserwowano innych DLTs
- nie odnotowano przypadków śródmiąższowej choroby płuc

AEs, N = 54	wszystkich stopni, n (%)	stopnia 1-2, n (%)	stopnia 3, n (%)
hipercholesterolemia <sup>^</sup>	14 (82)	12 (71)	1 (6)
hipertriglicydemia	9 (53)	7 (41)	2 (12)
obrzęki obwodowe	9 (53)	9 (53)	0
wpływ na zdolności kognitywne	4 (24)	3 (18)	1 (6)
neuropatia obwodowa	4 (24)	4 (24)	0
podwyższona aktywność amylazy	4 (24)	4 (24)	0
wpływ na mowę	3 (18)	3 (18)	0
niedokrwistość	3 (18)	3 (18)	0
podwyższona aktywność lipazy	3 (18)	2 (12)	1 (6)
wzrost masy ciała	3 (18)	2 (12)	1 (6)
wpływ na nastrój	2 (12)	2 (12)	0
wzrost aktywności ALT	2 (12)	2 (12)	0
ból stawów	2 (12)	2 (12)	0
wzrost aktywności AST	2 (12)	2 (12)	0
hiperlipidemia	2 (12)	2 (12)	0
trombocytopenia	2 (12)	2 (12)	0
szumy uszne	2 (12)	2 (12)	0

\*odnotowano 25/55 (45,5%) zgonów, 23 (42%) z powodu progresji choroby podstawowej, 1 (2%) z powodu nadciśnienia/otyłości olbrzymiej/cukrzycy oraz 1 (2%) z nieznanego przyczyny

<sup>^</sup>u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie hipercholesterolemii 4 stopnia ciężkości

**Uwagi****Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Shaw 2017 (NCT01970865) – opis fazy I badania o numerze NCT01970865**

- 18/54 (33%) chorych wymagało czasowego wstrzymania lorlatynibu z powodu AEs związanych z leczeniem, a 13/54 (24%) chorych wymagało przynajmniej jednej redukcji dawki leku z powodu AEs związanych z leczeniem
- w kohorcie stosującej
- mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,3 mies. (zakres: 6,8 – NR) w grupie ALK-dodatniej i 16,6 mies. (95% CI: 2,7; 23,3) w grupie ROS1-dodatniej
- włączono także publikację *Bauer 2019* ze zbiorczymi danymi na temat bezpieczeństwa z obu faz (I oraz II) próby o numerze NCT01970865

**Tabela 79. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Lee 2019.**

Lee 2019						
Metodyka						
Rodzaj badania	badanie retrospektywne, jednoramienne					
Zaślepienie	brak zaślepienia ( <i>open label</i> )					
Skala NICE	3/8	Klasyfikacja AOTMIT			IID	
Liczba ośrodków	1 ośrodek w jednym kraju (Samsung Medical Center)			Sponsor	grant numer <i>HI16C1984</i> , Ministerstwo zdrowia republiki Korei	
Okres obserwacji	włączano pacjentów w okresie od listopada 2016 roku do lipca 2018 roku data odcięcia danych: 2 wrzesień 2018 nie przedstawiono mediany czasu obserwacji:					
Oszacowanie wielkości próby	brak oszacowania wielkości próby, badanie retrospektywne. Dane opisowe przedstawiono za pomocą median i proporcji. w analizie statystycznej wykorzystano IBM SPSS Statistics 24					
Analiza statystyczna	PFS i OS wyznaczono przy zastosowaniu metody Kaplan-Meier					
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg 1.1</li> <li>• przeżycia wolne od progresji (PFS)</li> <li>• przeżycia całkowite (OS)</li> <li>• czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>duration of response</i>, DOR)</li> <li>• odpowiedź na leczenie mierzalnych zmian wewnątrzczaszkowych</li> <li>• czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie</li> </ul>					
Interwencja i komparatory						
Interwencja: lorlatynib w dawce 100 mg 1 raz dziennie w 21-dniowych cyklach.						
Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody						
Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy z zaawansowanym NDRP z obecną rearanżacją ALK lub ROS1</li> <li>▪ odstąpiono od konieczności wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu</li> <li>▪ nie podano innych kryteriów włączenia</li> </ul>					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie podano kryteriów wykluczenia</li> </ul>					
Charakterystyka	mediana wieku	liczba mężczyzn	ECOG = 1	ECOG = 2	obecność prze-	wcześniejsza radioterapia

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## Lee 2019

populacji <sup>^</sup>	(zakres) [lata]		rzutów w mózgu		mózgowia	
	55 (36 – 76)	4 (33%)	10 (83%)	2 (17%)	9 (75%) <sup>^^</sup>	5 (42%)
	liczba obecnych/byłych palaczy	liczba osób nigdy niepalących	rak gruczolowy	rak płaskonabłonkowy	NDRP ALK-dodatni	NDRP ROS1-dodatni
	8 (67%) <sup>^</sup>	4 (33%)	11 (92%)	1 (8%)	10 (83%)	2 (17%)
<b>wcześniejsze serie leczenia ALK lub ROS1 TKI</b>						
	kryzotynib w 1 linii	cerytynib w 2-linii	alektynib w 2-linii	brygatynib w 2-linii		
	12 (100%)	7 (58%)	2 (17%)	1 (8%)		
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>						
badanie jednoramienne						
<b>Przeptyw chorych</b>	skryning	osoby wykluczone z badania		analiza skuteczności	analiza bezpieczeństwa	
n (%)	12	1 (8%)		11 (92%)*	12 (100%)	

\*jeden pacjent został wykluczony z analizy skuteczności z powodu wystąpienia przed włączeniem lorlatynibu rozległego zapalenia płuc prowadzącego do zgonu w 5 dniu leczenia lorlatynibem;

<sup>^</sup>nieścisłość danych w tabeli i w tekście publikacji, zaprezentowane dane z tabeli prezentującej charakterystykę populacji (w tekście akapitu zawarto informację, że 67% włączonych chorych nigdy nie paliło tytoniu)

<sup>^^</sup>nieścisłość danych w tabeli i w tekście publikacji, zaprezentowane dane z tabeli prezentującej charakterystykę populacji (w tekście akapitu zawarto informację, że 8 chorych (67%) miało obecne przerzuty w mózgu przy włączeniu)

## Wyniki

**Analiza skuteczności, N = 11**

- PFS: mediana = 6,5 mies. (zakres: 1 – 16,5)
- OS: mediana nie została osiągnięta
- mediana czasu do pierwszej odpowiedzi: 1,6 mies. (zakres: 1,3 – 2,1)
- mediana czasu trwania odpowiedzi: 5 mies. (zakres: 1,0 – 15,1)
- u n = 4/7 (57%) chorych z odpowiedzią na leczenie utrzymywała się ona w momencie odcięcia danych (2 wrzesień 2018)
- Odpowiedź na leczenie w grupie chorych ALK-dodatnich, n = 9:
  - PR: n = 6/9 (67%)
  - SD: n = 2/9 (22%)
  - ORR: n = 6/9 (67%)
  - jeden chory (n = 1, 11%) doświadczył początkowej progresji, mimo to kontynuował przyjmowanie lorlatynib pod kontrolą lekarza utrzymując SD przez 6 mies.
- Odpowiedź na leczenie w grupie chorych ROS1-dodatnich, n = 2:
  - PR: n = 1/2 (50%)
  - SD: n = 1/2 (50%)
  - ORR: n = 1/2 (50%)
- Odpowiedź na leczenie mierzalnych zmian wewnętrzzaskowych (6 chorych miało zmiany niemierzalne), n = 3
  - CR: n = 1/3 (33%)
  - PR: n = 2/3 (66%)
  - ORR: n = 3/3 (100%)

**Analiza bezpieczeństwa, n = 12**

- hipercholesterolemia, n = 10 (83%)
- hiperglikemia, n = 1 (8%)

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Lee 2019**

- obrzęki obwodowe, n = 3 (25%)
- hiperurykemia, n = 1 (8%)
- jadłowstręt (anoreksja), n = 1 (8%)
- wszystkie AEs odnotowano w 1 stopniu ciężkości, za wyjątkiem 7 przypadków hipercholesterolemii w 2 stopniu ciężkości
- nie odnotowano przypadków zakończenia lub czasowego przerwania leczenia z powodu AEs

**Uwagi**

- wynik ALK-dodatni był potwierdzony u 7 chorych metodą immunochemiczną, a u 3 chorych zarówno metodą immunochemiczną jak i metodą FISH, wyniki ROS1-dodatni był potwierdzony u 2 chorych za pomocą metody FISH
- wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie kryzotynibem, mediana = 17,3 mies. (zakres: 2,3 – 51,1), ORR = 100%
- 10 pacjentów ALK-dodatnich otrzymywało wcześniej leczenie 2-linii, mediana 9,6 mies. (zakres: 2,4 – 21,5), ORR = 70%
- mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,8 mies. (1,3 – 16,5)
- nie podano precyzyjnych definicji punktów końcowych
- nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania

Tabela 80. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Okauchi 2020*.**Okauchi 2020****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie obserwacyjne		
<b>Zaślepienie</b>	nie dotyczy		
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	16 (Japonia)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Okres obserwacji</b>	uwzględniono pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani od kwietnia 2008 r. do marca 2019 r.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	brak oszacowania wielkości próby, badanie retrospektywne		
<b>Analiza statystyczna</b>	różnice istotne statystycznie uznawano przy $p < 0,05$		
<b>Punkty końcowe</b>	brak		

**Interwencja i komparatory**

W publikacji opisano pacjentów leczonych ALK TKI, wśród których jedynie 5 (3,9%) chorych otrzymywało lorlatynib; dawki nie przedstawiono

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy z zaawansowanym NDRP z obecną rearanżacją ALK, zdiagnozowani w latach 2008-2019</li> <li>▪ pacjenci, którzy rozpoczęli terapię przed zatwierdzeniem kryzotynibu w Japonii w maju 2012 r., u których zdiagnozowano NDRP w wymienionym wyżej okresie</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie podano kryteriów wykluczenia</li> </ul>			
<b>Charakterystyka</b>	mediana wieku	liczba mężczyzn, n (%)	liczba pacjentów otrzy-	Status palenia, n (%)

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



<i>Okauchi 2020</i>				
populacji <sup>^^</sup>	(zakres) [lata]	mujących lorlatynib, n (%)		
	63 (26-84)	45 (34,9%)	5 (3,9%)	nigdy: 80 (62,0%) byli i obecni palacze: 46 (35,7%) nieznany: 3 (2,3%)
Wyjściowe różnice między grupami		badanie jednoramienne		
Przeptyw chorych <sup>^</sup>	chorzy z zaawansowanym NDRP z obecną rearanżacją ALK	terapia ALK-TKI I	terapia lorlatynibem	
n (%)	129 (100%)	103 (79,8%)	5 (3,9%)	
Wyniki				

**Analiza skuteczności**

Nie przedstawiono analizy skuteczności dla pacjentów otrzymujących lorlatynib.

**Analiza bezpieczeństwa, n =5**

AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia, n (%):

Obrzęk: 1 (20%)

AEs związane ze sprawnością umysłową: 1 (20%)

Hiperlipidemia: 1 (20%)

AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%):

AEs związane ze sprawnością umysłową: 1 (20%)

Hiperlipidemia: 1 (20%)

**Uwagi**

- do badania włączono 129 chorych, w tym 5 (3,9%) pacjentów leczonych lorlatynibem

<sup>^</sup> przedstawiono podstawowe dane dla całej populacji chorych ujętych w badaniu; autorzy nie przedstawili danych w podgrupie pacjentów przyjmujących lorlatynib.

Tabela 81. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Zhu 2020*.

<i>Zhu 2020</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	nie dotyczy		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVC
Liczba ośrodków	8 (Hong Kong, Singapur, Korea Południowa, Tajwan, Tajlandia, USA)	Sponsor	Pfizer
Okres obserwacji	nie podano; data odcięcia danych: 30 czerwca 2019 r.		
Oszacowanie wielkości próby	brak oszacowania wielkości próby, badanie obserwacyjne; do badania włączano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku		
Analiza	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty typu „czas do zdarzenia” oszacowano przy użyciu metody Kaplan-Meiera</li> </ul>		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## Zhu 2020

**statystyczna**

- przedziały ufności (95% CI) obliczono za pomocą dokładnego testu opartego na rozkładzie dwumianowym lub metodą Greenwooda, odpowiednio dla wyników binarnych (np. odsetków) i wyników typu „czas do zdarzenia”

**Punkty końcowe**

- czas trwania leczenia (DOT, ang. *duration of treatment*)
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*)
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*)
- odsetek chorych z kontrolą choroby (DCR, ang. *disease control rate*)

**Interwencja i komparatory**

Lorlatynib w początkowej dawce 100 mg dziennie

**Populacja**W przypadku pacjentów leczonych w ośrodkach w USA:

- wiek  $\geq$  18 lat
- chorzy z zaawansowanym NDRP z obecną rearanżacją ALK lub ROS1 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wszystkimi lokalnie zatwierdzonymi TKI ALK/ROS1 (progresja choroby lub nietolerancja leku); wyjątek stanowili pacjenci, z udokumentowaną mutacją oporności (na przykład ALK G1202R)
- leczenie lorlatynibem w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych (chorzy byli rekrutowani do badania przez ośrodkową komisję rewizyjną zgodnie z zatwierdzonym wcześniej protokołem rozszerzonego dostępu [NCT03178071])
- udokumentowane co najmniej jedno niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii lub immunoterapii (w indywidualnych przypadkach kryterium mogło zostać zniesione)
- histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie diagnozy<sup>^</sup>
- prawidłów czynności szpiku kostnego, wątroby, nerek i trzustki<sup>^</sup>
- ujemny wynik testu ciężowego podczas skryningu<sup>^</sup>

W przypadku pacjentów leczonych w ośrodkach w Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii:

- oporny na leczenie TKI NDRP z obecną rearanżacją genu *ALK* lub *ROS1*
- progresja choroby podczas stosowania wszystkich lojalnie zatwierdzonych TKI
- leczenie lorlatynibem w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych (pacjenci byli rekrutowani do w konkretnym regionie do wczesnych programów dostępu przez lekarzy ich prowadzących)

**Kryteria włączenia****Kryteria wykluczenia**W przypadku pacjentów leczonych w ośrodkach w USA<sup>^^</sup>:

- uczestnictwo w jakiegokolwiek trwającej próbie klinicznej leku w fazie badań
- wcześniejsza operacja, chemioterapia, radioterapia lub inna terapia przeciwnowotworowa
- historia śródmiąższowego zwłóknienia lub śródmiąższowej choroby płuc
- istotnie klinicznie choroby sercowo-naczyniowe: udar/udar naczyniowy mózgu, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (o ile nie ma stymulacji) lub dowolny blok przedsionkowo-komorowy o PR > 200 ms
- trwające zaburzenia rytmu serca, niekontrolowane migotanie przedsionków, bradykardia, EKG z QTc > 470 ms lub wrodzony zespół długiego QT
- predyspozycje do rozwoju ostrego zapalenia trzustki lub stwierdzenie jego obecności w wywiadzie
- stosowanie zabronionych leków

W przypadku pacjentów leczonych w ośrodkach w Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii nie podano kryteriów wykluczenia

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## Zhu 2020

Charakterystyka populacji	mediana wieku (zakres) [lata]	liczba mężczyzn, n (%)	rasa, n (%)	palenie w wywiadzie, n (%)	Podtyp histologiczny, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu w momencie rozpoczęcia leczenia lorlatynibem, n (%)
	53 (13-73)	33 (43%)	Azjatycka: 60 (79%) Biała: 13 (17%) Hiszpańska: 0 (0%) Afroamerykanie: 2 (3%) Środkowy Wschód: 1 (1%)	nigdy: 58 (76%) <10 paczkołat: 14 (18%) ≥ 10 paczkołat: 4 (5%) bd.: 0 (0%)	gruczolakorak: 72 (95%) rak kolczysto-komórkowy: 1 (1%) nieokreślony: 3 (4%)	I: 0 (0%) II: 4 (5%) III: 14 (18%) IV: 58 (76%)	obecne: 64 (84%) nieobecne: 12 (16%) nieoceniono: 0 (0%)

## Wyjściowe różnice między grupami

badanie jednoramiennie

Przeptyw chorych nie przedstawiono danych dotyczących przepływu pacjentów

## Wyniki

**Analiza skuteczności:**Odsetek ORR [%]:

- ogółem: 33 (95% CI: 22; 46); n = 64, w tym CR = 2, PR = 19, SD = 30, PD = 13
- pozaczaszkowa (*extracranial*): 22 (95% CI: 12; 35); n = 59, w tym: CR = 2, PR = 11, SD = 37, PD = 9
- wewnątrzczaszkowa (*intracranial*): 35 (95% CI: 22; 49); n = 52, w tym: CR = 6, PR = 12, SD = 27, PD = 7
- stosowanie uprzednio 1 terapii ALK TKI: 22 (95% CI: 3; 60); n = 9, w tym: CR = 1, PR = 1, SD = 7, PD = 0
- stosowanie uprzednio tylko 1 terapii ALK TKI II generacji: 13 (95% CI: 0; 53); n = 8, w tym: CR = 0, PR = 1, SD = 7, PD = 0
- stosowanie uprzednio 2 terapii ALK TKI: 42 (95% CI: 26; 59); n = 38, w tym: CR = 1, PR = 15, SD = 15, PD = 7
- stosowanie uprzednio ≥ 2 terapii ALK TKI: 35 (95% CI: 22; 49); n = 55, w tym: CR = 1, PR = 18, SD = 23, PD = 13
- stosowanie uprzednio ≥ 3 terapii ALK TKI: 18 (95% CI: 4; 43); n = 17, w tym: CR = 0, PR = 3, SD = 8, PD = 6

Odsetek DCR [%]:

- ogółem (n = 76): 80 (95% CI: 68; 89)
- pozaczaszkowa (*extracranial*): 85 (95% CI: 73; 93)
- wewnątrzczaszkowa (*intracranial*): 87 (95% CI: 74; 94)
- stosowanie uprzednio 1 terapii ALK TKI (n = 10): 100 (95% CI: 66; 100)
- stosowanie uprzednio tylko 1 terapii ALK TKI II generacji (n = 9): 100 (95% CI: 63; 100)
- stosowanie uprzednio 2 terapii ALK TKI (n = 45): 82 (95% CI: 66; 92)
- stosowanie uprzednio ≥ 2 terapii ALK TKI (n = 66): 76 (95% CI: 63; 87)
- stosowanie uprzednio ≥ 3 terapii ALK TKI (n = 21): 65 (95% CI: 38; 86)

Mediana DOT [miesiące]:

- ogółem: 5,6 (zakres: 0-24,7)

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Zhu 2020**

- stosowanie uprzednio 1 terapii TKI: 8,5 (zakres: 0,1-13,4)
- stosowanie uprzednio tylko 1 terapii TKI II generacji: 9,3 (zakres: 0,1-13,4)
- stosowanie uprzednio 2 terapii TKI: 5,4 (zakres: 0-24,7)
- stosowanie uprzednio  $\geq 2$  terapii TKI: 5,4 (zakres: 0-24,7)
- stosowanie uprzednio  $\geq 3$  terapii TKI: 4,8 (zakres: 0,2-14,2)

Mediana PFS [miesiące]:

- ogółem: 9,3 (95% CI: 6,5; NO)
- stosowanie uprzednio 1 terapii ALK TKI: 9,3 (95% CI: 9,2; NO)
- stosowanie uprzednio tylko 1 terapii ALK TKI II generacji: 9,2 (95% CI: 3,3; NO)
- stosowanie uprzednio 2 terapii ALK TKI: NO (95% CI: 4,5; NO)
- stosowanie uprzednio  $\geq 2$  terapii ALK TKI: 11,2 (95% CI: 4,5; NO)
- stosowanie uprzednio  $\geq 3$  terapii ALK TKI: 6,5 (95% CI: 3,5; 11,6)

6-miesięczne PFS [%]:

- ogółem: 65,3 (95% CI: 51,5; 76,0)
- stosowanie uprzednio 1 terapii ALK TKI: 70,7 (95% CI: 33,7; 89,5)
- stosowanie uprzednio tylko 1 terapii ALK TKI II generacji: 45,0 (95% CI: 10,8; 75,1)
- stosowanie uprzednio 2 terapii ALK TKI: 66,7 (95% CI: 48,4; 79,8)
- stosowanie uprzednio  $\geq 2$  terapii ALK TKI: 63,4 (95% CI: 48,4; 75,2)
- stosowanie uprzednio  $\geq 3$  terapii ALK TKI: 46,1 (95% CI: 19,2; 69,5)

12-miesięczne PFS [%]:

- ogółem: 40,8 (95% CI: 24,7; 56,3)
- stosowanie uprzednio 1 terapii ALK TKI: NO (95% CI: NO; NO)
- stosowanie uprzednio tylko 1 terapii ALK TKI II generacji: NO (95% CI: NO; NO)
- stosowanie uprzednio 2 terapii ALK TKI: 54,2 (95% CI: 31,9; 72,0)
- stosowanie uprzednio  $\geq 2$  terapii ALK TKI: 42,3 (95% CI: 25,2; 58,4)
- stosowanie uprzednio  $\geq 3$  terapii ALK TKI: 18,4 (95% CI: 3,1; 44,0)

1-roczone OS [%]:

- ogółem: 100 (95% CI: 100; 100)

2-letnie OS [%]:

- ogółem: 95,8 (95% CI: 87,6; 98,6)

3-letnie OS [%]:

- ogółem: 89,8 (95% CI: 79,9; 95,0)

5-letnie OS [%]:

- ogółem: 79,4 (95% CI: 65,9; 88,1)
- stosowanie uprzednio 1 terapii ALK TKI: 81,8 (95% CI: 44,7; 98,1)
- stosowanie uprzednio tylko 1 terapii ALK TKI II: 85,7 (95% CI: 33,4; 97,9)
- stosowanie uprzednio 2 terapii ALK TKI: 85,7 (95% CI: 68,8; 93,9)
- stosowanie uprzednio  $\geq 2$  terapii ALK TKI: 77,9 (95% CI: 62,7; 87,5)
- stosowanie uprzednio  $\geq 3$  terapii ALK TKI: 72,5 (95% CI: 45,5; 87,7)

10-letnie OS [%]:

- ogółem: 72,6 (95% CI: 56,3; 83,6)

**Analiza bezpieczeństwa: (AEs podane osobno dla podgrupy z rearanżacją genu ALK)****Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Zhu 2020**

- czasowe wstrzymanie leczenia, n = 12 (15,8%\*)
- zmniejszenie dawki leku, n = 13 (17,1%\*)
- czasowe wstrzymanie leczenia oraz zmniejszenie dawki leku, n = 6 (7,9%\*)
- zgony związane z leczeniem, n = 0 (0,0%\*)

**Uwagi**

- w publikacji przedstawiono wyniki oceny lorlatynibu w ramach programów wczesnego lub rozszerzonego dostępu w ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Hong Kongu, Singapurze, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii u opornych na leczenie TKI chorych z NDRP z obecną rearanżacją genu ALK lub ROS1; na potrzeby niniejszego raportu powyżej przedstawiono wyniki tylko dla pacjentów z rearanżacją genu ALK

<sup>^</sup> na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono szersze informacje na temat kryteriów włączenia i wykluczenia chorych z USA;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 15.11.2 Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim lorlatynibu i alektynibu (analiza MAIC)

Tabela 82. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ou 2016*.

<i>Ou 2016</i> (publikacje: <i>Ou 2016</i> ), NCT01801111			
Metodyka			
Rodzaj badania	Jednoramiennie, prospektywne badanie II fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	56 ośrodków w 16 krajach	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji dla wszystkich pacjentów wynosiła 30 tygodni (zakres: 2-53) w momencie odcięcia danych dla głównej analizy, oraz 47 tygodni (zakres: 2-73) w momencie odcięcia danych dla ostatniej analizy skuteczności		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że należy uwzględnić 130 chorych (w tym maksymalnie 45 nie otrzymujących wcześniej chemioterapii), by z mocą statystyczną 93% (dla testu dokładnego pojedynczej proporcji) wykryć zmianę o 15 punktów procentowych w odsetku obiektywnych odpowiedzi (zmiana z 35% do 50%), przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ .		
Analiza statystyczna	Analizę wykonano przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ ; zastosowano testowanie hierarchiczne: najpierw szacowano efekt w całej analizowanej grupie, a w przypadku istotnego wyniku – w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię.		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

*Ou 2016* (publikacje: *Ou 2016*), NCT01801111

<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), wykonana przez niezależną komisję</li> </ul>
	<b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• Farmakokinetyka</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>

#### Interwencja i komparatory

Wszyscy pacjenci otrzymywali alektynib w dawce 600 mg 2×dziennie, w ciągu 30 minut po posiłku. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności, lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu.

#### Populacja

<b>Główne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany, nawracający lub przerzutowy (stadium IIB lub IV) NDRP z rearanzacją genu ALK</li> <li>▪ Progresja choroby w trakcie terapii kryzotynibem</li> <li>▪ Choroba mierzalna wg RECIST 1.1.</li> <li>▪ Stopień sprawności ECOG: 0-2</li> <li>▪ Wiek 18 lat lub więcej</li> <li>▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych</li> <li>▪ Włączano chorych z przerzutami do mózgu, jeśli były one bezobjawowe lub objawowe, ale ustabilizowane (brak zmian w ciągu przynajmniej 2 tygodni poprzedzających badanie)</li> </ul>
<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stosowanie innych, dodatkowych inhibitorów ALK razem z kryzotynibem</li> <li>▪ Chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie (w przypadku leczenia kryzotynibem lub innym innym inhibitorem kinazy tyrozynowej, obowiązywał przynajmniej 1-tygodniowy okres wymywania)</li> <li>▪ Inny nowotwór w ciągu uprzednich 3 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, wczesnego raka przewodu pokarmowego leczonego przy pomocy resekcji endoskopowej, raka szyjki macicy in situ oraz jakiegokolwiek wyleczonego nowotworu, w przypadku którego uznano że nie powinien mieć wpływu na obecnie oceniane PFS oraz OS)</li> <li>▪ Schorzenia współistniejące mogące ograniczać możliwość udziału pacjenta w badaniu, lub zaburzać uzyskane wyniki</li> </ul>

Charakterystyka populacji (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do OUN, n (%)
Alektynib (N = 138)	52,0 (22-79)	61 (44%)	0: 44 (32%) 1: 81 (59%) 2: 13 (9%)	bd.	84 (61,0%)

Przebieg chorych	Randomizacja	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej
alektynib	-	138 (100%)	138 (100%)	bd.

#### Wyniki

##### Analiza skuteczności

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana 8,9 (95% CI: 5,6; 11,3) miesiąca, odsetek chorych z progresją lub zgonem: 80/138 (58%)

**OS:** w momencie odcięcia danych dla głównej analizy odnotowano 24/138 (17,4%) zgonów, natomiast półroczne przeżycie wyniosło 87% (95% CI: 81%; 92%)

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

*Ou 2016* (publikacje: *Ou 2016*), NCT01801111

#### Analiza bezpieczeństwa

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

#### Uwagi

- Badanie prowadzono od czerwca 2013 do kwietnia 2014
- Badanie było próbą II fazy prowadzoną globalnie, oznaczoną numerem NP28673

Tabela 83. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Shaw 2016*.

<i>Shaw 2016</i> (publikacje: <i>Shaw 2016</i> ), NCT01871805			
Metodyka			
Rodzaj badania	Jednoramienne, prospektywne badanie II fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	27 ośrodków w USA i Kanadzie	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Okres obserwacji	W momencie odcięcia danych dla głównej analizy (24 października 2014 roku) mediana obserwacji dla wszystkich uwzględnionych pacjentów wynosiła 4,8 (IQR: 3,3; 7,1) miesiąca, natomiast w uaktualnionej analizie (odcięcie danych 27 kwietnia 2015 roku), mediana okresu obserwacji wyniosła 9,9 (IQR: 6,2; 12,9) miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że należy uwzględnić 85 chorych, by z mocą statystyczną 80% wykryć zmianę o 15 punktów procentowych w odsetku obiektywnych odpowiedzi (zmiana z 35% do 50%), przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ .		
Analiza statystyczna	Analizę wykonano przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$		
Punkty końcowe	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), wykonana przez niezależną komisję</li> </ul>		
Punkty końcowe	<b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR w OUN</li> <li>• Kontrola choroby (obiektywna odpowiedź + choroba stabilna) w OUN</li> <li>• Progresja choroby w OUN</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• ORR w ocenie badaczy</li> <li>• Kontrola choroby</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> <li>• Jakość życia</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			

Wszyscy pacjenci otrzymywali alektynib w dawce 600 mg 2×dziennie, w 21-dniowych cyklach. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu. Dozwolono zmniejszenie dawki podawanego leku w pierwszym kroku do 450 mg 2×dziennie, następnie do 300 mg 2×dziennie

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Shaw 2016 (publikacje: Shaw 2016), NCT01871805**

Populacja					
<b>Główne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany, nawracający lub przerzutowy (stadium IIB lub IV) NDRP z rearanżacją genu ALK</li> <li>Progresja choroby w trakcie terapii kryzotynibem (przy zachowaniu 1-tygodniowego okresu wymywania tego leku)</li> <li>Choroba mierzalna wg RECIST 1.1.</li> <li>Stopień sprawności ECOG: 0-2</li> <li>Wiek 18 lat lub więcej</li> <li>Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych</li> <li>Włączano chorych z przerzutami do mózgu, jeśli były one bezobjawowe lub objawowe, ale ustabilizowane</li> </ul>				
<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie wcześniej innych niż kryzotynib inhibitorów ALK</li> <li>Chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub radioterapia w ciągu 2 tygodni poprzedzających badanie</li> <li>Zawał mięśnia sercowego, choroba zastoinowa serca, arytmia lub niestabilna dławica piersiowa w wywiadzie</li> <li>Schorzenia współistniejące mogące ograniczać możliwość udziału pacjenta w badaniu, lub zaburzać uzyskane wyniki</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji (ITT)</b>	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do OUN, n (%)
Alektynib (N = 87)	54 (29-79)	39 (45%)	0: 30 (35%) 1: 48 (55%) 2: 9 (10%)	IIB: 1 (1%) IV: 86 (99%)	52 (60%)
<b>Przeływ chorych</b>	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej	
alektynib	125	87 (69,6%)	87 (69,6%)	bd.	

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana 8,1 (95% CI: 6,2; 12,6)

**OS:** w momencie odcięcia danych dla uaktualnionej analizy, odnotowano 24/87 (27,6%) zgonów; 12-miesięczne przeżycie wyniosło 71% 995% CI: 61%; 81%)

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

**Uwagi**

- Badanie było bliźniaczą próbą II fazy do badania NP28673 (opisanego w *Ou 2016*), prowadzoną w Ameryce Północnej (USA oraz Kanada), oznaczoną numerem NP28761

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



### 15.11.3 Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim lorlatynibu i cerytynibu (analiza MAIC)

Tabela 84. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASCEND-1.

ASCEND-1 (publikacje: Kim 2016), NCT01283516			
Metodyka			
Rodzaj badania	Jednoramienne, prospektywne badanie I fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	20 ośrodków w 11 krajach	Sponsor	Novartis
Okres obserwacji	W momencie odcięcia danych 14 kwietnia 2014 roku, mediana okresu obserwacji wynosiła 11,1 (IQR: 6,7; 15,2) miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Dla drugiej fazy badania (leczenie wybraną dawką) zaplanowano uwzględnienie 310 pacjentów, przynajmniej 25 i maksymalnie 100 w każdej z ocenianych grup, w tym chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami ALK, co powinno zapewnić odpowiednią moc do wykazania antynowotworowej aktywności cerytynibu		
Analiza statystyczna	Analizę wykonano przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ . Punkty końcowe typu czas do zdarzenia (w tym OS i PFS) szacowano przy użyciu metody Kaplan-Meiera.		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Określenie maksymalnej tolerowanej dawki leku</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
Cerytynib podawany doustnie, w zalecanej dawce 750 mg/dzień na czczo, w ciągłych, 21-dniowych cyklach leczenia. Leczenie prowadzono do progresji choroby, wystąpienia nietolerowalnej toksyczności, lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu			
Populacja			
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaawansowany lub przerzutowy NDRP z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ Progresja choroby w trakcie wcześniejszej standardowej terapii (w tym chemioterapii lub terapii inhibitorami ALK), lub brak możliwości leczenia standardową terapią</li> <li>▪ Choroba mierzalna wg RECIST 1.0.</li> <li>▪ Stopień sprawności ECOG: 0-2</li> <li>▪ Wiek 18 lat lub więcej</li> <li>▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych</li> <li>▪ Włączano chorych z przerzutami do mózgu, jeśli były one bezobjawowe lub objawowe, ale ustabilizowane (brak zmian w ciągu przynajmniej 4 tygodni poprzedzających badanie)</li> </ul>		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## ASCEND-1 (publikacje: Kim 2016), NCT01283516

<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	▪	Chemioterapia, terapia biologiczna, lub leczenie eksperymentalne w ciągu 1-4 tygodni (zależnie od czasu półtrwania danego leku) poprzedzających badanie
	▪	Niewyleczone zdarzenia niepożądane związane z uprzednio prowadzoną terapią (nudności, wymioty, biegunka)
	▪	Upośledzona czynność układu pokarmowego, trzustki, wątroby
	▪	Zakażenie wirusem HIV
	▪	Klinicznie istotne schorzenia serca
	▪	Inny nowotwór w ciągu uprzednich 3 lat (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, raka szyjki macicy <i>in situ</i> oraz jakiegokolwiek wyleczonego nowotworu bez nawrotu w ciągu 3 lat)

Charakterystyka populacji (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do OUN, n (%)
Cerytynib (N = 163)	52 (24-80)	75 (46%)	0: 38 (23%) 1: 104 (64%) 2: 20 (12%) ≥3: 1 (1%)	bd.	98 (60%)

Przeływ chorych	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej
Cerytynib	255	163 (63,9%)	163 (63,9%)	111 (68,1%)

## Wyniki

**Analiza skuteczności**

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana 6,9 (95% CI: 5,6; 8,7), 12-miesięcznie PFS: 27% (95% CI: 20%; 35%)

**OS:** mediana 16,7 (95% CI: 14,8; NO) miesięcy, w momencie przeprowadzenia analizy odnotowano 63 (39%) zgony; 12-miesięczne przeżycie wyniosło 67% (95% CI: 59%; 74%)

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

## Uwagi

- W badaniu oceniono chorych leczonych, jak również wcześniej nieleczonych inhibitorami ALK – w analizie MAIC wykorzystano dane dla 163 chorych otrzymujących wcześniej inhibitor ALK

Tabela 85. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASCEND-2.

## ASCEND-2 (publikacje: Crino 2016), NCT01685060

## Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	51 ośrodków	<b>Sponsor</b>	Novartis
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,3 (95% CI: 0,1; 18,9) miesięcy		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ASCEND-2 (publikacje: *Crino 2016*), NCT01685060

<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Oszacowano, że potrzeba 137 pacjentów, by z mocą 90% przetestować hipotezę zerową, że zaobserwowana częstość ORR 25% lub mniejsza będzie istotnie różnić się od ORR 38% lub większej, przy użyciu jednostronnego testu przy $p = 0,025$
<b>Analiza statystyczna</b>	Analizę wykonano przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ .

<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy</li> </ul>
	<b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena punktów związanych z odpowiedzią na leczenie w ocenie badaczy i niezależnej komisji</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> <li>• Jakość życia</li> </ul>

## Interwencja i komparatory

Cerytynib podawany doustnie, w zalecanej dawce 750 mg/dzień. Leczenie prowadzono do progresji choroby, wystąpienia nietolerowalnej toksyczności, lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu

## Populacja

<b>Główne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Potwierdzony, zaawansowany lub przerzutowy NDRP z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie <math>\geq 1</math> schematem chemioterapii opartym na platynie oraz kryzotynibem, przy czym kryzotynib musiał być ostatnim schematem przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem</li> <li>▪ Progresja choroby w trakcie leczenia kryzotynibem, lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki tego leku</li> <li>▪ Choroba mierzalna wg RECIST 1.1</li> <li>▪ Stopień sprawności ECOG: 0-2</li> <li>▪ Włączano chorych z przerzutami do mózgu, jeśli były one bezobjawowe lub objawowe, ale ustabilizowane (brak zmian w ciągu przynajmniej 2 tygodni poprzedzających badanie)</li> </ul>				
	<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie innymi inhibitorami ALK poza kryzotynibem</li> <li>▪ Radioterapia zmian w mózgu w ciągu 2 tygodni poprzedzających randomizację</li> <li>▪ Radioterapia klatki piersiowej w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie (lub brak ustąpienia toksycznych efektów radioterapii), lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni poprzedzających badania (w ciągu 2 tygodni w przypadku resekcji przerzutów do mózgu)</li> <li>▪ Przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych</li> <li>▪ Nadwrażliwość na cerytynib lub którykolwiek składnik podawanego preparatu</li> <li>▪ Klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca</li> <li>▪ Niewyleczone zdarzenia niepożądane związane z uprzednio prowadzoną terapią kryzotynibem</li> <li>▪ Inny nowotwór w ciągu uprzednich 3 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, lub kompletnie wyciętego raka <i>in situ</i> jakiegokolwiek typu)</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji (ITT)</b>		Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)
Cerytynib (N = 140)	51 (29-80)	70 (50%)	0: 42 (30%) 1: 78 (55,7%) 2: 20 (14,3%)	IV: 140 (100%)	100 (71,4%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej	
Cerytynib	bd.	140 (100%)	140 (100%)	89 (63,6%)	

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ASCEND-2 (publikacje: *Crino 2016*), NCT01685060

#### Wyniki

##### Analiza skuteczności

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** ocena badaczy: mediana 5,7 (95% CI: 5,4; 7,6) miesięcy, ocena niezależnej komisji: 7,2 (95% CI: 5,4; 9,0) miesięcy

**OS:** mediana 14,9 (95% CI: 13,5; NO) miesięcy, 12-miesięczne przeżycie wyniosło 63,8% (95% CI: 54,9%; 71,4%); w momencie odcięcia danych 72 (51,4%) pacjentów pozostawało przy życiu, natomiast dane dla 81 (57,9%) pacjentów były cenzorowane w momencie przeprowadzenia analizy OS

##### Analiza bezpieczeństwa

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

#### Uwagi

- W badaniu główna analiza została przeprowadzona z odcięciem danych 26 lutego 2014 roku. Wyniki opisane w publikacji *Crino 2016* i wykorzystane w analizie MAIC pochodziły z uaktualnionej analizy, przeprowadzonej z odcięciem danych 13 sierpnia 2014 roku.

Tabela 86. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASCEND-9.

ASCEND-9 (publikacje: *Hida 2018*), NCT02450903

#### Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	9 ośrodków w Japonii	<b>Sponsor</b>	Novartis
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,6 (95% CI: 4,8; 23,0) miesięcy		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Wielkość próby (N = 20) nie była ustalona na podstawie założeń dotyczących mocy statystycznej.		
<b>Analiza statystyczna</b>	Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę certynibu. Mediana długości odpowiedzi na leczenie, PFS i 12-miesięczny OS oraz ich 95-procentowe przedziały ufności były oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera.		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ASCEND-9 (publikacje: *Hida 2018*), NCT02450903

**Punkty końcowe**

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Częstość kontroli choroby w ocenie badacza
- Czas do odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza
- Długość odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza
- PFS
- OS
- Ogólny odsetek wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie
- Bezpieczeństwo

**Interwencja i komparatory**

Cerytynib podawany doustnie, w zalecanej dawce 750 mg/dzień, na czczo, w ciągłych 28-dniowych cyklach. Leczenie prowadzono do progresji choroby (dozwolona była kontynuacja terapii w przypadku dalszego uzyskiwania korzyści klinicznej w ocenie badacza – 3 pacjentów), wystąpienia nietolerowalnej toksyczności, ciąży, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu i/lub na zalecenie badacza. Dopuszczono zmniejszenie dawki o 150 mg/dzień w maksymalnie 3 krokach – po wykorzystaniu możliwości zmniejszenia dawki pacjent przerywał leczenie

**Populacja**

**Główne kryteria włączenia**

- Potwierdzony NDRP z rearanżacją genu *ALK* w stadium IIIB lub IV
- Wiek  $\geq 18$  lat
- Progresja choroby podczas wcześniejszej terapii alektynibem
- Co najmniej 1 zmiana mierzalna według kryteriów RECIST v1.1
- Wynik oceny stanu sprawności 0 lub 1 w skali WHO
- Dozwolone były bezobjawowe leczone lub nieleczone przerzuty do mózgu bez terapii glikokortykosteroidami w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania
- Dozwolona była maksymalnie 1 linia uprzedniej chemioterapii cytotoksycznej (tj. co najmniej 2 cykle dla schematów podawanych co 21 do 28 dni, poza przypadkami zakończenia terapii przez progresję choroby po 1 cyklu leczenia)
- Po zmianie protokołu dozwolona była wcześniejsza terapia kryzotynibem
- Ustąpienie objawów toksyczności związanej z poprzednim leczeniem stopnia  $\leq 1$  (dozwolona była obecność neuropatii obwodowej stopnia  $\leq 2$  lub łysienia, zmęczenia, zmian w obrębie paznokci lub skórnych dowolnego stopnia)

**Główne kryteria wykluczenia**

- Stwierdzona nadwrażliwość na jakikolwiek składnik pomocniczy preparatu cerytynibu
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych związane z nowotworem złośliwym, śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc (z ang. *pneumonitis*) w wywiadzie
- Radioterapia pól płucnych  $\leq 4$  tygodnie przed rozpoczęciem badanej terapii lub nieustąpienie toksyczności związanej z radioterapią
- Poważny zabieg operacyjny (z ang. *major surgery*) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badanej terapii lub nieustąpienie zdarzeń niepożądanych zabiegu
- Nowotwór złośliwy inny niż NDRP obecnie lub w wywiadzie zdiagnozowany i/lub wymagający terapii w ciągu 3 lat przed badaniem (poza rakiem podstawnokomórkowym skóry, rakiem kolczystokomórkowym skóry lub dowolnym rakiem *in situ* poddanymi całkowitej resekcji)
- Obecność w wywiadzie zapalenia trzustki lub podwyższenia poziomu amylazy lub lipazy z powodu choroby trzustki
- Klinicznie istotna niekontrolowana choroba serca i/lub niedawne zdarzenie sercowe (z ang. *cardiac event*) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem
- Upośledzenie funkcji żołądkowo-jelitowej lub choroba żołądkowo-jelitowa mogąca znacząco upośledzić absorpcję cerytynibu

Charakterystyka populacji (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do mózgu, n (%)
---------------------------------	-------------------------------	------------------------	--------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

**ASCEND-9 (publikacje: Hida 2018), NCT02450903**

Cerytynib (N = 20)	51 (29-79)	8 (40%)	0: 11 (55%) 1: 9 (45%)	IIIB: 1 (5%) IV: 19 (95%)	12 (60%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej	
Cerytynib	bd.	20 (100%)	20 (100%)	18 (90%)	

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana 3,7 (95% CI: 1,9; 5,3) miesiąca w ocenie badacza  
liczba pacjentów ze zdarzeniem określanym jako progresja choroby lub zgon: 18 (90%)

**OS:** szacowany odsetek 12-miesięcznych przeżyć: 75,6% (95% CI: 44,8%; 90,7%)  
liczba zgonów: 5 (25,0%)

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

**Uwagi**

- W badaniu główna analiza została przeprowadzona z odcięciem danych 31 lipca 2017 roku (po ukończeniu przez pacjentów 6 cykli leczenia lub wcześniejszym zakończeniu leczenia).

Tabela 87. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Bendaly 2017.**Bendaly 2017 (publikacje: Bendaly 2017)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie ( <i>chart review</i> ) bez grupy kontrolnej		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (USA) (liczby ośrodków nie podano)	<b>Sponsor</b>	Novartis
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana 3,8 miesiąca (IQR: 1,8; 9,5 miesiąca) od rozpoczęcia terapii cerytynibem		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	bd.		
<b>Analiza statystyczna</b>	Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono w całej populacji pacjentów badania. Do analizy PFS i OS użyto metody Kaplana-Meiera.		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Najlepsza odpowiedź na leczenie cerytynibem</li> <li>PFS (progresja określana według lekarza prowadzącego) podczas leczenia cerytynibem</li> <li>OS podczas leczenia cerytynibem</li> <li>Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe)</li> </ul>		

**Interwencja**

**Cerytynib** przyjmowany w dawce początkowej 750 mg dziennie (70,7% pacjentów), 600 mg dziennie (19,0% pacjentów) lub 450 mg dziennie (10,3% pacjentów). Dopuszczalne były zmiany dawkowania leku.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

**Bendaly 2017 (publikacje: Bendaly 2017)**

Populacja					
<b>Główne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotna diagnoza NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>▪ Wiek 18 lat lub więcej w momencie diagnozy</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie kryzotynibem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP</li> <li>▪ Otrzymywanie cerytynibu po poprzedniej terapii kryzotynibem i po rejestracji cerytynibu przez FDA</li> </ul>				
<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	Nie podano				
Charakterystyka populacji (ITT)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do mózgu, n (%)
Cerytynib (N = 58)	63,2 (IQR: 55,3; 69,2)	24 (41,4%)	0: 5 (8,6%) 1: 32 (55,2%) 2: 20 (34,5%) 3: 0 (0,0%) 4: 1 (1,7%)	IA: 0 (0,0%) IB: 1 (1,7%) IIA: 2 (3,4%) IIB: 2 (3,4%) IIIA: 7 (12,1%) IIIB: 7 (12,1%) IV: 39 (67,2%)	22 (37,9%)
Przeływ chorych	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej	
Cerytynib	bd.	58 (100%)	58 (100%)	22 (37,9%)*	

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana: 12,9 miesiąca (IQR: 7,5; 14,7 miesiąca)  
liczba zdarzeń określonych jako progresja choroby lub zgon: 14 (24,1%)

**OS:** 15,5 miesiąca (IQR: 13,1; 22,1 miesiąca)  
odsetek 12-miesięcznych przeżyć: 84,5%  
liczba zgonów: 9 (15,5%)

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

**Uwagi**

- Progresja choroby u danego pacjenta była definiowana przez lekarza prowadzącego

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 88. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Metro 2018*.

**Metro 2018 (publikacje: Metro 2018)**

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej
<b>Zaślepienie</b>	brak

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

**Metro 2018 (publikacje: Metro 2018)**

<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IVC
<b>Liczba ośrodków</b>	25 (Włochy)	<b>Sponsor</b>	brak
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana 7,4 miesiąca (zakres: <1-21,2 miesiąca). Terapię kontynuowano do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania przez pacjenta zgody na leczenie.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	bd.		
<b>Analiza statystyczna</b>	Analizę PFS i OS przeprowadzono w całej populacji badania Analizę aktywności przeciwnowotworowej przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl leczenia cerytynibem. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę cerytynibu		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź kliniczna, długość odpowiedzi klinicznej</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>		

**Interwencja**

**Cerytynib** podawany doustnie w dawce początkowej 750 mg dziennie na czczo (dozwolone były również niższe dawki początkowe według zaleceń lekarza prowadzącego – 2 pacjentów rozpoczynało od dawki 600 mg dziennie, a 3 od 450 mg cerytynibu dziennie) w 4-tygodniowych cyklach. Dopuszczalne były zmiany dawkowania leku. Leczenie kontynuowano do progresji choroby (możliwa była kontynuacja leczenia w przypadku dalszego uzyskiwania korzyści klinicznej), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgodny na badanie przez pacjenta.

**Populacja**

<b>Główne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>• Nawrót choroby po uprzedniej terapii inhibitorami ALK</li> <li>• ≥ 3 tygodnie od ostatniej terapii cytotoksycznej przed włączeniem cerytynibu</li> </ul>				
<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skorygowany odstęp QT (obliczany przy użyciu wzoru Fridericia) &gt; 470 ms</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji (ITT)</b>	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do mózgu, n (%)
Cerytynib (N = 70)	56 (22-86)	34 (48,6%)	0/1: 55 (78,6%) ≥ 2: 15 (21,4%)	bd.	49 (70,0%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej	
Cerytynib	bd.	70 (100%)	70 (100%)	38 (54%)*	

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana 8,2 miesiąca

odsetek 6-miesięcznych przeżyć bez progresji choroby: 54,4%

odsetek 12-miesięcznych przeżyć bez progresji choroby: 32,8%

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



**Metro 2018 (publikacje: Metro 2018)**

OS: mediana 15,5 miesiąca  
 odsetek 6-miesięcznych przeżyć: 69,7%  
 odsetek 12-miesięcznych przeżyć: 55,8%  
 liczba zgonów: 28 (40%)\*

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

**Uwagi**

- Analizę przeprowadzono przy dacie odciążenia danych 30 kwietnia 2017 r.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 15.11.4 Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim lorlatynibu i brygatynibu (analiza MAIC)

Tabela 89. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ALTA.

ALTA (publikacje: Kim 2017), NCT02094573

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2, B0, W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	71 (w 18 krajach)	<b>Sponsor</b>	ARIAD Pharmaceuticals (Takeda)
<b>Okres obserwacji</b>	8,3 miesiąca (zakres: 0,1-20,2 miesiąca) (brygatynib 180 mg dziennie)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Oszacowano, że grupa $\geq 109$ pacjentów w każdej z badanych grup zapewni ok. 90% mocy statystycznej do wykluczenia $ORR = 20\%$ , gdy prawdziwy $ORR \geq 35\%$ przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,025$		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>Skuteczność leczenia oceniano w populacji ITT.</p> <p>Analizę skuteczności leczenia zmian wewnątrzczaszkowych przeprowadzono w populacji pacjentów z przerzutami do mózgu obecnymi w ocenie początkowej.</p> <p>Populację bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę brygatynibu.</p> <p>Przedziały ufności (97,5% dla odsetka potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie [pierwszorzędowy punkt końcowy], 95% dla pozostałych punktów końcowych) obliczono przy użyciu dokładnego testu dwumianowego.</p> <p>Do oceny długości odpowiedzi na leczenie, PFS i OS użyto metody Kaplana-Meiera.</p> <p>W analizie <i>post-hoc</i> przeprowadzono porównanie PFS między ramionami badania.</p>		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ALTA (publikacje: Kim 2017), NCT02094573

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST v1.1 przez badacza

**Drugorzędowe punkty końcowe:****Punkty  
końcowe**

- Odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST v1.1 przez niezależną komisję
- Odpowiedź na leczenie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego (odsetek potwierdzonych obiektywnych wewnątrzczaszkowych odpowiedzi na leczenie ocenianych przez niezależną komisję oraz PFS u pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu)
- Długość odpowiedzi na leczenie
- PFS
- OS
- Bezpieczeństwo, tolerancja leczenia
- Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wersja 3.0

**Interwencja i komparator**

Pacjenci przyjmowali doustnie **brygatynib** w dawce 90 mg raz dziennie lub **brygatynib** w dawce 180 mg raz dziennie po 7 dniach leczenia wstępnego **brygatynibem** w dawce 90 mg raz dziennie. Dopuszczalne były zmiany dawkowania związane ze zdarzeniami niepożądanymi wedle zaleceń badacza. Leczenie kontynuowano do progresji choroby wymagającej zmiany leczenia (możliwa była kontynuacja leczenia zgodnie z zaleceniami badacza), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na badanie przez pacjenta.

**Populacja**

<b>Główne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• Progresja choroby (określana przez badacza) podczas terapii kryzotynibem</li> <li>• Co najmniej jedna zmiana mierzalna według kryteriów RECIST v1.1</li> <li>• Odpowiednia funkcja wątroby, nerek i układu krwiotwórczego</li> <li>• ECOG <math>\leq 2</math></li> </ul>				
<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uprzednia terapia inhibitorami ALK innymi niż kryzotynib</li> <li>• Przyjmowanie kryzotynibu w ciągu 3 dni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki brygatynibu</li> <li>• Stosowanie chemioterapii cytotoksycznej, innych leków badanych lub radioterapii (poza stereotaktyczną radiochirurgią [pozaczaszkową] [z ang. <i>stereotactic {body} radiosurgery</i>]) w ciągu 14 dni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki brygatynibu</li> <li>• Stosowanie przeciwciał monoklonalnych w ciągu 30 dni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki brygatynibu</li> <li>• Choroba śródmiąższowa płuc lub zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonitis</i>) związane z przyjmowaniem leków obecnie lub w wywiadzie</li> <li>• Obecność objawowych, neurologicznie niestabilnych lub wymagających wzrastających dawek glikokortykosteroidów, przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji (ITT)</b>	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do mózgu, n (%)
Brygatynib (180 mg/dz.) (N = 110)	56,5 (20-81)	46 (42%)*	0: 45 (41%) 1: 56 (51%) 2: 0 (0%)	bd.	74 (67%)
<b>Przeływ chorych</b>	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej	
Brygatynib	bd. (randomizacja: 222)	110 (100%)	110 (100%)	34 (31%*)	

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ALTA (publikacje: Kim 2017), NCT02094573

(180 mg/dz.)

### Wyniki

#### Analiza skuteczności

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana: 12,9 miesiąca (95% CI: 11,1; NO miesiąca) – ocena badacza, 15,6 miesiąca (95% CI: 11,0; NO miesiąca) – ocena niezależnej komisji, odsetek 6-miesięcznych przeżyć bez progresji choroby: 78% (95% CI: 68%; 85%) – ocena badacza, 79% (95% CI: 70%; 86%) – ocena niezależnej komisji

liczba zdarzeń określonych jako progresja lub zgon: 31 (28%) pacjentów według ocen badacza i niezależnej komisji

**OS:** mediana: NO

prawdopodobieństwo rocznego przeżycia: 80% (95% CI: 67%; 88%)

liczba zgonów: 17 (15%)

#### Analiza bezpieczeństwa

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

### Uwagi

- Pacjenci podczas randomizacji (1:1) byli stratyfikowani ze względu na obecność lub brak przerzutów do mózgu oraz najlepszą odpowiedź na leczenie kryzotynibem ocenianą przez badacza (odpowiedź całkowita, częściowa, inna lub nieznaną)
- Do analiz przyjęto punkt odcięcia danych 29 lutego 2016 r. (ocena odpowiedzi na leczenie przez niezależną komisję – ostatnie badania wykonano 16 maja i 14 kwietnia 2016 r., odpowiednio dla zmian pozaczaszkowych i wewnątrzczaszkowych)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Study 101.

Study 101 (publikacje: Gettinger 2016), NCT01449461

### Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Jednoramienne, wieloośrodkowe, prospektywne badanie I/II fazy		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	9 (USA i Hiszpania)	<b>Sponsor</b>	ARIAD Pharmaceuticals (Takeda)
<b>Okres obserwacji</b>	17,0 miesiąca (IQR: 11,4; 22,1 miesiąca) dla całej populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i> (N = 79)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie szacowano.		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>Analizy aktywności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa brygatynibu przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.</p> <p>Przedziały ufności obliczono przy użyciu metody Cloppera-Pearsona.</p> <p>Długość odpowiedzi i PFS analizowano metodą Kaplana-Meiera.</p> <p>Analizy <i>post-hoc</i>: obiektywna odpowiedź na leczenia u pacjentów z NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i> w zależności od tego, czy było uprzednio stosowane leczenie kryzotynibem, mediana długości odpowiedzi, przedziały ufności dla odsetków pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, mediana przeżycia bez progresji choroby</p>		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

**Study 101 (publikacje: *Gettinger 2016*), NCT01449461**

Pierwszorządowe punkty końcowe:

- Obiektywna odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST v1.1 oceniona przez badacza

Drugorzędowe punkty końcowe:

**Punkty  
końcowe**

- PFS
- Najlepsza odpowiedź na leczenie w zakresie zmian docelowych
- Czas do progresji choroby
- Czas do niepowodzenia leczenia u pacjentów otrzymujących leczenie po progresji choroby
- OS
- Bezpieczeństwo, tolerancja leczenia
- Profil farmakokinetyczny brygatynibu

**Interwencja i komparator**

**Brygatynib** doustnie w dawce 90 mg raz dziennie lub 180 mg raz dziennie lub 180mg raz dziennie po 7-dniowym leczeniu wstępnym w dawce 90 mg raz dziennie (jeden pacjent otrzymywał lek w dawce 90 mg 2 razy dziennie). Leczenie było kontynuowane do progresji choroby (po progresji możliwa była kontynuacja leczenia w przypadku dalszego uzyskiwania korzyści klinicznej w ocenie badacza) lub nieakceptowalnej toksyczności w ocenie badacza. Dopuszczalne były maksymalnie 2 redukcje dawki leku z powodu wystąpienia toksyczności i okresowe przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Populacja**

**Główne kryteria  
włączenia**

- NDRP z rearanżacją genu *ALK*
- $\geq 18$  lat
- Choroba mierzalna według kryteriów RECIST v1.1
- ECOG  $\leq 2$
- Minimalne oczekiwane przeżycie  $\geq 3$  miesiące
- Odpowiednia funkcja nerek, wątroby i szpiku kostnego
- Długość odstępu QT w normie
- Brak obecnej ciąży

**Główne kryteria  
wykluczenia**

- Otrzymywanie innych badanych terapii, systemowego leczenia nowotworów złośliwych (poza odwracalnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej do 72 godzin przed rozpoczęciem terapii brygatynibem, jeśli nie wystąpiła toksyczność związana z leczeniem) lub radioterapii w ciągu 14 dni poprzedzających rozpoczęcie terapii brygatynibem
- Znaczna niekontrolowana lub aktywna choroba układu krążenia lub niekontrolowane nadciśnienie (rozkurczowe  $> 100$  mm Hg lub skurczowe  $> 150$  mm Hg)
- Początkowo wykluczano pacjentów z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, ale po zmianie protokołu (17 września 2012 r.) włączano pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, którzy byli neurologicznie stabilni i nie wymagali leczenia lekami przeciwdrgawkowymi lub wzrastającymi dawkami glikokortykosteroidów
- Po zmianie protokołu (30 listopada 2012 r.) wykluczano pacjentów z wynikiem 2 w skali ECOG i tych z śródmiąższową chorobą płuc lub zapaleniem płuc (z ang. *pneumonitis*) związanym z lekami obecnie lub w wywiadzie. Po tej zmianie wykluczano również pacjentów leczonych w przeszłości inhibitorami *ALK* innymi niż kryzotynib i chorych z klinicznie istotnym *lymphangitic carcinomatosis* lub wzrastającym zapotrzebowaniem na tlen

<b>Charakterystyka populacji (ITT)</b>	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do mózgu, n (%)
Brygatynib (180 mg/dz.) (kohorta nr 2) (N = 42)	57 (30-83, IQR: 48-65)	24 (57,1%)*	0: 13 (31%) 1: 29 (69%) 2: 0	bd.	26 (61,9%*)

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

**Study 101 (publikacje: *Gettinger 2016*), NCT01449461**

Przeływ chorych	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej
Brygatynib (180 mg/dz.)	Kohorta nr 2: 42	42 (100%)	42 (100%)	19 (45,2%)

**Wyniki****Analiza skuteczności**

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana: 14,5 miesiąca (95% CI: 9,2; NO miesiąca)

liczba zdarzeń określonych jako progresja choroby lub zgon: 18 (43%) pacjentów

W całej populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją genu *ALK* uprzednio leczonych kryzotynibem (N = 71):

PFS = 13,2 miesiąca (95% CI: 9,1; 18,7 miesiąca)

liczba pacjentów ze zdarzeniem określonym jako progresja choroby lub zgon: 39 (55%)

**OS:** prawdopodobieństwo rocznego przeżycia: 83% (95% CI: 68%; 92%)

W całej populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją genu *ALK* uprzednio leczonych kryzotynibem (N = 71):

prawdopodobieństwo rocznego przeżycia: 78% (95% CI: 67%; 86%)

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

**Uwagi**

- Badanie obejmowało fazę I II. Zaprezentowane dane dotyczą jednej z pięciu kohort pacjentów fazy II (w analizie skuteczności dodatkowo analizowano wspólnie wszystkich pacjentów z NDRP z rearanżacją genu *ALK* leczonych uprzednio kryzotynibem).

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Tabela 91. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Lin 2018*.****Lin 2018 (publikacje: *Lin 2018*)****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej		
<b>Zaślepienie</b>	bd.		
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	3 (USA)	<b>Sponsor</b>	Granty organizacji: National Cancer Institute, "Be a Piece of the Solution", "Targeting a Cure for Lung Cancer Research Fund at MGH"
<b>Okres obserwacji</b>	bd.		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	bd.		
<b>Analiza statystyczna</b>	PFS i długość leczenia zostały oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera. 95% CI obliczono przy życiu transformacji log-log.		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Lin 2018 (publikacje: Lin 2018)

**Punkty końcowe**

- PFS
- Długość leczenia
- Odpowiedź na leczenie
- Bezpieczeństwo
- Analiza molekularna guza

**Interwencja i komparator**

**Brygatynib** w dawce 180 mg dziennie po leczeniu wstępnym **brygatynibem** w dawce 90 mg dziennie (mediana okresu leczenia wstępnego: 7 dni [zakres: 6-47 dni]). Jeden pacjent kontynuował leczenie w dawce 90 mg dziennie przez cały okres badania z powodu zdarzenia niepożądanego utrzymującego się po terapii alektynibem. Dopuszczalne były zmiany dawkowania oraz okresowe przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Populacja**

<b>Główne kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaawansowany NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i></li> <li>• Progresja podczas poprzedniej terapii alektynibem (w dowolnej linii terapii) przed rozpoczęciem przyjmowania brygatynibu</li> </ul>				
<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	Nie podano				
<b>Charakterystyka populacji (ITT)</b>	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do mózgu, n (%)
Brygatynib (N = 22)	55 (22-76)	9 (41%)	bd.	I-III: 7 (32%) IV: 15 (68%)	8 (36%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Skryning	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej	
Brygatynib (180 mg/dz.)	22	22 (100%)	22 (100%)	17 (77,3%)*	

**Wyniki**

**Analiza skuteczności**

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:** mediana: 4,4 miesiąca (95% CI: 1,8; 5,6 miesiąca)

**OS:** bd.

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

**Uwagi**

- Punkt odcięcia danych: 15 kwietnia 2018 r.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

### 15.11.5 Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim lorlatynibu i chemioterapii (analiza MAIC)

Tabela 92. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ALUR.

ALUR (publikacje: <i>Novello 2018</i> ), NCT02604342			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	40 (Europa i Azja)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Okres obserwacji	Chorzy otrzymywali przypisaną terapię do momentu progresji choroby, zgonu lub rezygnacji z udziału w badaniu; data odcięcia przedstawionych danych: 26 stycznia 2017 r. (wystąpiło 50 zdarzeń PFS).		
Oszacowanie wielkości próby	Wstępnie oszacowano, że do próby należy włączyć 120 pacjentów (HR = 0,5, 74 zdarzenia), co pozwoli uzyskać moc statystyczną rzędu 80% dla wykrycia poprawy mediany PFS (pierwszorzędowego punktu końcowego) od 3 do 6 miesięcy dla alektynibu, z poziomem istotności 0,05 w teście dwustronnym. Na podstawie danych z badań klinicznych ten zapis w protokole został zmieniony – oszacowano, że do próby należy włączyć 90 pacjentów (HR = 0,43, 50 zdarzeń), co pozwoli uzyskać moc statystyczną rzędu 80% dla wykrycia poprawy mediany PFS (pierwszorzędowego punktu końcowego) od 3 do 7 miesięcy dla alektynibu, z poziomem istotności 0,05 w teście dwustronnym.		
Analiza statystyczna	<p><u>Analiza skuteczności</u> – główna analiza została wykonana w populacji ITT, składającej się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> – oceniane w grupie wszystkich osób, które otrzymały <math>\geq 1</math> dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia.</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena PFS (alektynib vs chemioterapia) wykonana przez badacza</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objektywna odpowiedź na leczenie w OUN wśród pacjentów z wyjściowo mierzalną chorobą w OUN</li> <li>PFS w ocenie niezależnej komisji monitorującej</li> <li>Wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li> <li>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</li> <li>Czas do progresji w OUN, DCR i COR w OUN u pacjentów z wyjściowo obecnymi przerzutami do OUN</li> <li>OS</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 2:1 do terapii <b>alektynibem</b> w dawce 600 mg 2 × dziennie lub <b>chemioterapii</b> (pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> lub docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> , co trzy tygodnie, zgodnie z decyzją badacza). Leki podawano do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub rezygnacji z udziału w badaniu.			
Populacja			
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany, nawracający lub przerzutowy NDRP z rearanacją genu ALK</li> <li>Dwie wcześniejsze linie terapii ogólnoustrojowej (w tym 1 linia podwójnej chemioterapii opartej na platynie i 1 linia kryzotynibu)</li> <li>Choroba mierzalna wg RECIST 1.1.</li> <li>Stopień sprawności ECOG: 0-2</li> </ul>		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ALUR (publikacje: *Novello 2018*), NCT02604342

<b>Główne kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Włączano chorych z przerzutami do mózgu, jeśli były one bezobjawowe lub objawowe, ale nie nadające się do radioterapii</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nowotwory złośliwe w ciągu 3 ostatnich lat (inne niż wyleczony rak podstawnomórkowy skóry, wczesny rak żołądka i jelit poprzez endoskopową resekcję lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>)</li> <li>Stosowanie jakichkolwiek innych inhibitorów ALK niż kryzotynib</li> <li>Wszelkie zaburzenia przewodzenia pokarmowego, które mają wpływ na wchłanianie leków, w tym zespół złego wchłaniania lub stan po resekcji jelita grubego</li> <li>Choroba wątroba potwierdzona co najmniej dwoma kolejnymi pomiarami wykazujący AST i ALT &gt;2,5 × GGN (lub &gt; 5 × GGN u pacjentów ze współistniejącymi przerzutami do wątroby)</li> <li>Ostre wirusowe lub aktywne autoimmunologicznie bądź wynikające z nadużywania alkoholu czy też inne rodzaje ostrego zapalenia wątroby</li> </ul>

Charakterystyka populacji (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do OUN, n (%)
alektynib	55,5 (21-82)	41 (56,9%)	0: 29 (40,3%) 1: 37 (51,4%) 2: 6 (8,3%)	IIIB: 3 (4,2%) IV: 69 (95,8%)	47 (65,3%)
chemioterapia	59,0 (37-80)	17 (48,6%)	0: 11 (31,4%) 1: 19 (54,3%) 2: 5 (14,3%)	IIIB: 1 (2,9%) IV: 34 (97,1%)	26 (74,3%)

**Wyjściowe różnice między grupami** Odnotowano, że w grupie pacjentów przypisanych do alektynibu w porównaniu do grupy chorych z chemioterapią wyjściowo więcej pacjentów miało status sprawności ECOG 0/1 oraz brak wyjściowo stwierdzonych przerzutów do OUN.

Przeptyw chorych	Randomizacja	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej
alektynib	72	72 (100%)	70 (97,2%)	28 (38,9%)
chemioterapia	35	35 (100%)	34 (97,1%)	30 (85,7%)
<b>Ogółem</b>	107	107 (100%)	104 (97,2%)	58 (54,2%)

## Wyniki

**Analiza skuteczności** (alektynib vs chemioterapia)

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:**

- Ocena badaczy (mediana): 9,6 (95% CI: 6,9; 12,2) vs 1,4 (95% CI: 1,3; 1,6) miesiąca, HR = 0,15 (95% CI: 0,08; 0,29),  $p < 0,001$
- Ocena z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: HR = 0,16 (95% CI: 0,09-0,30),  $p < 0,01$
- Ocena niezależnej komisji monitorującej: 7,1 (95% CI: 6,3; 10,8) vs 1,6 (95% CI: 1,3; 4,1) miesiąca, HR = 0,32 (95% CI: 0,17; 0,59)

**OS:**

Mediana: 12,6 (95% CI: 9,7; no.) vs no. (95% CI: no.; no.), HR = 0,89 (95% CI: 0,35; 2,24)

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

## Uwagi

- W procesie randomizacji wykorzystano następujące czynniki stratyfikacji: stopień sprawności ECOG (0/1 vs 2), wyjściowe przerzuty do OUN (tak vs nie), a dla pacjentów z wyjściowymi przerzutami do OUN dodatkowo historia radioterapii (tak vs

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



ALUR (publikacje: *Novello 2018*), NCT02604342

nie)

- Cross-over do grupy alektynibu był dopuszczony po wystąpieniu progresji choroby
- Chorzy mogli kontynuować terapię alektynibem po progresji choroby do momentu utraty korzyści klinicznych

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASCEND-5.

ASCEND-5 (publikacje: *Shaw 2017a*), NCT01828112

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	99 ośrodków z 20 krajów	Sponsor	Novartis
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji dla cerytynibu wyniosła 16,6 miesiąca, a dla chemioterapii 16,4 miesiąca. Data odcięcia danych: 26 styczeń 2016 r.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że do próby należy włączyć około 236 pacjentów (HR = 0,6, 161 zdarzeń), co pozwoli uzyskać moc statystyczną rzędu 90% dla wykrycia co najmniej 40% zmniejszenia progresji podczas terapii cerytynibem, z poziomem istotności 0,025 w teście jednostronnym.		
Analiza statystyczna	<p><u>Analiza skuteczności</u> – główna analiza, analizy dodatkowe oraz ocena PROs została wykonana w populacji ITT, składającej się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> – oceniane w grupie wszystkich osób, które otrzymały <math>\geq 1</math> dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia.</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena PFS (ocena niezależnej komisji monitorującej)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie</li> <li>• Obiektywna wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie</li> <li>• Wskaźnik kontroli choroby (DCR), ogólny i wewnątrzczaszkowy</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi (DOR), ogólnej i wewnątrzczaszkowej</li> <li>• Czas do wystąpienia odpowiedzi</li> <li>• OS</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<p>Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 1:1 do terapii <b>cerytynibem</b> podawanym doustnie w dawce 750 mg/dzień, przed posiłkiem, w 21-dniowych cyklach lub <b>chemioterapii</b> (pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> lub docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, co 21 dni, zgodnie z decyzją badacza) Leki podawano do momentu wystąpienia progresji choroby.</p>			
Populacja			
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ 1 lub 2 poprzednie schematy chemioterapii, w tym podwójnej opartej na platynie, w ramach choroby zaawansowanej</li> <li>▪ Poprzednia terapia kryzotynibem przez co najmniej 21 dni, z występującą po niej progresją choroby przed włączeniem do badania</li> <li>▪ Stopień sprawności WHO: 0-2</li> </ul>		

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## ASCEND-5 (publikacje: Shaw 2017a), NCT01828112

- Odpowiednia czynność narządów i prawidłowe wyniki testów laboratoryjnych
- Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni
- Chorzy mogli mieć nieleczone bezobjawowe przerzuty do OUN lub leczone, ale bez terapii steroidowej w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania
- Zaawansowanie choroby: IIIB lub IV
- Co najmniej 1 mierzalna zmiana wg RECIST 1.1

## Główne kryteria wykluczenia

- Stosowanie jakichkolwiek innych inhibitorów ALK niż kryzotynib
- Upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego
- Historia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc
- Nowotwory złośliwe w ciągu 3 ostatnich lat lub obecnie (inne niż NDRP)
- Klinicznie znacząca choroba serca (np. niekontrolowane nadciśnienie)
- Niedawne zdarzenie sercowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy (np. niestabilna dławica piersiowa)
- Historia zapalenia trzustki i raka opon mózgowo-rdzeniowych
- Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania

Charakterystyka populacji (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień sprawności WHO, n (%)	Stadium zaawansowania choroby, n (%)	Obecność przerzutów do OUN, n (%)
cerytynib	54,0 (44,0-63,0)	47 (41%)	0: 56 (49%) 1: 50 (43%) 2: 9 (8%)	IIIB: 1 (1%) IV: 114 (99%)	65 (57%)
chemioterapia	54,0 (47,0-64,0)	55 (47%)	0: 51 (44%) 1: 60 (52%) 2: 5 (4%)	IIIB: 1 (1%) IV: 115 (99%)	69 (59%)

**Wyjściowe różnice między grupami** Ogólnie wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami, z wyjątkiem liczby osób rasy białej oraz byłych palaczy.

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Populacja ITT	Populacja bezpieczeństwa	Odsetek chorych kończących leczenie wcześniej
cerytynib		115	115 (100%)	115 (100%)	82 (71,3%)
chemioterapia	326	116	116 (100%)	113 (97,4%)	105 (90,5%)
<b>Ogółem</b>		231	231 (100%)	128 (98,7%)	187 (81%)

## Wyniki

**Analiza bezpieczeństwa** (cerytynib vs chemioterapia)

Z uwagi na raportowanie w niniejszej analizie tylko PFS i OS, w niniejszej tabeli nie przedstawiono wyników dla pozostałych punktów końcowych.

**PFS:**

- Mediana: 5,4 (95% CI: 4,1; 6,9) vs 1,6 (95% CI: 1,4; 2,8) miesiąca, HR = 0,49 (95% CI: 0,36; 0,67), p < 0,0001

**OS:**

- Mediana: 18,1 (95% CI: 13,4; 23,9) vs 20,1 (95% CI: 11,9; 25,1) miesiąca, HR = 1,0 (95% CI: 0,67; 1,49), p = 0,50

**Analiza bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak raportowania tego punktu końcowego w niniejszej analizie, nie przedstawiono tutaj tych informacji.

## Uwagi

- W procesie randomizacji blokowej (wielkość bloków: 4) wykorzystano następujące czynniki stratyfikacji: stopień sprawności WHO (0 vs 1-2), wyjściowe przerzuty do OUN (tak vs nie), a dla pacjentów z wyjściowymi przerzutami do OUN dodatkowo historia radioterapii (tak vs nie)

## Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	22
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	22
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane. ....	22
Tabela 4. Kryteria PICOS. ....	23
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej PS z metaanalizą. ....	29
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz. ....	31
Tabela 7. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej lorlatynibu. ....	33
Tabela 8. Opis metodyki badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lorlatynibu. ....	40
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach opisanych w publikacjach <i>Shaw 2017</i> oraz <i>Solomon 2018</i> . ....	42
Tabela 10. Kohorty wydzielone w ramach badania II fazy, publikacja <i>Solomon 2018</i> . ....	43
Tabela 11. Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej. ....	44
Tabela 12. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób włączonych do analizowanych badań. ....	47
Tabela 13. Charakterystyka demograficzna i kliniczna poszczególnych kohort z badania <i>Solomon 2018</i> . ....	49
Tabela 14. Ocena zgodności metodologii włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów. ....	52
Tabela 15. Opis interwencji w próbach <i>Lee 2019</i> , <i>Shaw 2017</i> i <i>Solomon 2018</i> . ....	56
Tabela 16. Ogólna odpowiedź na leczenie; badania <i>Lee 2019</i> i <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	60
Tabela 17. Wewnątrzczaszkowa i pozaczaszkowa odpowiedź na leczenie; badania <i>Lee 2019</i> i <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	63
Tabela 18. Przeżycie bez progresji choroby; badania <i>Lee 2019</i> i <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	68
Tabela 19. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji wewnątrzczaszkowej, pozaczaszkowej i zgonów; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II, doniesienie konferencyjne <i>Bauer 2018</i> ). ....	69
Tabela 20. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji wewnątrzczaszkowej i pozaczaszkowej oraz zgonów w kohortach EXP 2-3a i EXP3b-5; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II, publikacja <i>Bauer 2020</i> ). ....	70
Tabela 21. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji wewnątrzczaszkowej i pozaczaszkowej oraz zgonów w populacji pacjentów z kohorty EXP3b-5, którzy jako ostatni TKI otrzymywali ALK TKI II generacji; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II, publikacja <i>Bauer 2020</i> ). ....	71
Tabela 22. Ocena jakości życia; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	71
Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa; badania <i>Lee 2019</i> i <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	75
Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II, doniesienie i poster konferencyjny <i>Besse 2018</i> , data odcięcia danych: 2 luty 2018 r.). ....	77
Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa – kohorta EXP2-5; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II, publikacja <i>Bauer 2020</i> , data odcięcia danych: 2 luty 2018 r.). ....	78

### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 26. Ciężkie TRAEs; badanie <i>Solomon 2018</i> .....	79
Tabela 27. Redukcja dawki oraz tymczasowe lub stałe przerwanie leczenia; badanie <i>Solomon 2018</i> .....	80
Tabela 28. TRAEs prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwanie leczenia; badanie <i>Solomon 2018</i> (doniesienie i poster konferencyjny <i>Besse 2018</i> ). ....	80
Tabela 29. Zgony i ich przyczyny; badanie <i>Solomon 2018</i> .....	80
Tabela 30. Ocena bezpieczeństwa; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza I, publikacja <i>Shaw 2017</i> ). ....	82
Tabela 31. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – poszczególne zdarzenia niepożądane; badania <i>Solomon 2018</i> (faza II, publikacja <i>Bauer 2019</i> ).....	83
Tabela 32. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z nastrojem; badania <i>Solomon</i> <i>2018</i> (faza II, publikacja <i>Bauer 2019</i> ). ....	84
Tabela 33. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z funkcjami poznawczymi; badania <i>Solomon 2018</i> (faza II, publikacja <i>Bauer 2019</i> ).....	84
Tabela 34. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z neuropatią obwodową; badania <i>Solomon 2018</i> (faza II, publikacja <i>Bauer 2019</i> ).....	85
Tabela 35. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami mowy; badania <i>Solomon 2018</i> (faza II, publikacja <i>Bauer 2019</i> ).....	85
Tabela 36. Opis metodyki badania <i>Zhu 2020</i> . ....	87
Tabela 37. Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu <i>Zhu 2020</i> . ....	88
Tabela 38. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób włączonych do badania <i>Zhu 2020</i> . ....	89
Tabela 39. Ocena zgodności metodologii badania <i>Zhu 2020</i> z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów. ....	92
Tabela 40. Opis interwencji w badaniu <i>Zhu 2020</i> . ....	94
Tabela 41. Ogólna odpowiedź na leczenie w populacji chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i> , badanie <i>Zhu 2020</i> .....	95
Tabela 42. Ogólna odpowiedź na leczenie w populacji chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i> , badanie <i>Zhu 2020</i> .....	96
Tabela 43. Przeżycie wolne od progresji choroby wśród chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i> , badanie <i>Zhu 2020</i> .....	96
Tabela 44. Przeżycie całkowite w podgrupie chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i> ; badanie <i>Zhu 2020</i> .....	98
Tabela 45. Odsetek chorych w podgrupie chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i> uzyskujących określone przeżycie; badanie <i>Zhu 2020</i> . ....	98
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs); badanie <i>Zhu 2020</i> . ....	99
Tabela 47. Schemat PICO dla przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy MAIC. ....	101
Tabela 48. Podsumowanie badań włączonych do porównania lorlatynibu z alektynibem w ramach analizy MAIC. .....	105
Tabela 49. Podsumowanie badań włączonych do porównania lorlatynibu z certynibem w ramach analizy MAIC. .....	109

Tabela 50. Podsumowanie badań włączonych do porównania lorlatynibu z brygatynibem w ramach analizy MAIC.	113
Tabela 51. Podsumowanie badań włączonych do porównania lorlatynibu z chemioterapią w ramach analizy MAIC.	116
Tabela 52. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z badań uwzględnionych w analizie MAIC.	119
Tabela 53. Warianty oceny poszczególnych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy MAIC, uwzględnione publikacje oraz odpowiadające danemu badaniu kohorty po stronie lorlatynibu.	121
Tabela 54. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z kohort oceniających lorlatynib, uwzględnionych w analizie MAIC – OS.	123
Tabela 55. Wyniki bez dopasowania i po dopasowaniu - OS.	124
Tabela 56. Charakterystyki wyjściowe pacjentów z kohort oceniających lorlatynib, uwzględnionych w analizie MAIC - PFS.	125
Tabela 57. Wyniki bez dopasowania i po dopasowaniu - PFS.	126
Tabela 58. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych lorlatynibem ( <i>ChPL Lorviqua 2020</i> ).	130
Tabela 59. Badania w toku oceniające lorlatynib w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK.	138
Tabela 60. Kryteria PICOS stosowane w dodatkowym wyszukiwaniu pierwotnych badań klinicznych.	162
Tabela 61. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	163
Tabela 62. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	163
Tabela 63. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	164
Tabela 64. Badania wstępnie wykluczone w ramach dodatkowego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	165
Tabela 65. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	173
Tabela 66. Porównanie pośrednie z kryzotynibem – badania przeanalizowane w ramach analizy MAIC.	183
Tabela 67. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	185
Tabela 68. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	186
Tabela 69. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	187
Tabela 70. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ).	188
Tabela 71. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ).	190
Tabela 72. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).	193
Tabela 73. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego raportu.	198

#### Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	206
Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	206
Tabela 76. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	206
Tabela 77. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Solomon 2018</i> .....	207
Tabela 78. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Shaw 2017</i> . ....	217
Tabela 79. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Lee 2019</i> .....	222
Tabela 80. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Okauchi 2020</i> .....	224
Tabela 81. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Zhu 2020</i> . ....	225
Tabela 82. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Ou 2016</i> .....	229
Tabela 83. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Shaw 2016</i> . ....	231
Tabela 84. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ASCEND-1</i> .....	233
Tabela 85. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ASCEND-2</i> .....	234
Tabela 86. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ASCEND-9</i> .....	236
Tabela 87. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Bendaly 2017</i> . ....	238
Tabela 88. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Metro 2018</i> .....	239
Tabela 89. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ALTA</i> . ....	241
Tabela 90. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Study 101</i> . ....	243
Tabela 91. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Lin 2018</i> .....	245
Tabela 92. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ALUR</i> .....	247
Tabela 93. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ASCEND-5</i> .....	249

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	39
Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – wyszukiwanie dodatkowe. ....	172



## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Lorviqua 2020** ██████████ i wsp. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK II generacji. Aestimo Kraków 2020.
- Asao 2016** Asao T, Fujiwara Y, Itahashi K, et al. Sequential use of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in Japanese patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A retrospective analysis. *Clin Lung Cancer*. 2016; 18(4):e251-e8.
- Asao 2017** Asao T, Fujiwara Y, Itahashi K, Kitahara S, Goto Y, Horinouchi H, Kanda S, Nokihara H, Yamamoto N, Takahashi K, Ohe Y. Sequential Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Japanese Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(4):e251-e258
- Bauer 2018** Bauer T, Shaw A, Johnson M, et al. MA08.05 Brain Penetration of Lorlatinib and Cumulative Incidence Rates for CNS and Non CNS Progression from a Phase 1/2 Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13(10, Suppl):S382-S383.
- Bauer 2019** Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, Shaw AT. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist* 2019
- Bauer 2020** Bauer T M, Shaw A T, Johnson M L, Navarro A, Gainor J F, Thurm H, Pithavala Y K, Abbattista A, Peltz G, Felip E. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol* 2020.
- Bedas 2019** Bedas A, Peled N, Maimon Rabinovich N, Mishaeli M, Shochat T, Zer A, Rotem O, Allen AM, Bar J, Dudnik E. Efficacy and Safety of ALK Tyrosine Kinase Inhibitors in Elderly Patients with Advanced ALK -Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Findings from the Real-Life Cohort. *Oncol Res Treat* 2019; 42(5):275-282
- Bendaly 2017** Bendaly E, Dalal AA, Culver K, et al. Treatment patterns and early outcomes of ALKpositive non-small cell lung cancer patients receiving ceritinib: a chart review study. *Adv Ther*. 2017; 34(5):1145-56.
- Berge 2013** Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, Doebele RC, Varella-Garcia M, Camidge DR. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(6):636-643
- Besse 2018** Besse B, Solomon BJ, Felip E, et al. Lorlatinib in Patients With Previously Treated ALK+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Updated Efficacy and Safety. 54th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 1–5, 2018, Chicago, IL.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Camidge 2019** Camidge DR, Solomon BJ, Felip E, Besse B, Bearz A, Peters S, Toffalorio F, Abbattista A, Thurm H, Peltz G, Wiltshire R, Shaw AT. 1487P Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in the post second-generation ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) setting. *Ann Oncol*. 2019;30(Supplement\_5). doi:10.1093/annonc/mdz260.009.
- Cha 2016** Cha YJ, Kim HR, Shim HS. Clinical outcomes in ALK-rearranged lung adenocarcinomas according to ALK fusion variants. *J Transl Med* 2016; 14(1).

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- ChPL Lorviqua 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua. Dostępne on-line pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index\\_en.htm](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm)  
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Crino 2016** Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: Results from ASCEND-2. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24):2866-73.
- Descourt 2019** Descourt R, Perol M, Rousseau-Bussac G, Planchard D, Mennequier B, Wislez M, Cortot A, Guisier F, Galland L, Do P, Schott R, Dansin E, Arrondeau J, Auliac J B, Chouaid C. Brigatinib in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer pretreated with sequential ALK inhibitors: A multicentric real-world study (BRIGALK study) . *Lung Cancer* 2019 ; 136 :109 -114
- EMA 2020** What are the risks associated with Lorviqua?  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>  
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- EudraVigilance 2020** European database of suspected adverse drug reaction report.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>  
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Fan 2018** Fan J, Fong T, Xia Z, Zhang J, Luo P. The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Cancer Med* 2018; 7(10):4993-5005
- FDA 2020** Lorbreña. Highlights of prescribing information.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210868s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210868s000lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).  
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Gainor 2015** Gainor JF, Tan DS, De Pas T, Solomon BJ, Ahmad A, Lazzari C, de Marinis F, Spitaleri G, Schultz K, Friboulet L, Yeap BY, Engelman JA, Shaw AT. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res* 2015; 21(12):2745-2752.
- Gettinger 2016** Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(12):1683-96.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ and Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012; 12:9
- Hida 2018** Hida T, Seto T, Horinouchi H, Maemondo M, Takeda M, Hotta K, Hirai F, Kim YH, Matsumoto S, Ito M, Ayukawa K, Tokushige K, Yonemura M, Mitsudomi T, Nishio M. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. *Cancer Sci* 2018; 109(9):2863-2872

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hong 2016** Hong X and Wu H. Clinical benefit of continuing crizotinib therapy after initial disease progression in chinese patients with advanced ALK -rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2016; 12(1):S1174.
- Hong 2017** Hong X, Chen Q, Ding L, Liang Y, Zhou N, Fang W, Chen X, Wu H. Clinical benefit of continuing crizotinib therapy after initial disease progression in Chinese patients with advanced ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2017; 8(25):41631-41640.
- Horinouchi 2017** Horinouchi H, Maemondo M, Hida T, et al. Phase 2 study of ceritinib in patients with ALK+ NSCLC with prior alectinib treatment in Japan: ASCEND-9. International Association for the Study of Lung Cancer's 18th World Conference on Lung Cancer (WCLC), Yokohama, Japan 2017.
- Huber 2019** Huber R M, Hansen K H, Paz-Ares Rodriguez L, West H L, Reckamp K L, Leigh N B, Tiseo M, Smit E F, Kim D W, Gettinger S N, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial . *Journal of Thoracic Oncology* 2019
- Itchins 2017** Itchins M, Chia PL, Hayes SA, Howell VM, Gill AJ, Cooper WA, John T, Mitchell P, Millward M, Clarke SJ, Solomon B, Pavlakis N. Treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A review of the landscape and approach to emerging patterns of treatment resistance in the Australian context. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2017; 13:3-13
- Ito 2017** Ito K, Hataji O, Kobayashi H, Fujiwara A, Yoshida M, D'Alessandro-Gabazza CN, Itani H, Tanigawa M, Ikeda T, Fujiwara K, et al. Sequential Therapy with Crizotinib and Alectinib in ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer-A Multicenter Retrospective Study. *Journal of thoracic oncology* 2017; 12(2):390-396
- Iwama 2017** Iwama E, Goto Y, Murakami H, Harada T, Tsumura S, Sakashita H, Mori Y, Nakagaki N, Fujita Y, Seike M, Bessho A, Ono M, Okazaki A, Akamatsu H, Morinaga R, Ushijima S, Shimose T, Tokunaga S, Hamada A, Yamamoto N, Nakanishi Y, Sugio K, Okamoto I. Alectinib for Patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol* 2017; 12(7):1161-1166
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Kassem 2019** Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek RR. Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 134:56-64
- Kayaniyil 2016** Kayaniyil S, Hurry M, Wilson J, et al. Treatment patterns and survival in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: a Canadian retrospective study. *Curr Oncol.* 2016; 23(6):e589-e97.
- Kim 2016** Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4):452-63.
- Kim 2017** Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017:JCO. 2016.71. 5904.
- Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- Kumar 2018** Kumar NM, Mathew M, Anila KN, Priyanka S. A review on newer tyrosine kinase inhibitors and their uses. *J Clin Diagn Res* 2018; 12(8):XE01-XE06
- Lee 2019** Lee J, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Choi Y, Ahn MJ. Efficacy and Safety of Lorlatinib in Korean Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With ALK or ROS1 Rearrangement Whose Disease Failed to Respond to a Previous Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clin Lung Cancer* 2019; 20(3):215-221
- Lei 2016** Lei YY, Yang JJ, Zhang XC, Zhong WZ, Zhou Q, Tu HY, Tian HX, Guo WB, Yang LL, Yan HH, Chen HJ, Xie Z, Su J, Han JF, Wu YL. Anaplastic Lymphoma Kinase Variants and the Percentage of ALK-Positive Tumor Cells and the Efficacy of Crizotinib in Advanced NSCLC. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(3):223-231.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Lin 2018** Lin JJ, Zhu VW, Schoenfeld AJ, et al. Brigatinib in patients with alectinib-refractory ALK-positive NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(10):1530-8.
- Lin 2020** Lin J J, Schoenfeld A J, Zhu V W, Yeap B Y, Chin E, Rooney M, Plodkowski A J, Digumarthy S R, Dagogo-Jack I, Gainor J F, Ou S H I, Riely G J, Shaw A T. Efficacy of Platinum/Pemetrexed Combination Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC Refractory to Second-Generation ALK Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology* 2020 ; 15 (2 ):258 -265
- Metro 2016** Metro G, Lunardi G, Bennati C, Chiarini P, Sperduti I, Ricciuti B, Marcomigni L, Costa C, Crinò L, Floridi P, Gori S, Chiari R. Alectinib's activity against CNS metastases from ALK-positive non-small cell lung cancer: a single institution case series. *J Neuro-Oncol* 2016; 129(2):355-361
- Metro 2018** Metro G, Passaro A, Lo Russo G, et al. Ceritinib compassionate use for patients with crizotinib-refractory, anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2018; 14(4):353-61.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 02/04/2012** 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 spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- NCCN 2019** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2019–August 30, 2019.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- NICE 2018** NICE. Single technology appraisal, Brigatinib for treating ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib [ID1328] Committee papers. 2018. (Updated: 3 October 2018) Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10268/documents/committee-papers>. Accessed: November 2018.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Lorlatinib for treating ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID1338]. In development [GID-TA10317]. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10317>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2020 r.

Lorviqua (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- NICE DSU 2020** NICE technical support document – population-adjusted indirect comparisons MAIC and STC. Dostępne pod adresem: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/population-adjusted-indirect-comparisons-maic-and-stc/>, data ostatniego dostępu: 10 kwietnia 2020 r.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Novello 2017** Novello S, Mazieres J, Oh I, et al. Primary results from the phase III alur study of alectinib versus chemotherapy in previously treated alk+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). Madrid 2017 ESMO congress2017.
- Novello 2018** Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409-1416
- Okauchi 2020** Okauchi S, Numata T, Nawa T, Ichimura H, Saito T, Hayashihara K, Yamada H, Satoh H, Endo T, Inage Y, Kaburagi T, Kiyoshima M, Yamada Y, Tamura T, Saito K, Inagaki M, Hizawa N, Sato Y, Shiozawa T, Sekine I, Ishikawa H, Kurihima K, Sakai M, Kamiyama K, Kimura M, Kikuchi N, Nakamura H, Furukawa K, Kodama T, Miyazaki K, Yamashita T, Hayashi S, Funayama Y, Nomura A. Real clinical practice in ALK-rearranged NSCLC patients: A retrospective observational study. *Anticancer Research* 2020; 40(2):957-964
- Ou 2014** Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, Crino L, Selaru P, Cohen DP, Clark JW, Riely GJ. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 2014; 25(2):415-422
- Ou 2016** Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged NonSmall-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(7):661-8.
- Ou 2020** Ou S I, Gadgeel S M, Barlesi F, Yang J C, De Petris L, Kim D W, Govindan R, Dingemans A M, Crino L, Lena H, Popat S, Ahn J S, Dansin E, Mitry E, Muller B, Bordogna W, Balas B, Morcos P N, Shaw A T. Pooled overall survival and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer . *Lung Cancer* 2020 ; 139 :22 -27
- Pellegrino 2018** Pellegrino B, Facchinetti F, Bordi P, Silva M, Gnetti L, Tiseo M. Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(2):e151-e161
- Peters 2018** Peters S , Shaw AT , Besse B et al. 1399P Impact of lorlatinib on patient-reported outcomes (PROs) in patients (Pts) with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC) *Annals of Oncology* 2018; 29(suppl\_8).
- Peters 2020** Peters S, Shaw A T, Besse B, Felip E, Solomon B J, Soo R A, Bearz A, Gadgeel S M, Lin C C, Kao S, Seto T, Masters E T, Abbattista A, Clancy J S, Thurm H, Reisman A, Peltz G, Ross Camidge D. Impact of lorlatinib on patient-reported outcomes in patients with advanced ALK-positive or ROS1-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 144:10-19
- Polanski 2016** Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023-8.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field\\_ema\\_committee%253Atitle\\_field/PRAC](https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_committee%253Atitle_field/PRAC) Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Shaw 2009** Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4247-53.

Lorviqua (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- Shaw 2016** Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK -positive, crizotinib-resistant, nonsmall-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2):234-42.
- Shaw 2017** Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Dietrich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini JF, Abbattista A, Solomon BJ. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(12):1590-1599
- Shaw 2017a** Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK -rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7):874-86.
- Shaw 2019** Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, Riely GJ, Ou SI, Clancy JS, Li S, Abbattista A, Thurm H, Satouchi M, Camidge DR, Kao S, Chiari R, Gadgeel SM, Felip E, Martini JF. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(16):1370-1379
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Solomon 2016** Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl 15):9009. [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.9009](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9009).
- Solomon 2017** Phase 1/2 study of PF-06463922 (an ALK/ros1 tyrosine kinase inhibitor) in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring specific molecular alterations. Dostęp on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970865?term=NCT01970865&rank=1>.
- Solomon 2017a** Solomon B, Shaw A, Ou SI, et al. OA 05.06 Phase 2 Study of Lorlatinib in Patients with Advanced ALK<sup>+</sup>/ROS1<sup>+</sup> Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(11, Suppl2):S382-S383.
- Solomon 2018** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin C-C, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini J-F, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ignatius Ou S-H, Shaw AT. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12):1654-1667
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>  
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Watanabe 2016** Watanabe S, Hayashi H, Okamoto K, Fujiwara K, Hasegawa Y, Kaneda H, Tanaka K, Takeda M, Nakagawa K. Progression-Free and Overall Survival of Patients With ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treated Sequentially With Crizotinib and Alectinib. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(6):528-534
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- WHO-UMC 2020** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.

Lorviqua (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

***Yoshida 2018***

Yoshida H, Kim YH, Ozasa H, Sakamori Y, Tsuji T, Nomizo T, Yasuda Y, Yamamoto T, Ajimizu H, Hirai T. Efficacy of Ceritinib After Alectinib for ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. In Vivo 2018; 32(6):1587-1590

***Zhu 2020***

Zhu V W, Lin Y T, Kim D W, Loong H H, Nagasaka M, To H, Ang Y L, Ock C Y, Tchekmedyan N, Ou S I, Syn N L, Reungwetwattana T, Lin C C, Soo R A. An International Real-World Analysis of the Efficacy and Safety of Lorlatinib Through Early or Expanded Access Programs in Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory ALK-Positive or ROS1-Positive NSCLC. J Thorac Oncol 2020

***Zou 2015***

Zou HY, Li Q, Engstrom LD, et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. Proc Nat Acad Sci. 2015;112(11):3493–3498

**Lorviqua (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji