

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0



BRYGATYNIB (ALUNBRIG®) W TERAPII PACJENTÓW Z NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ REARANŻACJI ALK, NIELECZONYCH UPZEDNIO INHIBITOREM ALK



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26 czerwca 2020 roku
W dniu 27 stycznia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.51.2020.EL.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Pharma Sp. z o. o.

ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	7
STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	15
2.3. Wyszukiwanie badań	17
2.3.1. Strategia wyszukiwania	17
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	17
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	18
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	18
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	19
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych	19
2.6. Analiza wyników	19
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	21
3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej	21
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	25
3.2.1. Badanie ALTA-1L dla porównania brygatynibu z kryzotynibem	25
3.2.2. Badania ALEX i ALESIA do porównania pośredniego brygatynibu z alektynibem	27
3.3. Porównanie pośrednie	29
3.3.1. Analiza homogeniczności badań	29
3.3.2. Metodyka i założenia porównania pośredniego ALC vs BRG	34
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	36
4.1. Porównanie bezpośrednie brygatynibu z kryzotynibem	36
4.1.1. Progresja choroby	36
4.1.2. Przeżycie całkowite	44
4.1.3. Odpowiedź na leczenie	45
4.1.4. Zaprzestanie terapii	49
4.1.5. Zdarzenia niepożądane	50

4.1.6.	Jakość życia.....	59
4.2.	Porównanie pośrednie brygatynibu z alektynibem	65
4.2.1.	Progresja choroby.....	65
4.2.2.	Przeżycie całkowite.....	66
4.2.3.	Odpowiedź na leczenie.....	67
4.2.4.	Zaprzestanie terapii.....	69
4.2.5.	Zdarzenia niepożądane.....	69
4.2.6.	Jakość życia.....	71
5.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	73
6.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	75
7.	WNIOSKI I PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ	78
8.	OGRANICZENIA.....	82
9.	DYSKUSJA	83
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	87
11.	BIBLIOGRAFIA	88
12.	SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	92
ANEKS A.	WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	100
A.1.	Strategie wyszukiwania badań.....	100
A.1.1.	Przeszukanie dla brygatynibu	100
A.1.2.	Przeszukanie dla porównania pośredniego z ALC.....	101
A.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków	102
A.3.	Badania wykluczone z analizy	104
A.3.1.	Przeszukanie dla brygatynibu	104
A.3.2.	Przeszukanie dla porównania pośredniego z ALC.....	110
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	112
B.1.	Charakterystyka badań klinicznych.....	112
B.1.1.	ALTA-1L.....	112
B.1.2.	ALEX.....	115
B.1.3.	ALESIA	119
B.2.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	123
B.2.1.	ALTA-1L.....	123
B.2.2.	ALEX.....	126
B.2.3.	ALESIA	129

ANEKS C.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ	132
C.1.	Pozostałe wyniki badania ALTA-1L	132
C.1.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby	132
C.1.2.	Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach w zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej	133
C.1.3.	Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach	135
C.1.4.	Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie terapii	139
C.1.5.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku	140
C.1.6.	Jakość życia	141
C.2.	Badanie ALEX	146
C.2.1.	Progresja choroby	146
C.2.2.	Przeżycie całkowite	150
C.2.3.	Odpowiedź na leczenie	151
C.2.4.	Ekspozycja na leczenie	153
C.2.5.	Zaprzestanie terapii	153
C.2.6.	Zdarzenia niepożądane	154
C.2.7.	Jakość życia	159
C.3.	Badanie ALESIA	161
C.3.1.	Progresja choroby	161
C.3.2.	Przeżycie całkowite	163
C.3.3.	Odpowiedź na leczenie	163
C.3.4.	Ekspozycja na leczenie	165
C.3.5.	Zaprzestanie terapii	165
C.3.6.	Zdarzenia niepożądane	165
C.3.7.	Jakość życia	168
ANEKS D.	POZOSTAŁE WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO	169
D.1.	Progresja choroby	169
D.1.1.	W zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu	169
D.1.2.	W zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej	169
D.2.	Przeżycie całkowite	169
D.2.1.	W zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej	170
D.3.	Odpowiedź na leczenie	170
D.3.1.	W zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu	170
D.3.2.	W zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej	171
D.4.	Zdarzenia niepożądane (wyniki dla pierwszej analizy pośredniej, IA1)	171
ANEKS E.	PORÓWNANIE POŚREDNIE (ANALIZA WRAŻLIWOŚCI)	173

E.1.	Wyniki metaanaliz	173
E.1.1.	Progresja choroby	173
E.1.2.	Przeżycie całkowite	174
E.1.3.	Odpowiedź na leczenie	175
E.1.4.	Zaprzestanie terapii	176
E.1.5.	Zdarzenia niepożądane	177
E.1.6.	Forest-plot	181
E.2.	Wyniki porównania pośredniego ALTA-1L z badaniami ALEX i ALESIA	190
E.2.1.	Progresja choroby	190
E.2.2.	Przeżycie całkowite	192
E.2.3.	Odpowiedź na leczenie	192
E.2.4.	Zaprzestanie terapii	193
E.2.5.	Zdarzenia niepożądane	193
E.2.6.	Jakość życia	195
ANEKS F.	FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI RCT	196
ANEKS G.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	199
G.1.	EMA (ADRREPORTS)	199
G.2.	Raporty WHO / Vigibase	199

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
ALC	Alektynib (<i>Alectinib</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALK+	Obecna rearanżacja ALK
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (<i>łac. Bis in die</i>)
BRG	Brygatynib (<i>Brigatinib</i>)
CER	Cerytynib (<i>Ceritinib</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CRZ	Kryzotynib (<i>Crizotinib</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych

(Health Technology Assessment)

IA	Analiza pośrednia <i>(Interim analysis)</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <i>(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)</i>
iPD	Wewnątrzczaszkowa progresja <i>(Intracranial progression)</i>
iPFS	Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby <i>(Intracranial progression-free survival)</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Intention To Treat Analysis)</i>
iTTP	Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby <i>(Time to intracranial progression)</i>
MA	Metaanaliza badań
MAIC	Porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji <i>(Matching-adjusted indirect comparison)</i>
MD	Średnia różnica bezwzględna <i>(Mean absolute difference)</i>
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej <i>(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Modified Intention to Treat Analysis)</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	Nieoznaczalne <i>(Not estimable)</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie <i>(Number Needed to Harm)</i>
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich <i>(Number Needed To Treat)</i>

NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PD	Progresja choroby (<i>Disease progression</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
QD	Raz na dobę (<i>łac. quaque die</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenie antynowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SDi	Stabilna choroba (<i>Stable disease</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane występujące w czasie leczenia (<i>Treatment-emergent adverse events</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (<i>Time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu (Alunbrig®) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie brygatynibu (BRG) z komparatorami, tj. z kryzotynibem (CRZ) i alektynibem (ALC). Dodatkowo poszukiwano przeglądów systematycznych oraz badań oceniających efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT dla porównania BRG vs CRZ (ALTA-1L),
- 2 badania RCT dla porównania ALC vs CRZ (ALEX, ALESIA) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego BRG vs ALC przez wspólną grupę referencyjną, czyli CRZ.

W analizie podstawowej uwzględniono badania ALTA-1L i ALEX z uwagi na stosunkowo dużą homogeniczność, gdyż obie prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne, ukierunkowane na wykazanie przewagi ocenianych interwencji (BRG, ALC) nad komparatorem (CRZ) w zakresie przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów z rakiem płuc ALK+, dotychczas nieleczonych inhibitorem ALK. Odnotowano wprawdzie drobne różnice w charakterystyce populacji obu badań, ale wydają się one nie mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki, o czym świadczą zbliżone efekty terapeutyczne uzyskane w grupach kontrolnych obu badań.

Z kolei badanie ALESIA zostało zaprojektowane do potwierdzenia spójności wyników z badaniem ALEX w zakresie przeżycia wolnego od progresji, obejmowało wyłącznie pacjentów rasy azjatyckiej, a liczebność próby, a co za tym idzie moc statystyczna, była mniejsza niż pozostałych badań, dlatego jego wyniki zostały uwzględnione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie BRG vs CRZ

Wykazano istotną statystycznie przewagę BRG w porównaniu z CRZ w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie:
 - niezależnej zaślepionej komisji (HR = 0,49 [0,35; 0,68]),
 - badacza (HR = 0,43 [0,31; 0,61]),

- uzyskania ogólnej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w ocenie:
 - niezależnej zaślepionej komisji (RR = 1,20 [1,01; 1,41], NNT = 9 [5; 86]),
 - badacza (RR = 1,19 [1,002; 1,41], NNT = 9 [5; 308]).

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w ramieniu BRG NR [95%CI: 19,38; NR], podczas gdy w ramieniu CRZ wyniosła jedynie 13,83 mies. [95%CI:9,30; 20,80].

W analizie warstwowej potwierdzono, że korzyści z BRG odnoszą zarówno pacjenci bez przerzutów do OUN, jak również chorzy z przerzutami do OUN, przy czym różnica względem CRZ była zdecydowanie wyższa u tych ostatnich (HR = 0,65 vs HR = 0,25 dla przeżycia wolnego od progresji).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,92 [0,57; 1,47]), co prawdopodobnie spowodowane jest niedojrzałością danych dla tego punktu końcowego oraz stosunkowo dużym odsetkiem pacjentów rozpoczynających terapię BRG po niepowodzeniu CRZ.

Porównanie pośrednie BRG vs ALC

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG oraz ALC w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 1,00 [0,64; 1,57] w ocenie badacza),
- przeżycia całkowitego (HR = 1,21 [0,64; 2,27]),
- odpowiedzi na leczenie (RR = 1,08 [0,88; 1,33] w ocenie badacza).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie BRG vs CRZ

W momencie drugiej analizy pośredniej, gdy mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była niemal 3-krotnie dłuższa niż na CRZ (24,3 mies. vs 8,4 mies.) wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym uznanych za związane z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do redukcji dawki leku, zdarzeń niepożądanych ogółem prowadzących do tymczasowego odstawienia leku, zdarzeń niepożądanych ogółem ≥ 3 . stopnia, w tym także uznanych za związane z leczeniem oraz SAE uznanych za związane z leczeniem.

W grupie BRG częściej raportowano zmiany skórne, nadciśnienie oraz krwawienia z nosa, natomiast rzadziej dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zakrzepicę żył głębokich oraz objawy retencji wody w organizmie, które mogą świadczyć o niewydolności serca.

Porównanie pośrednie BRG vs ALC

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Stosowanie BRG w porównaniu z ALC wiązało się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, zdarzeń

niepożądanych prowadzących do redukcji dawek leku oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do tymczasowego odstawienia leku.

Szczegółowa analiza wskazuje, że w grupie BRG wyższe było ryzyko wysypki, biegunki oraz nudności i wymiotów, a niższe zaparcie oraz obrzęków.

■ Wyniki analizy jakości życia

Porównanie bezpośrednie BRG vs CRZ

Wykazano istotną statystycznie przewagę BRG w porównaniu z CRZ w odniesieniu do:

- wydłużenia czasu trwania poprawy jakości życia w obszarze:
 - globalnej oceny stanu zdrowia (HR = 0,16 [0,06; 0,42]),
 - funkcjonowania fizycznego (HR = 0,23 [0,09; 0,62]), w rolach życiowych (HR = 0,48 [0,25; 0,93]) i społecznego (HR = 0,30 [0,13; 0,69])
 - oraz objawów obejmujących zmęczenie (HR = 0,47 [0,26; 0,85]), nudności i wymioty (HR = 0,29 [0,10; 0,84]) oraz utratę apetytu (HR = 0,18 [0,06; 0,56]),
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia w obszarze globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania emocjonalnego i społecznego oraz objawów obejmujących nudności i wymioty, utratę apetytu i zaparcia.

Porównanie pośrednie BRG vs ALC

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia w obszarze globalnej oceny stanu zdrowia (HR = 1,06 [0,50; 2,24]), natomiast BRG w porównaniu do ALC istotnie statystycznie wydłużał czas do pogorszenia stanu zdrowia w obszarze duszności (HR = 0,37 [0,18; 0,78]).

■ Wnioski końcowe

Podsumowując, BRG cechuje się wyższą skutecznością niż CRZ oraz porównywalną do ALC w zakresie poprawy przeżycia wolnego od progresji, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu jej trwania u pacjentów w I linii leczenia raka płuca ALK+. Szczególne korzyści z zastosowania BRG odnosili pacjenci z obecnością przerzutów do mózgu. Profil bezpieczeństwa wszystkich trzech ocenianych leków wydaje się porównywalny, przy czym po zastosowaniu CRZ zdecydowanie częściej występowały objawy retencji wody w organizmie, mogące świadczyć o niewydolności serca.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu (Alunbrig®) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (NDRP ALK+), nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK.

Interwencja

- Brygatynib stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4].

Komparatory

- Alektynib stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [5].
- Kryzotynib stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [6].

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresja choroby, w tym progresja w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).
- Odpowiedź na leczenie.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją.
- Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne dla interwencji.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań dla punktów końcowych, dla których było to konieczne/możliwe,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1). Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą ze zdefiniowanymi komparatorami, a biorąc pod uwagę spodziewany brak bezpośredniego porównania względem monoterapii alektynibem, określono również kryteria włączenia i wykluczenia dla badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera (Tabela 2).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP ALK+, nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK	• X
Interwencja	• Brygatynib	• X
Komparator	• Kryzotynib • Alektynib	• X

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją (RCT, ang. <i>randomized controlled trial</i>), • badania obserwacyjne, • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej dla badań do porównania pośredniego z alektynibem

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP ALK+, nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Alektynib 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Kryzotynib 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją (RCT, ang. <i>randomized controlled trial</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych

2.3. Wyszukiwanie badań

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji i populacji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

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

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

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

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką raka płuca (Aneks A.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.2).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w kwietniu 2020 roku i zaktualizowano w czerwcu 2020 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

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

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [7]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników [8, 9] (Aneks D).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

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

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

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

2.6. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

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

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD / 95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

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

Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera [10]. Interwencję ocenianą (BRG) i komparator (ALC) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (CRZ), wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (BRG vs ALC).

[REDACTED]

W analizie klinicznej ekstrahowano dane z publikacji głównych do badań i dla tych danych przedstawionych w tabelach nie podawano źródła (podawano przypisy jedynie dla danych przedstawionych na wykresach/rysunkach). Ponadto ekstrahowano dane z pozostałych publikacji do badań i dla takich danych przedstawionych w każdej formie (tabela, wykres lub rysunek) każdorazowo podawano źródło w przypisach.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1451 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1245 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 65 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (ALTA-1L) porównujące brygatynib z kryzotynibem (BRG vs CRZ), opisane w 19 publikacjach (Rysunek 1; Tabela 3).

Do analizy klinicznej włączono także 6 przeglądów systematycznych obejmujących ocenę stosowania BRG w populacji docelowej (Tabela 3).

Nie odnaleziono natomiast badań efektywności rzeczywistej (RWE, *real-world evidence*) dla BRG w populacji docelowej, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Wobec powyższego nie włączano również badań RWE dla komparatorów.

Nie odnaleziono także badań randomizowanych porównujących BRG z ALC. W związku z tym przeprowadzono drugie przeszukanie baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej ukierunkowane na identyfikację badań RCT, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego BRG z ALC przez wspólną grupę referencyjną (CRZ).

W wyniku powyższego przeszukania zidentyfikowano łącznie 3473 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1910 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 31 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania RCT porównujące ALC z CRZ:

- badanie ALEX opisane w 18 publikacjach,
- badanie ALESIA opisane w 4 publikacjach (Rysunek 2; Tabela 4).

W kolejnym etapie analizy klinicznej przeprowadzono analizę homogeniczności badania ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ z badaniami oceniającymi ALC względem CRZ tj. ALEX i ALESIA (Rozdz. 3.2, 3.3).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie dla BRG

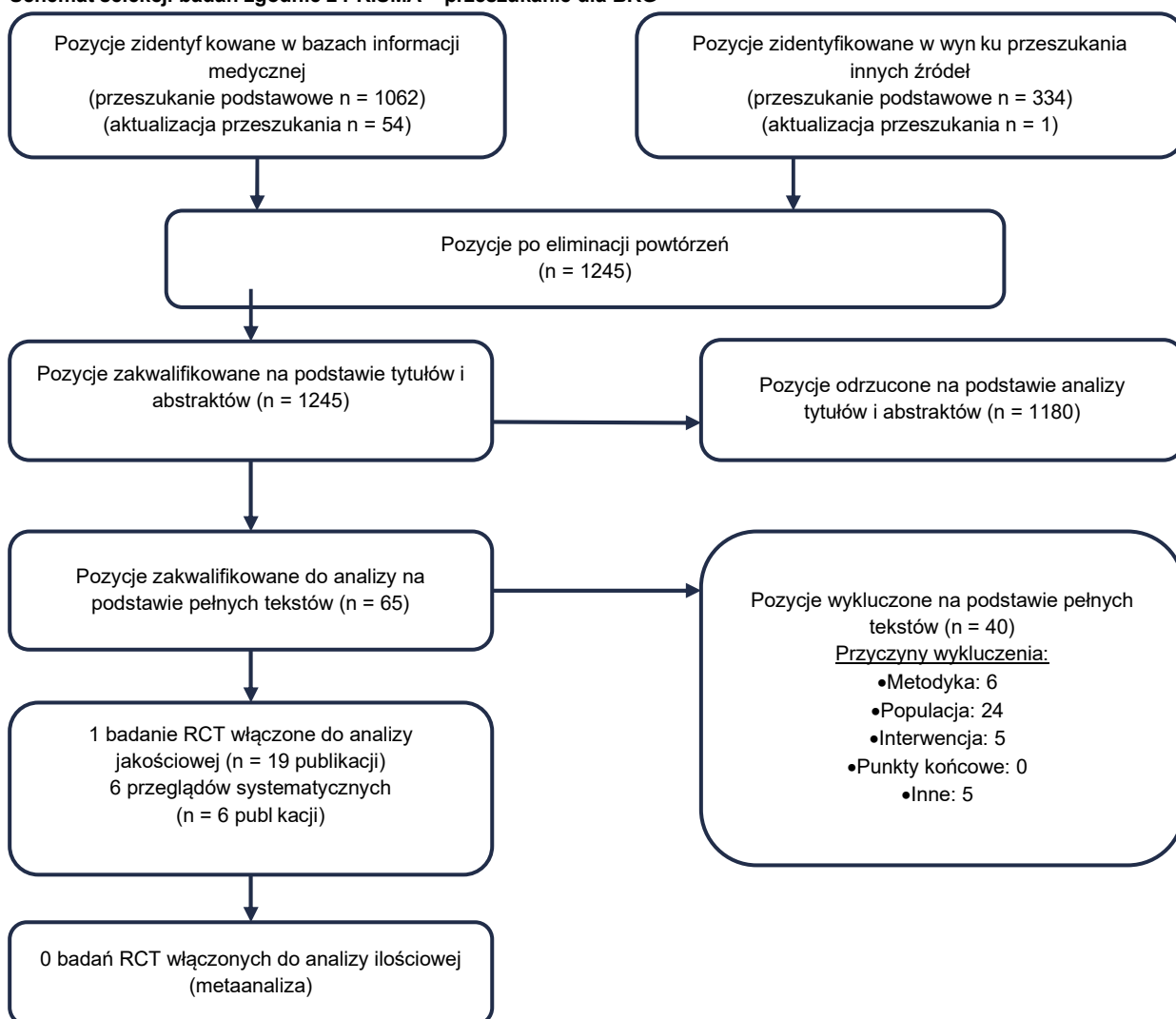


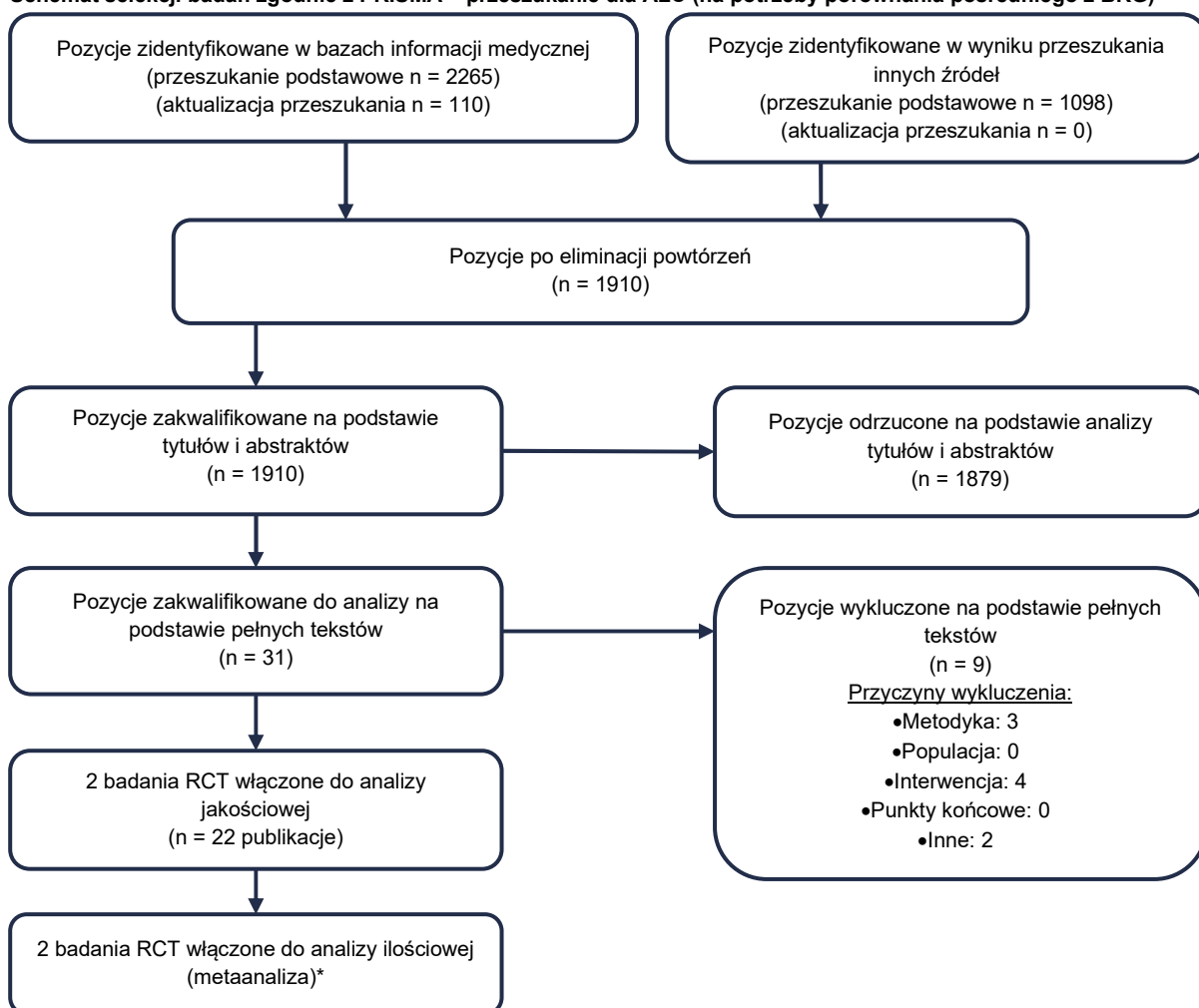
Tabela 3.
Publikacje włączone do analizy klinicznej dotyczące BRG

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie ALTA-1L (RCT)			
1.	Ahn 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[12]
2.	Califano 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[13]
3.	Califano 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[14]
4.	Camidge 2018a*	Publikacja pełnotekstowa	[15]
5.	Camidge 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[16]
6.	Camidge 2019a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[17]
7.	Campelo 2019a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[18]
8.	Campelo 2019b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[19]
9.	EUCTR2015-003447-19-NL 2016	Raport z EU Clinical Trials Register	[20]
10.	Griesinger 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[21]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
11.	NCT02737501 2016	Raport z clinicaltrials.gov	[22]
12.	Popat 2016	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[23]
13.	Popat 2018	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[24]
14.	Tiseo 2017a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[25]
15.	Tiseo 2017b	Doniesienie konferencyjne (poster)	[26]
16.	Yang 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[27]
17.	AP26113-13-301_ALTA-1L	Raport z Takeda Clinical Trials	[28]
18.	Raport EMA oceniający lek Alunbrig		[29]
Przeglądy systematyczne			
20.	Ando 2020	Publikacja pełnotekstowa	[30]
21.	Breadner 2020	Publikacja pełnotekstowa	[31]
22.	Elliott 2020	Publikacja pełnotekstowa	[32]
23.	Fan 2018	Publikacja pełnotekstowa	[33]
24.	Khan 2019	Publikacja pełnotekstowa	[34]
25.	Zhang 2019	Publikacja pełnotekstowa	[35]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla ALC (na potrzeby porównania pośredniego z BRG)



* Badania włączone do metaanalizy w ramach analizy wrażliwości (Aneks D).

Tabela 4.
Publikacje włączone na potrzeby porównania pośredniego z ALC

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie ALEX (RCT)			
1.	Camidge 2018c	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i poster)	[36]
2.	Camidge 2019b	Publikacja pełnotekstowa	[37]
3.	Gadgeel 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[38]
4.	Gadgeel 2018	Publikacja pełnotekstowa	[39]
5.	Hoffknecht 2020	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[40]
6.	Mok 2017a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[41]
7.	Mok 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[42]
8.	Mok 2020	Publikacja pełnotekstowa	[43]
9.	Perol 2019	Publikacja pełnotekstowa	[44]
10.	Peters 2017*	Publikacja pełnotekstowa	[45]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
11.	Thomas 2019	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[46]
12.	Shaw 2017	Doniesienie konferencyjne (abstrakt i prezentacja)	[47]
13.	NCT02075840	Raport z clinicaltrials.gov	[48]
14.	EUCTR2013-004133-33	Raport z EU Clinical Trials Register	[49]
15.		Raport EMA oceniający lek Alecensa	[50]
16.		Raport FDA oceniający lek Alecensa	[51]
17.		Raport EUnetHTA oceniający lek Alecensa	[52]
18.		Raport NICE oceniający lek Alecensa	[53]
Badanie ALESIA (RCT)			
19.	Zhou 2018a	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[54]
20.	Zhou 2018b	Doniesienie konferencyjne (abstrakt)	[55]
21.	Zhou 2019*	Publikacja pełnotekstowa	[56]
22.	NCT02838420	Raport z clinicaltrials.gov	[57]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

3.2.1. Badanie ALTA-1L dla porównania brygatynibu z kryzotynibem

Badanie ALTA-1L porównujące BRG z CRZ stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). W badaniu ALTA-1L uczestniczyli dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym ALK-dodatnim NDRP, nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK. Dopuszczano udział pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu/ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

W ramach badania zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak) oraz ukończenie uprzednio co najmniej 1 pełnego cyklu chemioterapii z powodu lokalnie zaawansowanej/przerzutowej choroby (tak vs nie). W badaniu nie opisano zastosowanej metody randomizacji ani ukrycia kodu alokacji.

W procedurze randomizacji 275 pacjentów biorących udział w badaniu przydzielono do jednej z dwóch grup. W grupie badanej (137 pacjentów) stosowano BRG w dawce 180 mg p.o., raz na dobę po 7-dniowym okresie wstępnym, podczas którego przyjmowano dawkę 90 mg p.o. raz na dobę. W grupie kontrolnej (138 pacjentów) stosowano CRZ w dawce 250 mg p.o., 2 razy na dobę.

Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez niezależną zaślepioną komisję, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub konieczności przerwania terapii z innego powodu. Jednakże w badaniu dopuszczano możliwość kontynuowania terapii BRG po progresji choroby, jeśli zdaniem lekarza nadal istniały przesłanki korzyści klinicznej ze stosowanego leczenia.

W badaniu dopuszczano podawanie BRG pacjentom przydzielonym do grupy kontrolnej, u których wystąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależną zaślepioną komisję, po 10-dniowym okresie przerwy (*washout*). Ostatecznie 44% chorych z grupy kontrolnej rozpoczęło leczenie BRG po wystąpieniu progresji.

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupami – badaną i kontrolną. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 58 i 60 lat, a mężczyźni stanowili 50% i 41% włączonych odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej. Przewagę w obu grupach stanowili pacjenci rasy białej (55% i 62% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). U zdecydowanej większości pacjentów zdiagnozowano NDRP w IV stadium zaawansowania (93%), o typie histologicznym gruczolakoraka (96%). Do badania włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–2, przy czym u zdecydowanej większości stopień sprawności wynosił 0 lub 1 (96%). Obie grupy były również porównywalne pod względem odsetka pacjentów z obecnością przerzutów do mózgu (29% vs 30%), uprzednio leczonych CHT systemową z powodu lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby (26% vs 27%), a także przebytej radioterapii mózgu (13% vs 14%).

Wyniki badanie ALTA-1L pochodzą z 2 analiz cząstkowych (IA, ang. *interim analysis*):

- IA, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 11,0 mies. w grupie BRG oraz 9,3 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 19 lutego 2018 roku) oraz
- IA2, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 24,9 mies. w grupie BRG oraz 15,2 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 28 czerwca 2019 roku).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ALTA-1L było przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC, ang. *blinded independent review committee*). Ponadto analizowano również: przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza, przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji, czas do ogólnoustrojowej i wewnątrzczaszkowej progresji choroby, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie¹ i czas jej trwania oraz czas do jej uzyskania, wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie i czas jej trwania oraz czas do jej uzyskania, a także bezpieczeństwo terapii i jakość życia pacjentów.

W ramach badania ALTA-1L przeprowadzono ponadto szczegółowe analizy porównujące skuteczność BRG z CRZ w podgrupach pacjentów wydzielonych ze względu na:

- obecność lub brak obecności przerzutów do mózgu (ocena PFS),
- obecność mierzalnych lub mierzalnych, jak i niemierzalnych przerzutów do mózgu (ocena odpowiedzi na leczenie),
- uprzednie przebycie leczenia chemioterapią systemową lub brak takiego rodzaju leczenia (ocena PFS, OS i odpowiedzi na leczenie).

¹ W badaniu ALTA-1L odpowiedź na leczenie była definiowana jako odpowiedź potwierdzona (przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.) lub odpowiedź potwierdzona i niepotwierdzona (obejmująca potwierdzoną przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi, zgodną z kryteriami RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie oraz niepotwierdzoną tj. wczesną odpowiedź na leczenie).

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Natomiast analizę bezpieczeństwa i jakości życia oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), przy czym w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, a w analizie jakości życia pacjentów, u których dokonano oceny w punkcie początkowym (*baseline*) oraz co najmniej 1 oceny po rozpoczęciu leczenia.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem pewnych zastrzeżeń w domenie obejmującej ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji ze względu na brak opisu metody randomizacji i metody ukrycia kodu alokacji (Tabela 5). Sponsorem badania była firma Ariad Pharmaceuticals (obecnie Takeda Pharmaceutical).

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Tabela 5.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla BRG i CRZ wg skali Cochrane

Domena	ALTA-1L
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	PW
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N
Podsumowanie	PW

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia

3.2.2. Badania ALEX i ALESIA do porównania pośredniego brygatynibu z alektynibem

Badania ALEX oraz ALESIA porównujące ALC z CRZ to wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte próby kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych (typ IIA wg AOTMiT). Badanie ALEX stanowiło międzynarodowe badanie rejestracyjne dla ALC o testowanej hipotezie wyjściowej *superiority*. Natomiast celem badania ALESIA było potwierdzenie spójności wyników dla PFS w ocenie badacza uzyskanych w populacji pochodzenia wyłącznie azjatyckiego z wynikami obserwowanymi w badaniu ALEX.

W obu badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym ALK-dodatnim NDRP, nieleczeni systemowo z powodu zaawansowanego NDRP.

W badaniach ALEX i ALESIA zastosowano randomizację blokową z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2) oraz obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak), a w badaniu ALEX dodatkowo ze względu na rasę (azjatycka vs nieazjatycka).

Liczebność próby w badaniu ALEX była wyższa niż w badaniu ALESIA:

- do badania ALEX włączono 303 pacjentów, w tym 152 do grupy badanej oraz 151 do grupy kontrolnej,
- w badaniu ALESIA wzięło udział 187 pacjentów, w tym 125 w grupie badanej oraz 62 w grupie kontrolnej.

W obu badaniach pacjenci stosowali:

- w grupie badanej ALC w dawce 600 mg p.o., 2 razy na dobę,
- w grupie kontrolnej CRZ w dawce 250 mg p.o., 2 razy na dobę.

W obu badaniach leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta. Zgodnie z protokołami obu badań *cross-over* nie był dozwolony.

Badania różniły się pod względem niektórych charakterystyk wyjściowych pacjentów:

- mediana wieku pacjentów w grupach badanej i kontrolnej była wyższa w badaniu ALEX (58 i 54 lata) w porównaniu z badaniem ALESIA (51 i 49 lat),
- mężczyźni stanowili niecałe 44% w badaniu ALEX i 53% w badaniu ALESIA,
- wszyscy chorzy włączeni do badania ALESIA byli pochodzenia azjatyckiego, natomiast pacjenci tej rasy stanowili trochę ponad połowę populacji w badaniu ALEX (55%),
- żaden z pacjentów włączonych do badań ALEX i ALESIA nie był wcześniej leczony systemowo z powodu choroby rozsiaanej, w badaniu ALESIA dopuszczano włączanie chorych otrzymujących w przeszłości chemioterapię neo- lub adjuwantową (6% i 15% pacjentów w grupie badanej i kontrolnej).

Pozostałe charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone w obu badaniach:

- u zdecydowanej większości pacjentów w obu badaniach zdiagnozowano przerzutowego NDRP w IV stadium zaawansowania (97% ALEX, 92% ALESIA) o typie gruczolakoraka (92% w ALEX i 96% w ALESIA),
- większość chorych włączonych do obu badań cechowała się stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1 (96% w ALEX, 98% w ALESIA),
- obecność przerzutów w OUN była potwierdzona u 40% pacjentów z badania ALEX i 36% z badania ALESIA.

Badanie ALEX jest w toku, a do tej pory przeprowadzono trzy analizy pośrednie:

- IA1, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 18,6 mies. w grupie ALC oraz 17,6 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 9 lutego 2017 roku),
- IA2, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 27,8 mies. w grupie ALC oraz 22,8 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 1 grudnia 2017 roku) oraz
- IA3, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 37,8 mies. w grupie ALC oraz 23,0 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 30 listopada 2018 roku).

Badanie ALESIA również jest w toku, a dotychczas opublikowano wyniki jednej IA, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,2 mies. w grupie ALC oraz 15,0 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 31 maja 2018 roku).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach ALEX i ALESIA było przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza. Ponadto analizowano również: przeżycie wolne od progresji choroby w OUN, czas do progresji w OUN, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania, a także bezpieczeństwo terapii i jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności w obu badaniach przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Analizę bezpieczeństwa w obu badaniach oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach ALEX i ALESIA oceniono jako niskie we wszystkich obszarach (Tabela 6). Sponsorem obu badań była firma F. Hoffmann-La Roche. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

Tabela 6.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla ALC wg skali Cochrane

Domena	ALEX	ALESIA
Domena 1: Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	N	N
Domena 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N	N
Domena 3: Kompletność danych	N	N
Domena 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego	N	N
Domena 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	N	N
Podsumowanie	N	N

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia

3.3. Porównanie pośrednie

3.3.1. Analiza homogeniczności badań

W analizie homogeniczności uwzględniono badanie ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ oraz 2 badania dla porównania ALC vs CRZ (ALEX, ALESIA).

Badanie ALESIA różni się od pozostałych dwóch badań pod względem kilku istotnych parametrów. Przede wszystkim obejmowało wyłącznie pacjentów rasy azjatyckiej, natomiast w badaniach ALTA-1L i ALEX populacja była zróżnicowana, a Azjaci stanowili mniej niż połowę uczestników (40% i 46%). Badania ALTA-1L i ALEX to badania rejestracyjne, III fazy, ukierunkowane na wykazanie przewagi

ocenianych interwencji nad terapią standardową stosowaną w grupie kontrolnej (*superiority*), natomiast badanie ALESIA zaprojektowano celem potwierdzenia spójności wyników dla PFS w ocenie badacza uzyskanych w populacji pochodzenia wyłącznie azjatyckiego z wynikami obserwowanymi w badaniu ALEX. Z tego też względu badanie ALESIA uwzględnia mniejszą liczbę pacjentów (187 chorych zrandomizowanych w proporcji 2:1) niż każde z pozostałych dwóch badań (randomizacja w proporcji 1:1 obejmująca 275 chorych w badaniu ALTA-1L i 303 chorych włączonych do każdego z badań). Wobec powyższego do analizy podstawowej obejmującej porównanie pośrednie BRG vs ALC włączono badanie ALEX jako próbę kliniczną znacznie bardziej zbliżoną do badania ALTA-1L pod względem metodyki i charakterystyk populacji (Tabela 7).

Natomiast w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie pośrednie BRG vs ALC w oparciu o metaanalizę obu badań dla ALC tj. ALEX i ALESIA (Aneks E.2).

Jak wspomniano powyżej, badania ALTA-1L oraz ALEX to otwarte próby kliniczne III fazy, w których testowano hipotezę *superiority* (Tabela 7). Oceniane badania były w większości spójne pod względem charakterystyk wyjściowych populacji. Wyjątkiem są różnice odnośnie do wcześniejszego leczenia systemowego raka płuca oraz odsetka pacjentów z obecnymi przerzutami do mózgu. W obu badaniach pacjenci nie stosowali wcześniej inhibitora ALK, jednak blisko 1/3 pacjentów z badania ALTA-1L przebyło uprzednio chemioterapię systemową, podczas gdy pacjenci z badania ALEX nie mogli wcześniej być leczeni żadną terapią z powodu choroby przerzutowej, w tym także chemioterapią systemową. Ponadto więcej pacjentów z badania ALEX w porównaniu z chorymi z badania ALTA-1L w momencie rekrutacji miała obecne przerzuty do OUN (40% vs 29%). Trzeba jednak dodać, że dostępne są odpowiednie analizy warstwowe, umożliwiające przeprowadzenie porównań pośrednich w populacjach o zbliżonych cechach. W ramach badania ALTA-1L dostępne są analizy w podgrupach wydzielonych ze względu na brak lub przebycie uprzedniej chemioterapii systemowej, a w badaniach ALTA-1 i ALEX ze względu na brak lub obecność przerzutów do mózgu/OUN.

Pewne rozbieżności pomiędzy ocenianymi badaniami zidentyfikowano także w obszarze interwencji i komparatora. W badaniu ALTA-1L dopuszczano *cross-over*, a ostatecznie BRG po niepowodzeniu CRZ zastosowano u 44% pacjentów. W badaniu ALEX nie było *cross-over*, jednak w krajach, w których ALC był dostępny i został zarejestrowany do stosowania, pacjenci z grupy CRZ, u których wystąpiła progresja mogli rozpocząć leczenie ALC (nie podano informacji ilu pacjentów dotyczyła ta sytuacja).

Kolejna różnica dotyczyła sposobu oceny pierwszorzędnego punktu końcowego obu badań (PFS) oraz odpowiedzi na leczenie, która w badaniu ALTA-1L przeprowadzona była przez niezależną zaślepioną komisję², natomiast w badaniu ALEX wyłącznie przez badacza.

Trzeba jednak zwrócić uwagę, że pomimo zidentyfikowanych różnic w niektórych obszarach pomiędzy badaniami ALTA-1L i ALEX, wyniki uzyskane w grupach referencyjnych (CRZ) w odniesieniu do PFS, ORR oraz OS były zbliżone. W związku z powyższym, pomimo powyższych ograniczeń zdecydowano

² W badaniu uwzględniono także ocenę PFS przeprowadzoną przez badacza. Odpowiedź na leczenie oceniana była wyłącznie przez niezależną, zaślepioną komisję.

się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera mając na uwadze, że obie prace ALTA-1L i ALEX stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego BRG z ALC. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie z dostosowaniem cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 7.
Ocena homogeniczności badań ALTA-1L, ALEX oraz ALESIA

Kryterium	ALTA-1L		ALEX		ALESIA		
Metodyka							
Porównanie	BRG vs CRZ		ALC vs CRZ		ALC vs CRZ		
Faza badania, zaślepienie	Rejestracyjne III fazy, otwarte		Rejestracyjne III fazy, otwarte		III fazy, otwarte		
Analizy pośrednie (IA): mediana okresu obserwacji (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 11 mies. (0–20) vs 9,3 mies. (0–20,9) • IA2: 24,9 mies. (0–34,1) vs 15,2 mies. (0,1–36,0) 		<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 18,6 mies. (0,5–29,0) vs 17,6 mies. (0,3–27,0) • IA2: 27,8 mies. (14,05–31,05) vs 22,8 mies. (9,23–29,37) • IA3: 37,8 mies. vs 23,0 mies. 		<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 16,2 mies. [IQR 13,7–17,6] vs 15,0 mies. [IQR 12,5–17,3] 		
Hipoteza/cel	<i>Superiority</i>		<i>Superiority</i>		Wykazanie zgodności z wynikami PFS uzyskanymi w badaniu ALEX		
Pierwszorzędowy PK	PFS (niezależna zaślepiena komisja)		PFS (badacz)		PFS (badacz)		
Populacja							
Grupa	BRG	CRZ	ALC	CRZ	ALC	CRZ	
N	137	138	152	151	125	62	
Rasa biała	55%	62%	55%	54%	0%	0%	
Wiek [mediana (zakres)]	58 (27–86)	60 (29–89)	58 (25–88)	54 (18–91)	51 (43–59)	49 (41–59)	
Kobiety	50%	59%	55%	58%	49%	45%	
ECOG 0 lub 1	96%	96%	93%	93%	97%	98%	
Nigdy niepalący	61%	54%	61%	65%	67%	73%	
Stadium zaawansowania	IIIB	6%	9%	3%	4%	10%	7%
	IV	94%	91%	97%	96%	90%	94%
Wcześniejsze leczenie (chemioterapia)	26% (nowotwór lokalnie zaawansowany lub przerzutowy)	27% (nowotwór lokalnie zaawansowany lub przerzutowy)	0%	0%	6% (CHT neo-lub adjuwantowa)	15% (CHT neo-lub adjuwantowa)	

Kryterium	ALTA-1L		ALEX			ALESIA	
Gruzołakorak lub z przewagą utkania gruczołakoraka	94%	100%	90%	95%	94%	97%	
Przerzuty do mózgu/OUN (mieralne i niemieralne)	29%	30%	42%	38%	35%	37%	
Radioterapia mózgu	13%	14%	17%	14%	6%	8%	
Interwencja i komparator							
Dawkowanie BRG	180 mg QD		x			x	
Dawkowanie CRZ	250 mg BID		250 mg BID			250 mg BID	
Dawkowanie ALC	x		600 mg BID			600 mg BID	
Możliwość kontynuacji przypisanego leczenia po progresji	TAK, jeżeli były ku temu kliniczne przesłanki		NIE			NIE	
Cross-over w badaniu	TAK, na CRZ (44%)		NIE			NIE	
Wyniki w grupie kontrolnej (CRZ)							
Analiza pośrednia	IA1	IA2	IA1	IA2	IA3	IA1	
Mediana okresu obserwacji	9,3 mies. (0–20,9)	15,2 mies. (0,1–36,0)	17,6 mies. (0,3–27,0)	22,8 mies. (9,23–29,37)	23,0 mies.	15,0 mies. IQR [12,5 – 17,3]	
Mediana PFS (w ocenie badacza)	9,2 mies. [7,4; 12,9]	9,2 mies. [7,4; 12,9]	11,1 mies. [9,1; 13,1]	10,9 mies. [9,1; 12,9]	10,9 mies. [9,1; 12,9]	11,1 mies. [9,1; 13,0]	
Mediana PFS (niezależna komisja)	9,8 mies. [9,0; 12,9]	11,0 mies. [9,2; 12,9]	10,4 mies. [7,7; 14,6]	bd	bd	10,7 mies. [7,4; NE]	
ORR (niezależna komisja)	60%	62%	bd	bd	bd	bd	
ORR (w ocenie badacza)	57%	61%	75%	75%	bd	77%	
Mediana OS	NE	NE	NE	NE	NE	NE [19,8; NE]	

Kolorem niebieskim zaznaczono obszary, w ramach których odnotowano różnice pomiędzy badaniami ALTA-1L i ALEX, kolorem żółtym zaznaczono różnice pomiędzy ALTA-1L i ALESIA.

3.3.2. Metodyka i założenia porównania pośredniego ALC vs BRG

W ramach porównania BRG z ALC autorzy niniejszej analizy klinicznej przeprowadzili porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Porównanie oparto o:

- badania ALTA-1L i ALEX w ramach analizy podstawowej, oraz
- badania ALTA-1L oraz ALEX i ALESIA w ramach analizy wrażliwości (Aneks E).

Wyniki badania ALEX dostępne są w ramach 3 analiz pośrednich, natomiast w ramach badania ALTA-1L przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie (IA, interim *analysis*). Porównanie pośrednie przeprowadzono uwzględniając dane z obu badań dla zbliżonych okresów obserwacji (tj. IA1 oraz IA2). Nie uwzględniono wyników IA3 z badania ALEX z uwagi na brak analogicznej analizy cząstkowej z badania ALTA-1L (Tabela 8).

Tabela 8.
Dostępne okresy obserwacji z analiz pośrednich (IA) dla badań ALTA-1L i ALEX [mediana (zakres)]

ALTA-1L	ALEX
• IA1: 11 mies. (0–20) vs 9,3 mies. (0–20,9)	• IA1: 18,6 mies. (0,5–29,0) vs 17,6 mies. (0,3–27,0)
• IA2: 24,9 mies. vs 15,2 mies.	• IA2: 27,8 mies. (0,5–38,7) vs 22,8 mies. (0,3–36,7)
• Brak	• IA3: 37,8 mies. vs 23,0 mies.

Większość punktów końcowych z badań ALTA-1L i ALEX cechowała się zbliżoną definicją. Istotną różnicę odnotowano w przypadku odpowiedzi na leczenie, która w badaniu ALTA-1L oceniana była przez niezależną zaslepioną komisję, a w badaniu ALEX przez badacza, stąd porównanie w tym zakresie należy interpretować ze szczególną ostrożnością.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Porównanie bezpośrednie brygatynibu z kryzotynibem

4.1.1. Progresja choroby

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z istotną statystycznie, 51-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie BRG była dłuższa niż w ramieniu CRZ – ponad 2-krotnie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji oraz ponad 3-krotnie w ocenie badacza (Tabela 9, Wykres 1, Wykres 2). W 24. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza było ponad 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u chorych leczonych CRZ (56% vs 24%, Tabela 10).

Wysoką skuteczność BRG względem CRZ obserwowano także niezależnie od wcześniejszego leczenia chemioterapią systemową (Aneks C.1.2: Tabela 67, Tabela 68).

Tabela 9.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Ocena badacza						
11,0 vs 9,3	137	NR [NR; NR] ^a	138	9,2 mies. [7,4; 12,9] ^a	0,45 [0,30; 0,68]	0,0001 ^a
24,9 vs 15,2^b	137	29,4 mies. [21,2; NR]	138	9,2 mies. [7,4; 12,9]	0,43 [0,31; 0,61]	<0,0001
Ocena niezależnej zaślepionej komisji						
11,0 vs 9,3	137	NR [NR; NR]	138	9,8 mies. [9,0; 12,9]	0,49 [0,33; 0,74]	<0,001
24,9 vs 15,2^b	137	24,0 mies. [18,5; NR]	138	11,0 mies. [9,2; 12,9]	0,49 [0,35; 0,68]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane z publikacji Califano 2019.

b) Dane z publikacji Camidge 2019a.

Tabela 10.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

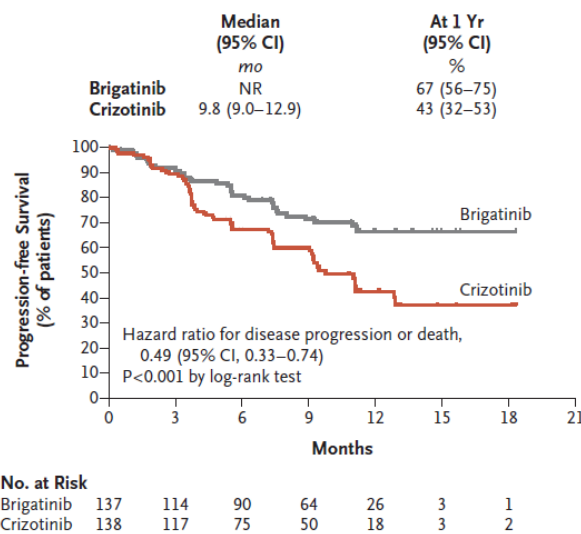
Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Ocena badacza				
12 mies.^a	137	69% [59; 76]	138	40% [30; 50]
24 mies.^{b,c}	137	56% [46; 64]	138	24% [16; 32]

Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Ocena niezależnej zaślepionej komisji				
12 mies.^a	137	67% [56; 75]	138	43% [32; 53]
18 mies.^{b,d}	137	63% [54; 71]	138	36% [27; 45]
24 mies.^{b,c}	137	48% [39; 57]	138	26% [18; 35]

- a) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3.
- b) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2.
- c) Dane z publikacji Camidge 2019a.
- d) Dane z raportu EMA.

Wykres 1.

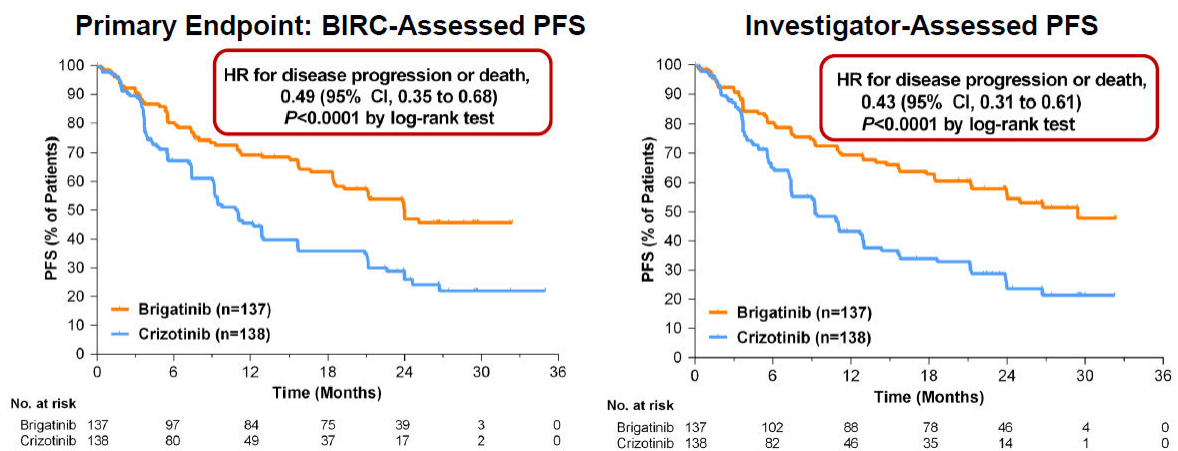
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Camidge 2018a (publikacja główna).

Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji oraz oceny badacza dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a.

4.1.1.1. Pacjenci z brakiem lub obecnością przerzutów do mózgu

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z istotną statystycznie, aż 75-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby wśród pacjentów z przerzutami do mózgu. Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej zaślepionej komisji w grupie BRG była ponad 4-krotnie dłuższa niż w ramieniu CRZ (Tabela 11, Wykres 3, Wykres 4). W 24. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej zaślepionej komisji było ponad 4-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u chorych leczonych CRZ (43% vs 10%, Tabela 12).

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wśród pacjentów z przerzutami do mózgu wiązało się także z istotną statystycznie, 69-procentową redukcją ryzyka wystąpienia wewnątrzczaszkowej progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Mediana przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji u pacjentów z przerzutami do mózgu leczonych BRG była ponad 4-krotnie dłuższa niż u pacjentów z przerzutami do mózgu z grupy CRZ (Tabela 13, Wykres 5, Wykres 6). W 24. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji w ocenie niezależnej zaślepionej komisji było ponad 3-krotnie wyższe u pacjentów z przerzutami do mózgu leczonych BRG niż u chorych z przerzutami do mózgu leczonych CRZ (48% vs 15%, Tabela 14).

Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Ocena	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Pacjenci z przerzutami do mózgu							
11,0 vs 9,3 ^a	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	40	NE [NE; NE]	41	5,6 mies. [3,8; 11,1]	0,20 [0,09; 0,46]	0,0001
24,9 vs 15,2 ^b	Ocena badacza	40	NR [18,4; NR]	41	5,9 mies. [3,7; 7,5]	0,24 [0,12; 0,45]	<0,0001
	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	40	24,0 mies. [18,4; NR]	41	5,6 mies. [3,8; 9,4]	0,25 [0,14; 0,46]	<0,0001
Pacjenci bez przerzutów do mózgu							
11,0 vs 9,3 ^a	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	97	NE [NE; NE]	97	11,1 mies. [9,2; NE]	0,72 [0,44; 1,18]	0,1909
24,9 vs 15,2 ^b	Ocena badacza	97	29,4 mies. [17,8; NR]	97	12,9 mies. [9,2; 18,6]	0,57 [0,38; 0,84]	0,0041
	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	97	24,0 mies. [15,7; NR]	97	13,0 mies. [9,5; 21,1]	0,65 [0,44; 0,97]	0,0298

*Wartość p raportowana przez autorów badania. NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane z raportu EMA.

b) Dane z publikacji Camidge 2019a.

Tabela 12.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

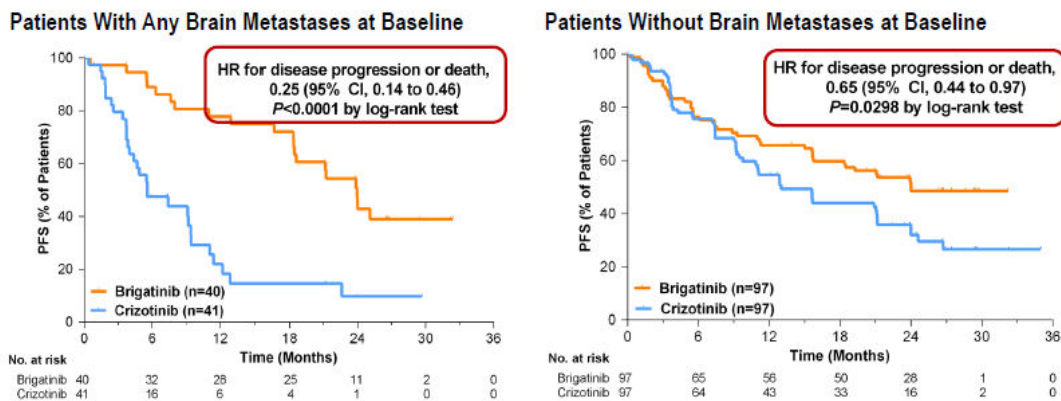
Czas od randomizacji	Ocena	BRG		CRZ	
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Pacjenci z przerzutami do mózgu					
12 mies. ^a	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	40	75% [56; 87]	41	25% [8; 46]
24 mies. ^b	Ocena badacza	40	61% [43; 75]	41	13% [4; 28]
	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	40	43% [25; 59]	41	10% [2; 25]
Pacjenci bez przerzutów do mózgu					
12 mies. ^a	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	97	63% [50; 74]	97	49% [36; 61]
24 mies. ^b	Ocena badacza	97	53% [42; 63]	97	28% [18; 38]
	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	97	50% [39; 61]	97	32% [22; 43]

a) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3; dane z raportu EMA.

b) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2; dane z publikacji Camidge 2019a.

Wykres 3.

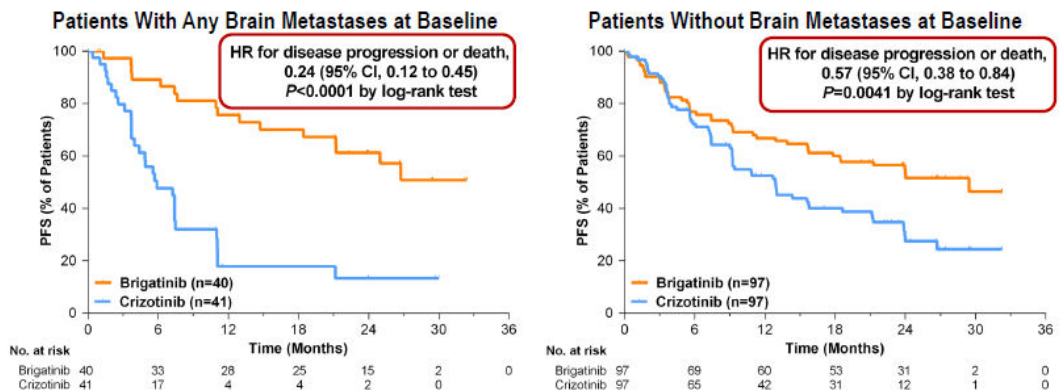
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (IA2)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a.

Wykres 4.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (IA2)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a.

Tabela 13.

Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Ocena	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Pacjenci z przerzutami do mózgu							
11,0 vs 9,3	Ocena niezależnej zaślepionej komisji ^c	43	NR [11,0; NR]	47	5,6 mies. [4,1; 9,2]	0,27 [0,13; 0,54]	<0,0001 ^a
24,9 vs 15,2 ^b	Ocena badacza	40	bd	41	bd	0,25 [0,14; 0,46]	<0,0001
	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	47	24,0 mies. [12,9; NR]	49	5,6 mies. [3,7; 7,5]	0,31 [0,17; 0,56]	<0,0001
Pacjenci bez przerzutów do mózgu							
11,0 vs 9,3 ^a	Ocena niezależnej zaślepionej komisji ^c	94	NR [NR; NR]	91	NR [NR; NR]	0,96 [0,42; 2,22]	0,9274
24,9 vs 15,2 ^c	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	90	32,3 mies. [NE; NE]	89	NE [24,6; NE]	0,78 [0,41; 1,48]	0,4447

*Wartość p raportowana przez autorów badania. NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane z publikacji Califano 2019.

b) Dane z publikacji Camidge 2019a.

c) Dane z raportu EMA.

Tabela 14.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Pacjenci z przerzutami do mózgu				
12 mies. ^a	43	67% [47; 80]	47	21% [6; 42]
18 mies. ^{b,e}	47	61% [44; 75]	49	21% [8; 37]
24 mies. ^{b,c}	47	48% [30; 63]	49	15% [5; 32]
Pacjenci bez przerzutów do mózgu				
12 mies. ^{a,d}	94	84% [72; 91]	91	82% [68; 90]
18 mies. ^{b,e}	90	83% [72; 90]	89	78% [66; 87]
24 mies. ^{b,e}	90	74% [62; 83]	89	67% [52; 79]

a) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3.

b) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2.

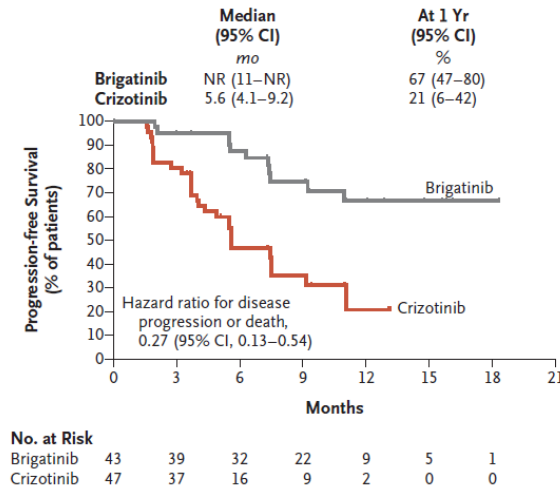
c) Dane z publikacji Camidge 2019a.

d) Dane z publikacji Califano 2019.

e) Dane z raportu EMA.

Wykres 5.

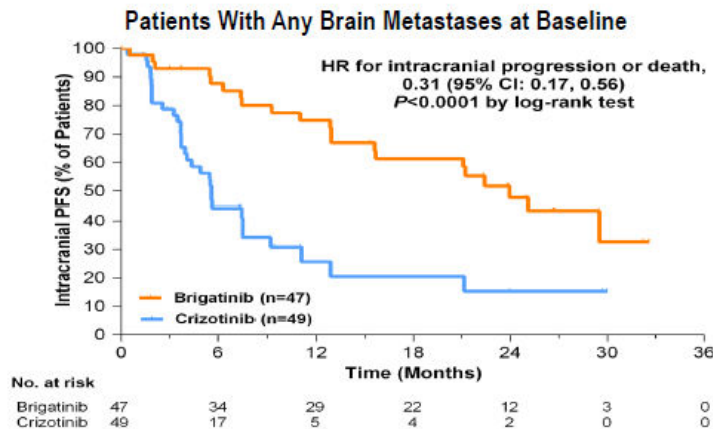
Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (IA1)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Camidge 2018a (publikacja główna).

Wykres 6.

Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (IA2)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a.

4.1.1.2. Analiza w warstwach

W ramach badania ALTA-1L przeprowadzono analizę w warstwach ze względu wiek, płeć, rasę, pacjentów, palenie tytoniu, stan sprawności, obecność przerzutów do mózgu oraz przebycie wcześniejszej chemioterapii systemowej. Wyniki analizy dla przeżycia wolnego od progresji wykazały przewagę BRG nad CRZ w znacznej większości analizowanych subpopulacji (Tabela 15, Wykres 7, Tabela 16, Wykres 8).

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych stwierdzono natomiast obecność interakcji pomiędzy podgrupami wydzielonymi w zależności od braku lub obecności przerzutów do mózgu (p = 0,01). W ramach IA1 wśród pacjentów, u których stwierdzono obecność przerzutów do mózgu obserwowano istotną statystycznie przewagę BRG nad CRZ odnośnie do PFS, podczas gdy różnice w subpopulacji chorych bez przerzutów do mózgu nie osiągnęły istotności statystycznej (Tabela 15, Tabela 16). Jednak

należy mieć na uwadze, że IA1 odzwierciedla przede wszystkim różnice wynikające z wystąpienia wczesnej progresji (Tabela 15, Wykres 7). Progresja w obrębie OUN ma wcześniejszy początek niż w innych lokalizacjach, a CRZ cechuje się niską skutecznością w obrębie OUN, dlatego różnice pomiędzy grupami BRG i CRZ dotyczące progresji choroby we wczesnym etapie leczenia są najbardziej widoczne wśród chorych z przerzutami do mózgu. Fakt ten potwierdzają wyniki IA2, w ramach której wykazano, że stosowanie BRG w porównaniu do stosowania CRZ wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji ogółem zarówno w podgrupie chorych z przerzutami, jak i bez przerzutów do mózgu, przy czym nadal przewaga BRG nad CRZ u pacjentów z przerzutami do OUN była większa niż u chorych bez przerzutów do OUN (Tabela 16, Wykres 8).

Tabela 15.
Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)

Podgrupa		BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
		N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		137	138	0,49 [0,33; 0,74]	X
Wiek	18–64 lata	93	95	0,44 [0,26; 0,74]	0,507
	≥65 lat	44	43	0,59 [0,30; 1,18]	
Płeć	Kobiety	69	81	0,44 [0,24; 0,84]	0,804
	Mężczyźni	68	57	0,49 [0,28; 0,85]	
Rasa	Nie-azjatycka	78	89	0,54 [0,33; 0,90]	0,549
	Azjatycka	59	49	0,41 [0,20; 0,86]	
Palenie tytoniu	Nigdy	84	75	0,47 [0,27; 0,97]	0,869
	W przeszłości	49	56	0,51 [0,27; 0,97]	
Stan sprawności wg ECOG	0	58	60	0,19 [0,06; 0,55]	0,054
	1	73	72	0,60 [0,37; 0,98]	
Przerzuty do mózgu ^a	TAK	40	41	0,20 [0,09; 0,46]	0,01
	NIE	97	97	0,72 [0,44; 1,18]	
Przebyta CHT ^b	TAK	36	37	0,35 [0,14; 0,85]	0,378
	NIE	101	101	0,55 [0,34; 0,88]	

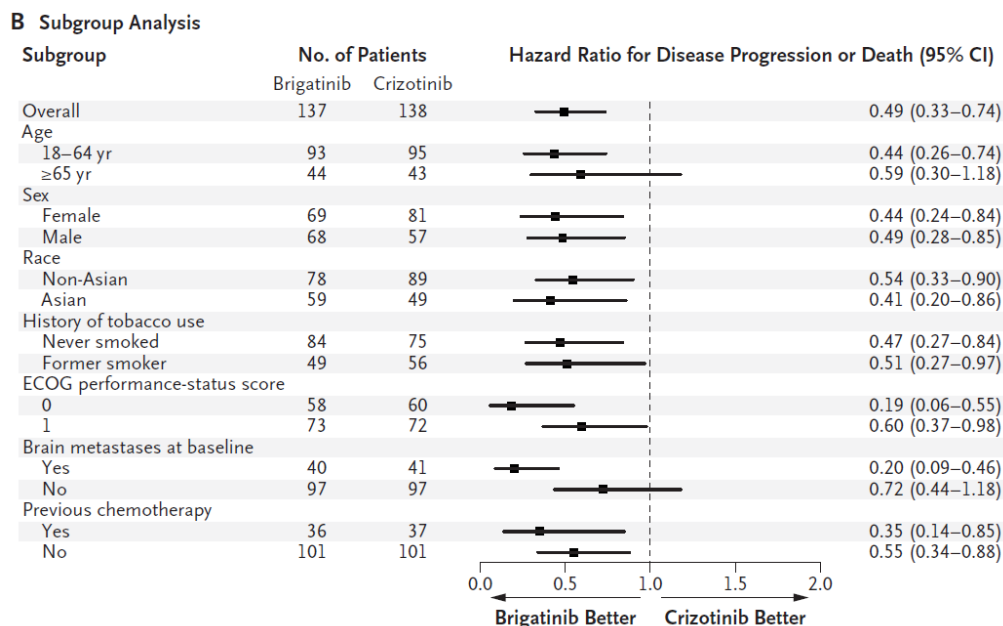
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3.

a) Przerzuty do mózgu w momencie rekrutacji do badania, wg oceny badacza.

b) Ukończenie uprzednio co najmniej 1 pełnego cyklu CHT z powodu lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby.

Wykres 7.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Camidge 2018a (publikacja główna).

Tabela 16.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)

Podgrupa	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	N	N	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	137	138	0,49 [0,35; 0,68]	X
Wiek	18–64 lata	93	0,43 [0,29; 0,65]	0,368
	≥65 lat	44	0,60 [0,33; 1,09]	
Płeć	Kobiety	69	0,49 [0,31; 0,79]	0,854
	Mężczyźni	68	0,46 [0,29; 0,74]	
Rasa	Nie-azjatycka	78	0,54 [0,36; 0,83]	0,317
	Azjatycka	59	0,38 [0,22; 0,65]	
Palenie tytoniu	Nigdy	84	0,46 [0,29; 0,73]	0,951
	W przeszłości	50	0,45 [0,27; 0,76]	
Stan sprawności wg ECOG	0	54	0,25 [0,12; 0,52]	0,08
	1	76	0,53 [0,36; 0,80]	
Przerzuty do mózgu^a	TAK	40	0,25 [0,14; 0,46]	0,01
	NIE	97	0,65 [0,44; 0,97]	
Przebyta CHT^b	TAK	36	0,44 [0,23; 0,83]	0,661
	NIE	101	0,52 [0,35; 0,77]	

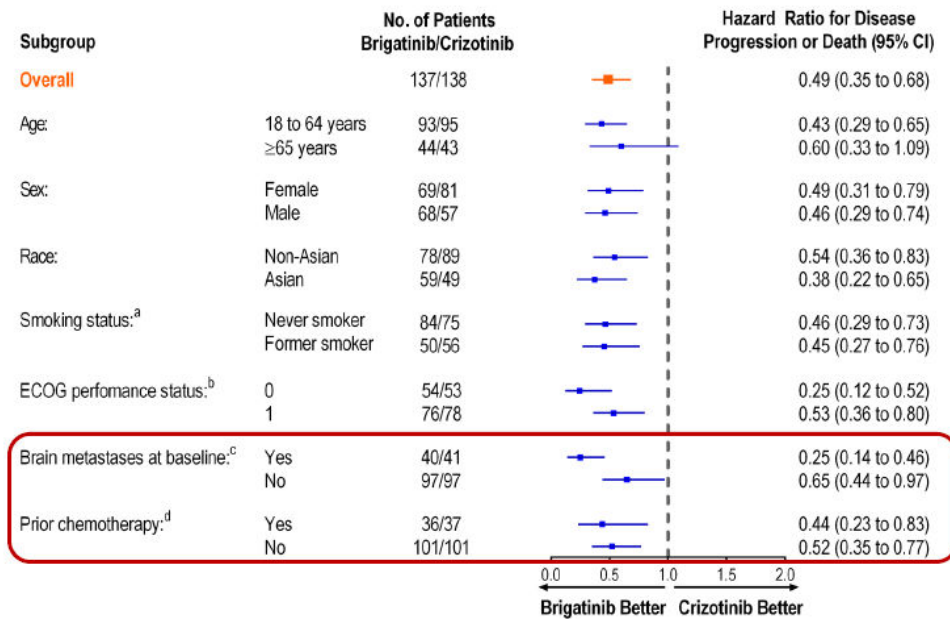
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Dane z publikacji Camidge 2019a.

a) Przerzuty do mózgu w momencie rekrutacji do badania, wg oceny badacza.

b) Ukończenie uprzednio co najmniej 1 pełnego cyklu CHT z powodu lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby.

Wykres 8.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a.

4.1.2. Przeżycie całkowite

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe. W momencie analizy danych w ramach IA2 liczba zgonów w grupie BRG oraz CRZ wyniosła odpowiednio 33 (24%) oraz 37 (27%), a ponadto 44% pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło leczenie BRG w ramach *cross-over*. Do czasu pierwszej, jak i drugiej analizy pośredniej do badania ALTA-1L w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a różnica pomiędzy BRG i CRZ nie była istotna statystycznie (Tabela 17, Tabela 18, Wykres 9, Wykres 10).

Tabela 17.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
11,0 vs 9,3	137	NR	138	NR	0,98 [0,50; 1,93]	0,961 ^a
24,9 vs 15,2^b	137	NR	138	NR	0,92 [0,57; 1,47]	0,771

*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane z raportu EMA.

b) Dane z publikacji Camidge 2019a.

Tabela 18.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

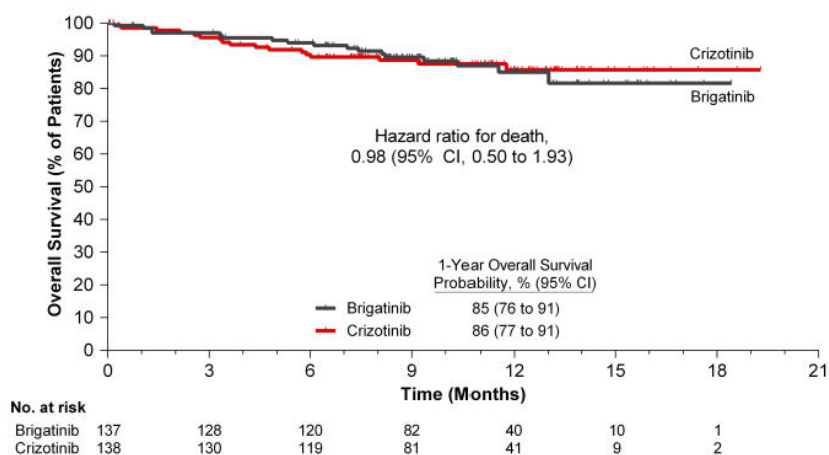
Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.^a	137	85% [76; 91]	138	86% [77; 91]

Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
18 mies. ^{b,c}	137	78% [70; 84]	138	81% [73; 86]
24 mies. ^{b,d}	137	76% [67; 82]	138	74% [65; 80]

- a) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3.
 b) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2.
 c) Dane z raportu EMA.
 d) Dane z publikacji Camidge 2019a.

Wykres 9.

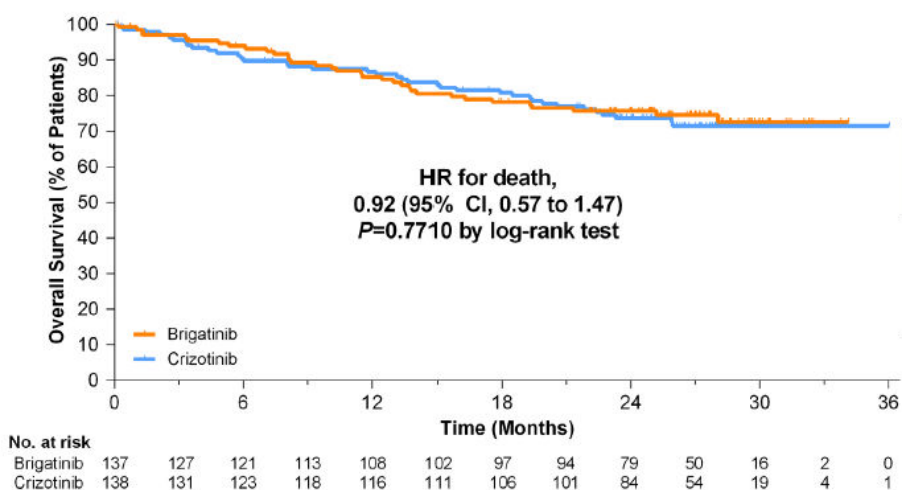
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Camidge 2018a (publikacja główna).

Wykres 10.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a.

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) ogólnej odpowiedzi

na leczenie zarówno w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, jak i w ocenie badacza (Tabela 19, Tabela 20). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną potwierdzoną odpowiedź na leczenie był większy w grupie BRG niż w grupie CRZ (74% vs 62% w ocenie niezależnej zaślepionej komisji; Tabela 19, Wykres 11).

W grupie BRG odpowiedź na leczenie utrzymywała się znacznie dłużej niż w ramieniu CRZ. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji nie została osiągnięta w ramieniu BRG, podczas gdy w ramieniu CRZ wyniosła jedynie 13,8 mies. (

Tabela 21). Estymowane prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi na leczenie po 12 oraz po 24 miesiącach od jej uzyskania wg oceny niezależnej zaślepionej komisji było o ponad 20% wyższe wśród pacjentów otrzymujących BRG w porównaniu z chorymi leczonymi CRZ (Tabela 22, Wykres 12).

Wysoką skuteczność BRG względem CRZ wyrażoną poprzez istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie obserwowano także wśród pacjentów z przerzutami mierzalnymi, a także u pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami w mózgu (Aneks C.1.3.1: Tabela 69). O wysokim efekcie terapeutycznym BRG względem CRZ świadczą bardzo niskie wartości NNT wynoszące 2 lub 3.

Tabela 19.
Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]
Potwierdzona odpowiedź na leczenie^a					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs 9,3	97/137 (71%)	83/138 (60%)	1,18 [0,99; 1,40] OR = 1,59 [0,96; 2,62]*	0,11 [-0,01; 0,22]
	24,9 vs 15,2 ^c	101/137 (74%)	85/138 (62%)	1,20 [1,01; 1,41] OR = 1,73 [1,04; 2,88]*	NNT = 9 [5; 86]
Całkowita odpowiedź (CR)	11,0 vs 9,3	5/137 (4%)	7/138 (5%)	0,72 [0,23; 2,21]	-0,01 [-0,06; 0,03]
	24,9 vs 15,2 ^c	20/137 (15%)	12/138 (9%)	1,68 [0,85; 3,30]	0,06 [-0,02; 0,13]
Częściowa odpowiedź (PR)	11,0 vs 9,3	92/137 (67%)	76/138 (55%)	1,22 [1,01; 1,48]	NNT = 9 [5; 155]
	24,9 vs 15,2 ^c	81/137 (59%)	73/138 (53%)	1,12 [0,91; 1,38]	0,06 [-0,05; 0,18]
Stabilna choroba (SDi) ^e	11,0 vs 9,3 ^c	17/137 (12%)	30/138 (22%)	0,57 [0,33; 0,99]	NNH = 10 [5; 196]
	24,9 vs 15,2 ^c	14/137 (10%)	29/138 (21%)	0,49 [0,27; 0,88]	NNH = 9 [5; 43]
Progresja choroby (PD)	11,0 vs 9,3 ^g	7/137 (5%)	9/138 (7%)	0,78 [0,30; 2,04]	-0,01 [-0,07; 0,04]
	24,9 vs 15,2 ^c	7/137 (5%)	9/138 (7%)	0,78 [0,30; 2,04]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Nieznana odpowiedź ^f	11,0 vs 9,3 ^g	16/137 (12%)	16/138 (12%)	1,01 [0,53; 1,93]	0,001 [-0,07; 0,08]
	24,9 vs 15,2 ^c	15/137 (11%)	15/138 (11%)	1,01 [0,51; 1,98]	0,001 [-0,07; 0,07]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN/T/NNH [95% CI]
Potwierdzona i niepotwierdzona odpowiedź na leczenie^b					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs 9,3	104/137 (76%)	101/138 (73%)	1,04 [0,90; 1,19] OR = 1,13 [0,66; 1,97]*	0,03 [-0,08; 0,13]
	24,9 vs 15,2 ^c	108/137 (79%)	103/138 (75%)	1,06 [0,93; 1,20] OR = 1,25 [0,71; 2,19]*	0,04 [-0,06; 0,14]
Całkowita odpowiedź (CR)	11,0 vs 9,3	9/137 (7%)	11/138 (8%)	0,82 [0,35; 1,93]	-0,01 [-0,08; 0,05]
	24,9 vs 15,2 ^d	27/137 (20%)	17/138 (12%)	1,60 [0,91; 2,80]	0,07 [-0,01; 0,16]
Częściowa odpowiedź (PR)	11,0 vs 9,3	95/137 (69%)	90/138 (65%)	1,06 [0,90; 1,25]	0,04 [-0,07; 0,15]
	24,9 vs 15,2 ^d	81/137 (59%)	86/138 (62%)	0,95 [0,78; 1,15]	-0,03 [-0,15; 0,08]

* Wartość OR dla porównania raportowana przez autorów badania.

a) Odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.

b) Odpowiedź na leczenie stwierdzona w czasie ≥ 1 oceny, obejmująca potwierdzoną przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi, zgodną z kryteriami RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie oraz niepotwierdzoną tj. wczesną odpowiedź na leczenie.

c) Dane z raportu EMA.

d) Dane z publikacji Camidge 2019a.

e) Traktowana jako pozytywny punkt końcowy.

f) Obejmuje pacjentów z niemierzalną chorobą w punkcie *baseline* w ocenie niezależnej zaślepionej komisji oraz pacjentów, którzy zmarli wcześniej lub z nieznaną odpowiedzią.

Tabela 20.

Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN/T/NNH [95% CI]
Potwierdzona odpowiedź na leczenie^a					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs 9,3	93/137 (68%)	79/138 (57%)	1,19 [0,99; 1,43] OR = 1,57 [0,96; 2,55]*	0,11 [-0,01; 0,22]
	24,9 vs 15,2	99/137 (72%)	84/138 (61%)	1,19 [1,002; 1,41] OR = 1,66 [1,00; 2,76]*	NNT = 9 [5; 308]
Całkowita odpowiedź (CR)	24,9 vs 15,2	5/137 (4%)	10/138 (7%)	0,50 [0,18; 1,44]	-0,04 [-0,09; 0,02]
Częściowa odpowiedź (PR)	24,9 vs 15,2	94/137 (69%)	74/138 (54%)	1,28 [1,06; 1,55]	NNT = 7 [4; 28]
Stabilna choroba (SDI) ^c	24,9 vs 15,2	19/137 (14%)	35/138 (25%)	0,55 [0,33; 0,91]	NNH = 8 [4; 45]
Progresja choroby (PD)	24,9 vs 15,2	6/137 (4%)	11/138 (8%)	0,55 [0,21; 1,44]	-0,04 [-0,09; 0,02]
Nieznana odpowiedź ^d	24,9 vs 15,2	13/137 (9%)	8/138 (6%)	1,64 [0,70; 3,82]	0,04 [-0,03; 0,10]
Potwierdzona i niepotwierdzona odpowiedź na leczenie^b					
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs 9,3	104/137 (76%)	91/138 (66%)	1,15 [0,99; 1,34] OR = 1,62 [0,95; 2,75]*	0,10 [-0,01; 0,21]
	24,9 vs 15,2	108/137 (79%)	94/138 (68%)	1,16 [1,003; 1,34] OR = 1,74 [1,00; 3,00]*	NNT = 10 [5; 278]

Dane z raportu EMA.

* Wartość OR dla porównania raportowana przez autorów raportu EMA.

a) Odpowiedź na leczenie potwierdzona ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.

b) Odpowiedź na leczenie stwierdzona w czasie ≥ 1 oceny, obejmująca potwierdzoną ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi, zgodną z kryteriami RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie oraz niepotwierdzoną j. wczesną odpowiedź na leczenie.

c) Traktowana jako pozytywny punkt końcowy.

d) Obejmuje pacjentów z niemierzalną chorobą w punkcie *baseline* w ocenie niezależnej zaślepionej komisji oraz pacjentów, którzy zmarli wcześniej lub z nieznaną odpowiedzią.

Tabela 21.

Czas do uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Czas trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji						
11,0 vs 9,3	97	NR [NR; NR]	83	11,1 mies. [9,2; NR]	bd	bd
24,9 vs 15,2^a	101	NR [19,38; NR]	85	13,83 mies. [9,30; 20,80]	bd	bd
Czas do uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji^a						
11,0 vs 9,3	97	1,84 mies. [1,84; 1,87]	83	1,87 mies. [1,84; 1,87]	bd	bd
24,9 vs 15,2	101	1,84 mies. [1,84; 1,87]	85	1,87 mies. [1,84; 1,87]	bd	bd
Czas trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny badacza^a						
11,0 vs 9,3	93	NE [NE; NE]	79	11,01 mies. [7,39; NE]	bd	bd
24,9 vs 15,2	99	NE [24,94; NE]	84	11,01 mies. [9,00; 13,86]	bd	bd
Czas do uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny badacza^a						
11,0 vs 9,3	93	1,87 mies. [1,84; 1,87]	79	1,87 mies. [1,87; 1,91]	bd	bd
Czas trwania niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny badacza						

* Wartość p raportowana przez autorów badania. NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane z raportu EMA.

Tabela 22.

Estymowane odsetki pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź na leczenie dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Ocena	Czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie	BRG		CRZ	
		N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Potwierdzona odpowiedź na leczenie^a					
Ocena niezależnej zaślepionej komisji	12 mies.^c	97	78% [67; 86]	83	48% [31; 63]
	18 mies.^{d,f}	101	63% [52; 71]	85	46% [34; 57]
	24 mies.^{d,e}	101	51% [40; 61]	85	30% [18; 42]
Ocena badacza	12 mies.^{c,f}	93	85% [73; 91]	79	48% [33; 62]
	18 mies.^{d,f}	99	71% [61; 79]	84	37% [26; 48]
	24 mies.^{d,f}	99	64% [53; 73]	84	30% [19; 41]
Potwierdzona i niepotwierdzona odpowiedź na leczenie^b					
Ocena niezależnej zaślepionej komisji	12 mies.^c	104	75% [63; 83]	101	41% [26; 54]

a) Odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.b) Odpowiedź na leczenie stwierdzona w czasie ≥ 1 oceny, obejmująca potwierdzoną przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi, zgodną z kryteriami RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie oraz niepotwierdzoną tj. wczesną odpowiedź na leczenie.

c) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3.

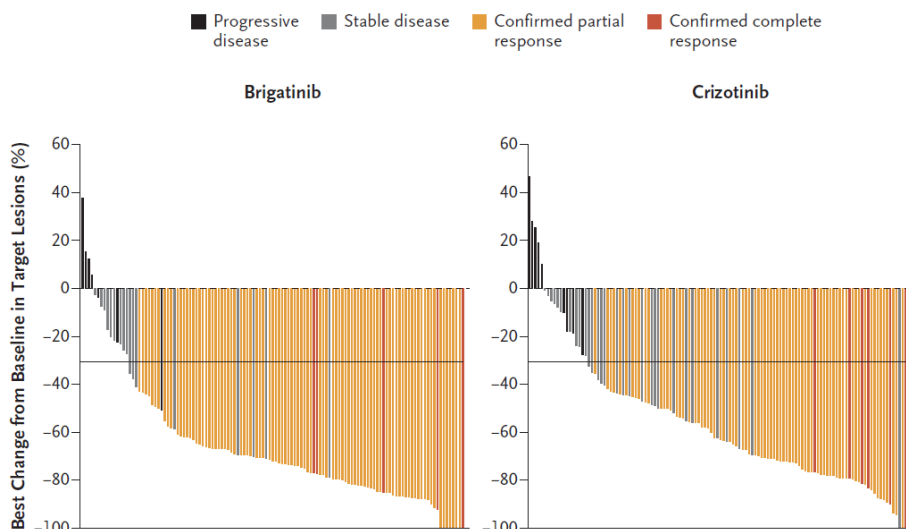
d) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2.

e) Dane z publikacji Camidge 2019a.

f) Dane z raportu EMA.

Wykres 11.

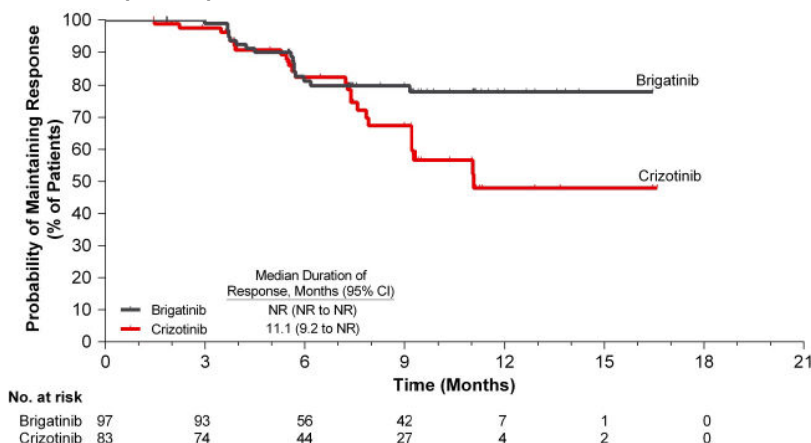
Największa zmiana procentowa w stosunku do *baseline* odnośnie do uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Camidge 2018a (publikacja główna).

Wykres 12.

Prawdopodobieństwo utrzymania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Camidge 2018a (publikacja główna).

4.1.4. Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu progresji choroby było w grupie BRG istotnie statystycznie niższe niż w grupie CRZ. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy BRG i CRZ odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 23).

Tabela 23.

Zaprzestanie terapii dla porównania między BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Przyczyna zaprzestania terapii	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3				
Ogółem	41/137 (30%)	78/138 (57%)	0,53 [0,39; 0,71]	NNT = 4 [3; 7]
Progresja choroby	22/137 (16%)	61/138 (44%)	0,36 [0,24; 0,56]	NNT = 4 [3; 6]

Przyczyna zaprzestania terapii	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE	10/137 (7%)	5/138 (4%)	2,01 [0,71; 5,74]	0,04 [-0,02; 0,09]
Zgon	5/137 (4%)	4/138 (3%)	1,26 [0,35; 4,59]	0,01 [-0,03; 0,05]

4.1.5. Zdarzenia niepożądane

W momencie pierwszej analizy pośredniej (IA1), podczas gdy mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była podobna do tej z grupy CRZ (9,2 mies. vs 7,4 mies.), nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRG i CRZ odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) ogółem,
- TEAE ogółem prowadzących do zaprzestania terapii, redukcji dawek, tymczasowego odstawienia leku oraz prowadzących do zgonu,
- TEAE ≥ 3 . stopnia ogółem,
- a także SAE ogółem (Tabela 24).

Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA1 wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE ≥ 3 . stopnia uznanych za związane z leczeniem, przy jednoczesnym istotnie statystycznie mniejszym ryzyku wystąpienia TEAE uznanych za związane z leczeniem (Tabela 24).

W momencie drugiej analizy pośredniej (IA2) mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była niemal 3-krotnie dłuższa niż na CRZ (24,3 mies. vs 8,4 mies.). W momencie drugiej analizy pośredniej (IA2) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRG i CRZ odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- TEAE ogółem,
- TEAE uznanych za związane z leczeniem,
- TEAE prowadzących do zaprzestania terapii,
- TEAE prowadzących do zgonu,
- a także SAE ogółem (Tabela 24).

Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA2 wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- TEAE ogółem prowadzących do redukcji dawki leku,
- TEAE ogółem prowadzących do tymczasowego odstawienia leku ,
- TEAE ≥ 3 . stopnia ogółem, w tym także uznanych za związane z leczeniem ,
- SAE ogółem uznanych za związane z leczeniem (Tabela 24).

Wśród pacjentów leczonych BRG w porównaniu do CRZ ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe odnośnie do szczegółowych AE:

- związanych ze zmianami skórnymi, tj. świądu, wysypki, wysypki rumieniowatej, trądzikowego zapalenia skóry,

- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi (w tym także ≥ 3 . stopnia), zwiększenia stężenia amylazy (w tym także ≥ 3 . stopnia), zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi, hipokaliemii, hipercholesterolemii,
- kaszlu,
- nadciśnienia (w tym także ≥ 3 . stopnia),
- krwawienia z nosa (Tabela 26).

Terapia BRG w porównaniu do CRZ wiązała się zarazem z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia poszczególnych AE:

- związanych z układem pokarmowym, tj. nudności, wymiotów, zaparć, zmniejszonego apetytu, niestrawności, dysgeusji, zaburzeń połykania, zaburzeń smaku, choroby refluksowej przełyku,
- związanych z układem krwionośnym, tj. niedociśnienia, zakrzepicy żył głębokich, bradykardii,
- związanych z układem ruchu, tj. obrzęku obwodowego, bólu kończyn,
- związanych ze wzrokiem, tj. fotopsji, zaburzeń widzenia,
- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej (w tym także ≥ 3 . stopnia), zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenia liczby neutrofilów, hipokalcemii, hipoalbuminemii,
- bólu w nadbrzuszu,
- wysięku opłucnowego (Tabela 26).

Tabela 24.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
IA1: mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3				
TEAE ogółem	132/136 (97%)	137/137 (100%)	0,97 [0,94; 1,003]	-0,03 [-0,06; 0,002]
TEAE ≥ 3. stopnia ogółem	83/136 (61%)	76/137 (55%)	1,10 [0,90; 1,35]	0,06 [-0,06; 0,17]
TEAE uznane za związane z leczeniem^c	116/136 (85%)	131/137 (96%)	0,89 [0,82; 0,96]	NNT = 10 [6; 29]
TEAE ≥ 3. stopnia uznane za związane z leczeniem^c	63/136 (46%)	39/137 (29%)	1,63 [1,18; 2,24]	NNH = 5 [3; 15]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	16/136 (12%)	12/137 (9%)	1,34 [0,66; 2,73]	0,03 [-0,04; 0,10]
TEAE prowadzące do redukcji dawek leku	39/136 (29%)	29/137 (21%)	1,35 [0,89; 2,06]	0,08 [-0,03; 0,18]
TEAE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku^c	72/136 (53%)	58/137 (42%)	1,25 [0,97; 1,61]	0,11 [-0,01; 0,22]
TEAE prowadzące do zgonu^a	7/136 (5%)	7/137 (5%)	1,01 [0,36; 2,79]	0,0004 [-0,05; 0,05]
SAE ogółem^c	34/136 (25%)	45/137 (33%)	0,76 [0,52; 1,11]	-0,08 [-0,19; 0,03]
SAE uznane za związane z leczeniem^c	13/136 (10%)	5/137 (4%)	2,62 [0,96; 7,15]	NNH = 16 [8; 1839]
IA2: mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2				
TEAE ogółem^c	135/136 (99%)	137/137 (100%)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Punkt końcowy	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]
TEAE ≥3. stopnia^c	90/136 (66%)	73/137 (53%)	1,24 [1,02; 1,51]	NNH = 7 [4; 73]
TEAE uznane za związane z leczeniem ^c	124/136 (91%)	131/137 (96%)	0,95 [0,89; 1,02]	-0,04 [-0,10; 0,01]
TEAE ≥3. stopnia uznane za związane z leczeniem^c	76/136 (56%)	48/137 (35%)	1,59 [1,21; 2,09]	NNH = 4 [3; 10]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii ^b	17/136 (13%)	12/137 (9%)	1,42 [0,70; 2,85]	0,04 [-0,04; 0,11]
TEAE prowadzące do redukcji dawek leku ^b	52/136 (38%)	34/137 (25%)	1,54 [1,07; 2,21]	NNH = 7 [4; 39]
TEAE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku ^c	90/136 (66%)	64/137 (47%)	1,42 [1,14; 1,76]	NNH = 5 [3; 12]
TEAE prowadzące do zgonu ^{a,c}	9/136 (7%)	11/137 (8%)	0,82 [0,35; 1,93]	-0,01 [-0,08; 0,05]
SAE ogółem ^c	45/136 (33%)	51/137 (37%)	0,89 [0,64; 1,23]	-0,04 [-0,15; 0,07]
SAE uznane za związane z leczeniem^c	16/136 (12%)	5/137 (4%)	3,22 [1,21; 8,55]	NNH = 12 [6; 53]

a) W ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

b) Dane z publikacji Camidge 2019a.

c) Dane z raportu EMA.

Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ * pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)

Punkt końcowy	Ogółem				≥ 3 . Stopnia			
	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Biegunka	67/136 (49%)	75/137 (55%)	0,90 [0,72; 1,13]	-0,05 [-0,17; 0,06]	2/136 (1%)	3/137 (2%)	0,67 [0,11; 3,96]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	53/136 (39%)	21/137 (15%)	2,54 [1,63; 3,97]	NNH = 4 [2; 7]	22/136 (16%)	2/137 (1%)	11,08 [2,66; 46,21]	NNH = 6 [4; 12]
Nudności	36/136 (26%)	77/137 (56%)	0,47 [0,34; 0,65]	NNT = 4 [3; 6]	2/136 (1%)	4/137 (3%)	0,50 [0,09; 2,70]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Kaszel	34/136 (25%)	22/137 (16%)	1,56 [0,96; 2,52]	0,09 [-0,01; 0,18]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia AST	31/136 (23%)	34/137 (25%)	0,92 [0,60; 1,40]	-0,02 [-0,12; 0,08]	2/136 (1%)	8/137 (6%)	0,25 [0,05; 1,16]	-0,04 [-0,09; 0,0005]
Nadciśnienie	31/136 (23%)	10/137 (7%)	3,12 [1,59; 6,12]	NNH = 6 [4; 13]	13/136 (10%)	4/137 (3%)	3,27 [1,09; 9,79]	NNH = 15 [8; 105]
Zwiększenie stężenia ALT	26/136 (19%)	44/137 (32%)	0,60 [0,39; 0,91]	NNT = 8 [5; 37]	2/136 (1%)	13/137 (9%)	0,15 [0,04; 0,67]	NNT = 13 [8; 37]
Zwiększenie stężenia lipazy	26/136 (19%)	16/137 (12%)	1,64 [0,92; 2,91]	0,07 [-0,01; 0,16]	18/136 (13%)	7/137 (5%)	2,59 [1,12; 6,00]	NNH = 12 [6; 74]
Wymioty	25/136 (18%)	54/137 (39%)	0,47 [0,31; 0,70]	NNT = 5 [4; 10]	1/136 (1%)	3/137 (2%)	0,34 [0,04; 3,19]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zmęczenie	24/136 (18%)	28/137 (20%)	0,86 [0,53; 1,41]	-0,03 [-0,12; 0,07]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Duszność	24/136 (18%)	25/137 (18%)	0,97 [0,58; 1,61]	-0,01 [-0,10; 0,09]	3/136 (2%)	6/137 (4%)	0,50 [0,13; 1,97]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Zaparcia	20/136 (15%)	57/137 (42%)	0,35 [0,23; 0,55]	NNT = 4 [3; 6]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Ból głowy	20/136 (15%)	18/137 (13%)	1,12 [0,62; 2,02]	0,02 [-0,07; 0,10]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia amylazy	19/136 (14%)	9/137 (7%)	2,13 [1,00; 4,53]	NNH = 13 [6; 402]	7/136 (5%)	1/137 (1%)	7,05 [0,88; 56,55]	NNH = 22 [11; 227]
Świąd	18/136 (13%)	6/137 (4%)	3,02 [1,24; 7,38]	NNH = 11 [6; 45]	1/136 (1%)	1/137 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Ból pleców	17/136 (13%)	17/137 (12%)	1,01 [0,54; 1,89]	0,001 [-0,08; 0,08]	1/136 (1%)	1/137 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	0,0001 [-0,02; 0,02]

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. Stopnia			
	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Astenia	15/136 (11%)	22/137 (16%)	0,69 [0,37; 1,27]	-0,05 [-0,13; 0,03]	2/136 (1%)	2/137 (1%)	1,01 [0,14; 7,05]	0,0001 [-0,03; 0,03]
Gorączka	15/136 (11%)	17/137 (12%)	0,89 [0,46; 1,71]	-0,01 [-0,09; 0,06]	1/136 (1%)	0/137 (0%)	3,02 [0,12; 73,53]	0,01 [-0,01; 0,03]
Wysypka	14/136 (10%)	3/137 (2%)	4,70 [1,38; 15,99]	NNH = 12 [7; 40]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Nieukładowe zawroty głowy	13/136 (10%)	21/137 (15%)	0,62 [0,33; 1,19]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi	13/136 (10%)	17/137 (12%)	0,77 [0,39; 1,52]	-0,03 [-0,10; 0,05]	3/136 (2%)	1/137 (1%)	3,02 [0,32; 28,69]	0,01 [-0,01; 0,04]
Ból brzucha	11/136 (8%)	17/137 (12%)	0,65 [0,32; 1,34]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0/136 (0%)	2/137 (1%)	0,20 [0,01; 4,16]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zmniejszony apetyt	10/136 (7%)	27/137 (20%)	0,37 [0,19; 0,74]	NNT = 9 [5; 23]	1/136 (1%)	4/137 (3%)	0,25 [0,03; 2,22]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Ból stawów	10/136 (7%)	14/137 (10%)	0,72 [0,33; 1,56]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Trądzikowe zapalenie skóry	9/136 (7%)	2/137 (1%)	4,53 [1,00; 20,60]	NNH = 19 [10; 191]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Niestrawność	8/136 (6%)	18/137 (13%)	0,45 [0,20; 0,99]	NNT = 14 [8; 283]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Krwawienie z nosa	8/136 (6%)	0/137 (0%)	17,12 [1,00; 293,78]	NNH = 17 [9; 58]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Bradykardia	7/136 (5%)	17/137 (12%)	0,41 [0,18; 0,97]	NNT = 14 [8; 165]	1/136 (1%)	0/137 (0%)	3,02 [0,12; 73,53]	0,01 [-0,01; 0,03]
Hipokaliemia	7/136 (5%)	0/137 (0%)	15,11 [0,87; 261,98]	NNH = 19 [11; 82]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	7/136 (5%)	0/137 (0%)	15,11 [0,87; 261,98]	NNH = 19 [11; 82]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Obrzęk obwodowy	6/136 (4%)	53/137 (39%)	0,11 [0,05; 0,26]	NNT = 3 [3; 4]	1/136 (1%)	1/137 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Dysgeusja^a	6/136 (4%)	26/137 (19%)	0,23 [0,10; 0,55]	NNT = 7 [5; 14]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Ból w nadbrzuszu	6/136 (4%)	18/137 (13%)	0,34 [0,14; 0,82]	NNT = 12 [7; 48]	1/136 (1%)	2/137 (1%)	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Ból kończyn	6/136 (4%)	17/137 (12%)	0,36 [0,14; 0,87]	NNT = 13 [7; 68]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. Stopnia			
	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	3/136 (2%)	19/137 (14%)	0,16 [0,05; 0,53]	NNT = 9 [6; 19]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Neutropenia	2/136 (1%)	12/137 (9%)	0,17 [0,04; 0,74]	NNT = 14 [9; 47]	0/136 (0%)	6/137 (4%)	0,08 [0,004; 1,36]	NNT = 23 [13; 143]
Wysięk opłucnowy	2/136 (1%)	9/137 (7%)	0,22 [0,05; 1,02]	NNT = 20 [11; 207]	1/136 (1%)	2/137 (1%)	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Fotopsja	1/136 (1%)	28/137 (20%)	0,04 [0,005; 0,26]	NNT = 6 [4; 8]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Choroba refluksowa przełyku	1/136 (1%)	12/137 (9%)	0,08 [0,01; 0,64]	NNT = 13 [8; 33]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Hipoalbuminemia	1/136 (1%)	8/137 (6%)	0,13 [0,02; 0,99]	NNT = 20 [11; 109]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia widzenia	0/136 (0%)	22/137 (16%)	0,02 [0,001; 0,37]	NNT = 7 [5; 11]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zakrzepica żył głębokich	0/136 (0%)	8/137 (6%)	0,06 [0,003; 1,02]	NNT = 18 [11; 59]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Ból mięśni*	8/136 (6%)	6/137 (4%)	1,34 [0,48; 3,77]	0,02 [-0,04; 0,07]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Ból mięśniowo – szkieletowy*	5/136 (4%)	8/137 (6%)	0,63 [0,21; 1,88]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zapalenie trzustki*	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Śródmiąższowa choroba płuc lub ogólne zapalenie płuc^{ab}	5/136 (4%)	3/137 (2%)	1,68 [0,41; 6,89]	0,01 [-0,03; 0,05]	4/136 (3%) ^c	1/137 (1%) ^c	4,03 [0,46; 35,59]	0,02 [-0,01; 0,05]
Śródmiąższowa choroba płuc lub ogólne zapalenie płuc w ciągu 14 dni po rozpoczęciu leczenia*	4/136 (3%) ^d	0/137 (0%)	9,07 [0,49; 166,78]	0,03 [-0,002; 0,06]	Bd	0/137 (0%)	ND	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3.

* Z wyjątkiem AE oznaczonych gwiazdką, które raportowano niezależnie od częstości występowania.

a) Dysgeuzja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczałego lub metalicznego posmaku.

b) Wśród pacjentów z grupy CRZ, u których wystąpiła progresja choroby i rozpoczęli leczenie BRG (cross-over) śródmiąższowa choroba płuc lub ogólne zapalenie płuc ogółem wystąpiło u 1/35 (3%) pacjentów.

c) AE 3–4. stopnia.

d) Pacjenci przegrali leczenie BRG po wystąpieniu tego AE zgodnie z protokołem.

Tabela 26.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u >20% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o >5%* pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Biegunka	71/136 (52%)	77/137 (56%)	0,93 [0,75; 1,16]	-0,04 [-0,16; 0,08]	3/136 (2%)	4/137 (3%)	0,76 [0,17; 3,31]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	63/136 (46%)	23/137 (17%)	2,76 [1,82; 4,18]	NNH = 3 [2; 5]	33/136 (24%)	1/137 (1%)	33,24 [4,61; 239,63]	NNH = 4 [3; 6]
Kaszel	48/136 (35%)	27/137 (20%)	1,79 [1,19; 2,69]	NNH = 6 [3; 19]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Nadciśnienie	44/136 (32%)	11/137 (8%)	4,03 [2,17; 7,47]	NNH = 4 [2; 6]	16/136 (12%)	4/137 (3%)	4,03 [1,38; 11,74]	NNH = 11 [6; 36]
Nudności	41/136 (30%)	79/137 (58%)	0,52 [0,39; 0,70]	NNT = 4 [3; 7]	3/136 (2%)	4/137 (3%)	0,76 [0,17; 3,31]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Zwiększenie stężenia AST	35/136 (26%)	36/137 (26%)	0,98 [0,66; 1,46]	-0,01 [-0,11; 0,10]	5/136 (4%)	10/137 (7%)	0,50 [0,18; 1,43]	-0,04 [-0,09; 0,02]
Zwiększenie stężenia lipazy	31/136 (23%)	21/137 (15%)	1,49 [0,90; 2,45]	0,07 [-0,02; 0,17]	19/136 (14%)	10/137 (7%)	1,91 [0,92; 3,96]	0,07 [-0,01; 0,14]
Zwiększenie stężenia ALT	29/136 (21%)	48/137 (35%)	0,61 [0,41; 0,90]	NNT = 8 [5; 32]	5/136 (4%)	14/137 (10%)	0,36 [0,13; 0,97]	NNT = 16 [8; 177]
Wymioty	29/136 (21%)	60/137 (44%)	0,49 [0,33; 0,71]	NNT = 5 [4; 9]	1/136 (1%)	3/137 (2%)	0,34 [0,04; 3,19]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Duszność	29/136 (21%)	27/137 (20%)	1,08 [0,68; 1,73]	0,02 [-0,08; 0,11]	3/136 (2%)	5/137 (4%)	0,60 [0,15; 2,48]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Zmęczenie	26/136 (19%)	32/137 (23%)	0,82 [0,52; 1,30]	-0,04 [-0,14; 0,05]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaparcia	24/136 (18%)	58/137 (42%)	0,42 [0,28; 0,63]	NNT = 5 [3; 8]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Świąd	24/136 (18%)	7/137 (5%)	3,45 [1,54; 7,75]	NNH = 7 [5; 19]	1/136 (1%)	1/137 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Zwiększenie stężenia amylazy	24/136 (18%)	12/137 (9%)	2,01 [1,05; 3,86]	NNH = 11 [5; 108]	8/136 (6%)	1/137 (1%)	8,06 [1,02; 63,56]	NNH = 19 [10; 105]
Wysypka	20/136 (15%)	4/137 (3%)	5,04 [1,77; 14,35]	NNH = 8 [5; 19]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zmniejszony apetyt	12/136 (9%)	26/137 (19%)	0,46 [0,24; 0,88]	NNT = 10 [6; 50]	1/136 (1%)	4/137 (3%)	0,25 [0,03; 2,22]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Trądzikowe zapalenie skóry	12/136 (9%)	3/137 (2%)	4,03 [1,16; 13,96]	NNH = 15 [8; 78]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Niestrawność	11/136 (8%)	22/137 (16%)	0,50 [0,25; 0,998]	NNT = 13 [7; 331]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Bradykardia	11/136 (8%)	21/137 (15%)	0,53 [0,26; 1,05]	-0,07 [-0,15; 0,003]	1/136 (1%)	0/137 (0%)	3,02 [0,12; 73,53]	0,01 [-0,01; 0,03]
Obrzęk obwodowy	10/136 (7%)	62/137 (45%)	0,16 [0,09; 0,30]	NNT = 3 [3; 4]	1/136 (1%)	1/137 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	10/136 (7%)	1/137 (1%)	10,07 [1,31; 77,62]	NNH = 15 [8; 49]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Krwawienie z nosa	10/136 (7%)	0/137 (0%)	21,15 [1,25; 357,44]	NNH = 13 [8; 35]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Ból w nadbrzuszu	8/136 (6%)	25/137 (18%)	0,32 [0,15; 0,69]	NNT = 9 [6; 21]	1/136 (1%)	1/137 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Hipokaliemia	8/136 (6%)	1/137 (1%)	8,06 [1,02; 63,56]	NNH = 19 [10; 105]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Wysypka rumieniowata	8/136 (6%)	1/137 (1%)	8,06 [1,02; 63,56]	NNH = 19 [10; 105]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Hipercholesterolemia	8/136 (6%)	0/137 (0%)	17,12 [0,998; 293,78]	NNH = 17 [9; 58]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Ból kończyn	7/136 (5%)	21/137 (15%)	0,34 [0,15; 0,76]	NNT = 10 [6; 33]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	5/136 (4%)	21/137 (15%)	0,24 [0,09; 0,62]	NNT = 9 [6; 21]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Dysgeusja^a	4/136 (3%)	19/137 (14%)	0,21 [0,07; 0,61]	NNT = 10 [6; 23]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zaburzenia polykania	3/136 (2%)	12/137 (9%)	0,25 [0,07; 0,87]	NNT = 16 [9; 83]	1/136 (1%)	1/137 (1%)	1,01 [0,06; 15,94]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Wysięk opłucnowy	3/136 (2%)	11/137 (8%)	0,27 [0,08; 0,96]	NNT = 18 [10; 155]	1/136 (1%)	3/137 (2%)	0,34 [0,04; 3,19]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	1/136 (1%)	14/137 (10%)	0,07 [0,01; 0,54]	NNT = 11 [7; 24]	0/136 (0%)	7/137 (5%)	0,07 [0,004; 1,16]	NNT = 20 [12; 84]
Hipokalcemia	1/136 (1%)	10/137 (7%)	0,10 [0,01; 0,78]	NNT = 16 [9; 51]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zaburzenia smaku	1/136 (1%)	8/137 (6%)	0,13 [0,02; 0,99]	NNT = 20 [11; 109]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Fotopsja	1/136 (1%)	27/137 (20%)	0,04 [0,01; 0,27]	NNT = 6 [4; 9]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Choroba refluksowa przełyku	1/136 (1%)	15/137 (11%)	0,07 [0,01; 0,50]	NNT = 10 [7; 21]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				≥3. stopnia			
	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	BRG, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Hipoalbuminemia	1/136 (1%)	10/137 (7%)	0,10 [0,01; 0,78]	NNT = 16 [9; 51]	0/136 (0%)	1/137 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Niedociśnienie	1/136 (1%)	10/137 (7%)	0,10 [0,01; 0,78]	NNT = 16 [9; 51]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zaburzenia widzenia	0/136 (0%)	23/137 (17%)	0,02 [0,001; 0,35]	NNT = 6 [5; 10]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Zakrzepica żył głębokich	0/136 (0%)	10/137 (7%)	0,05 [0,003; 0,81]	NNT = 14 [9; 37]	0/136 (0%)	0/137 (0%)	ND	ND
Śródmiąższowa choroba płuc lub ogólne zapalenie płuc*	7/136 (5%)	3/137 (2%)	9,07 [0,49; 166,78]	0,03 [-0,002; 0,06]	Bd	Bd	ND	ND
Śródmiąższowa choroba płuc lub ogólne zapalenie płuc w ciągu 14 dni po rozpoczęciu leczenia*	4/136 (3%)	0/137 (0%)	9,07 [0,49; 166,78]	0,03 [-0,002; 0,06]	Bd	Bd	ND	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2.

Dane z publikacji Camidge 2019a.

* Z wyjątkiem AE oznaczonych gwiazdką, które raportowano niezależnie od częstości występowania.

a) Dysgeusia jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzująca się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczalego lub metalicznego posmaku.

4.1.6. Jakość życia

4.1.6.1. Zmiana jakości życia

Istotną klinicznie poprawę (≥ 10 -punktowy wzrost względem wartości początkowej) w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia odnotowano w cyklach 5–8., 10–13. i 17. dla BRG i tylko w cyklu 6. dla CRZ (Tabela 27, Wykres 13). Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną poprzez estymowaną różnicę średnich zmian względem wartości początkowych:

- w ramach skali oceny czynnościowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego oraz
- w ramach skali oceny objawowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do objawów choroby obejmujących: zmęczenie, nudności i wymioty, utratę apetytu oraz zaparcia (Tabela 28, Wykres 14, Wykres 15).

Tabela 27. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Zmiana względem wartości początkowej	BRG		CRZ		BRG vs CRZ
	N	LSM (SEM)	N	LSM (SEM)	Różnica LSM [95% CI]*
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3 (IA1)^a					
Cykl 17	10	12,83 (7,82)	7	4,48 (9,17)	8,35 [-15,27; 31,97]

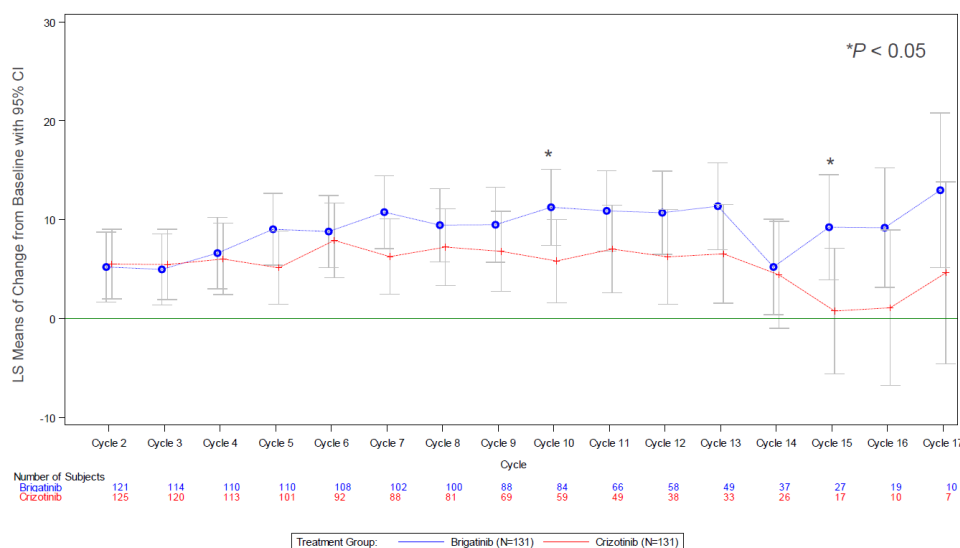
LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*), SEM – błąd standardowy średniej (ang. *standard error of the mean*)
Dane odczytano z wykresu. Wartość SEM liczona jako średnia arytmetyczna obu wąsów odczytanych z wykresu. Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia w danym punkcie pomiaru, przy czym wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza pogorszenie jakości życia.

* Obliczenia własne

a) Dane z publikacji Campelo 2019b.

Wykres 13.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Campelo 2019b.

Tabela 28.

Estymowana różnica średnich zmian wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Parametr	Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3 (IA1) ^a		Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2 (IA2) ^b	
	Estymowana MD dla BRG vs CRZ [95%CI]	Wartość p*	Estymowana MD dla BRG vs CRZ [95%CI]	Wartość p*
EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)				
Globalna ocena stanu zdrowia	4,1 [0,1; 8,1]	<0,05	3,1 [-0,8; 7,0]	Bd
Funkcjonowanie fizyczne	3,6 [0,1; 7,2]	<0,05	2,9 [-0,6; 6,4]	Bd
Funkcjonowanie w rolach życiowych	3,6 [-1,1; 8,4]	NS	2,5 [-2,2; 7,3]	Bd
Funkcjonowanie emocjonalne	5,1 [1,8; 8,3]	<0,01	4,1 [0,9; 7,4]	Bd
Funkcjonowanie poznawcze	3,8 [0,6; 6,9]	<0,05	4,9 [1,7; 8,1]	Bd
Funkcjonowanie społeczne	2,9 [-1,2; 7,1]	NS	1,6 [-2,6; 5,8]	Bd
EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)				
Zmęczenie	-5,2 [-9,3; -1,2]	<0,05	-4,3 [-8,3; -0,4]	Bd
Nudności i wymioty	-3,4 [-5,8; -0,9]	<0,05	-2,3 [-4,3; -0,2]	Bd
Ból	-0,7 [-4,8; 3,3]	bd	-0,5 [-4,5; 3,4]	Bd
Duszność	-0,1 [-4,3; 4,1]	bd	0,2 [-3,9; 4,4]	Bd
Bezsenność	-1,4 [-5,8; 2,9]	bd	-1,7 [-6,0; 2,6]	Bd
Utrata apetytu	-7,3 [-11,3; -3,3]	<0,05	-5,5 [-9,3; -1,8]	Bd
Zaparcia	-11,0 [-15,1; -6,8]	bd	-10,6 [-14,7; -6,5]	Bd
Biegunka	-1,0 [-5,3; 3,4]	bd	-1,0 [-5,0; 3,1]	Bd

Wyższa wartość w skali oceny czynnościowej oraz niższa wartość w skali oceny objawowej oznacza lepszą jakość życia.

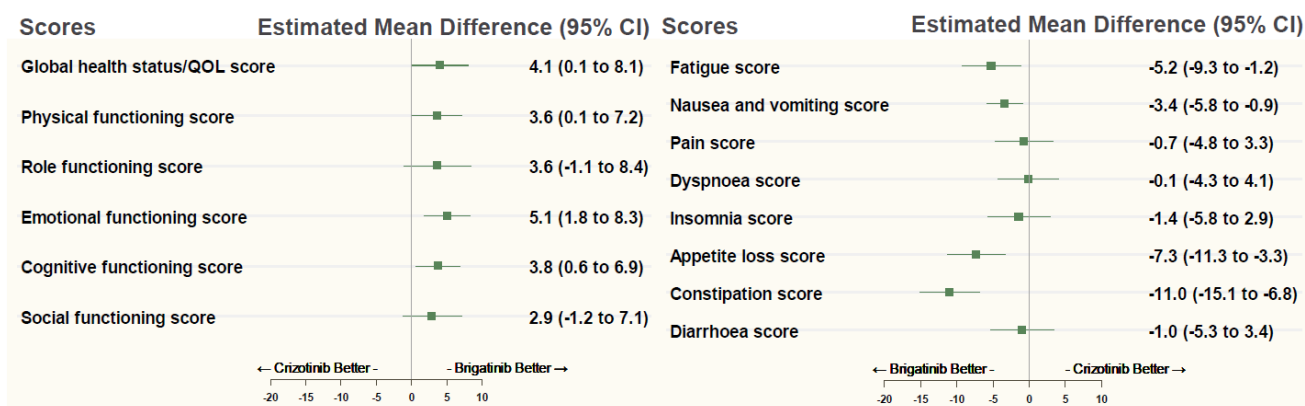
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z publikacji Campelo 2019a oraz Campelo 2019b.

b) Dane z publikacji Camidge 2019a.

Wykres 14.

Estymowana różnica średnich zmian wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (*baseline*) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)

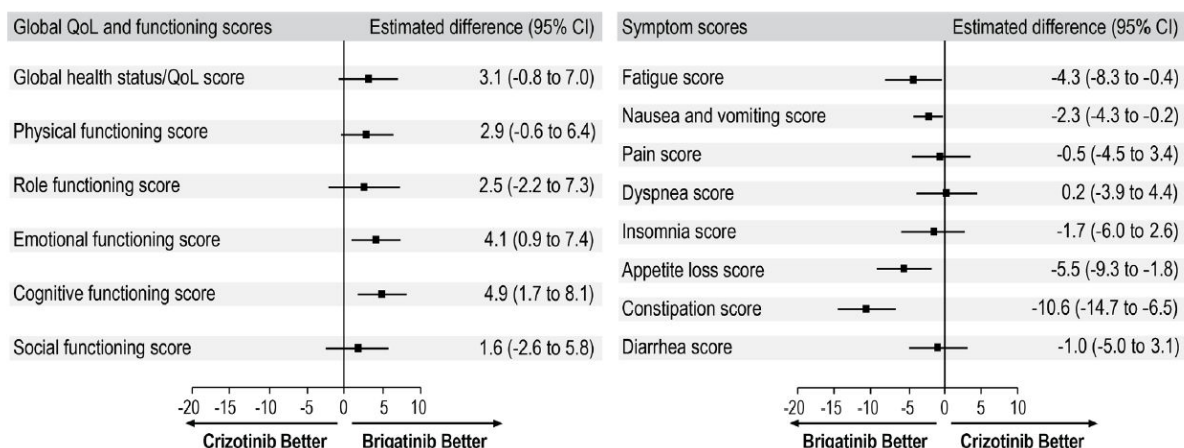


Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Campelo 2019b.

Wyższa wartość w skali oceny czynnościowej oraz niższa wartość w skali oceny objawowej oznacza lepszą jakość życia.

Wykres 15.

Estymowana różnica średnich zmian wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (baseline) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a.

4.1.6.2. Czas trwania poprawy jakości życia

Stosowanie BRG w porównaniu do CRZ wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu trwania poprawy jakości życia w odniesieniu do:

- globalnej oceny stanu zdrowia,
- funkcjonowania fizycznego, społecznego i w rolach życiowych,
- objawów obejmujących: zmęczenie, nudności i wymioty oraz utratę apetytu (Tabela 29, Wykres 16, Wykres 17, Aneks C.1.6).

Tabela 29.

Czas trwania poprawy jakości życia^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Parametr	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)						
Globalna ocena stanu zdrowia	76	NE [NE; NE]	78	11,99 mies. [7,39; NE]	0,16 [0,06; 0,42]	<0,0001
	79 ^b	NE [bd] ^b	83 ^b	12,0 mies. [bd] ^b	bd	bd
Funkcjonowanie fizyczne	bd	NE [12,02; NE]	bd	NE [5,59; NE]	0,23 [0,09; 0,62]	0,0019
Funkcjonowanie w rolach życiowych	bd	NE [11,07; NE]	bd	11,99 mies. [6,70; NE]	0,48 [0,25; 0,93]	0,0267
Funkcjonowanie emocjonalne	bd	NE [bd]	bd	NE [bd]	0,45 [bd]	NS
Funkcjonowanie poznawcze	bd	11,1 mies. [bd]	bd	9,2 mies. [bd]	0,54 [bd]	NS
Funkcjonowanie społeczne	bd	NE [NE; NE]	bd	NE [5,78; NE]	0,30 [0,13; 0,69]	0,0023
EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)						
Zmęczenie	bd	NE [NE; NE]	bd	10,15 mies. [8,25; NE]	0,47 [0,26; 0,85]	0,005

Parametr	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
Nudności i wymioty	bd	NE [10,05; NE]	bd	NE [3,02; NE]	0,29 [0,10; 0,84]	0,0191
Utrata apetytu	bd	NE [NE; NE]	bd	10,15 mies. [6,51; NE]	0,18 [0,06; 0,56]	0,0018

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3, chyba że zaznaczono inaczej.

Dane z publikacji Campelo 2019b, chyba że zaznaczono inaczej.

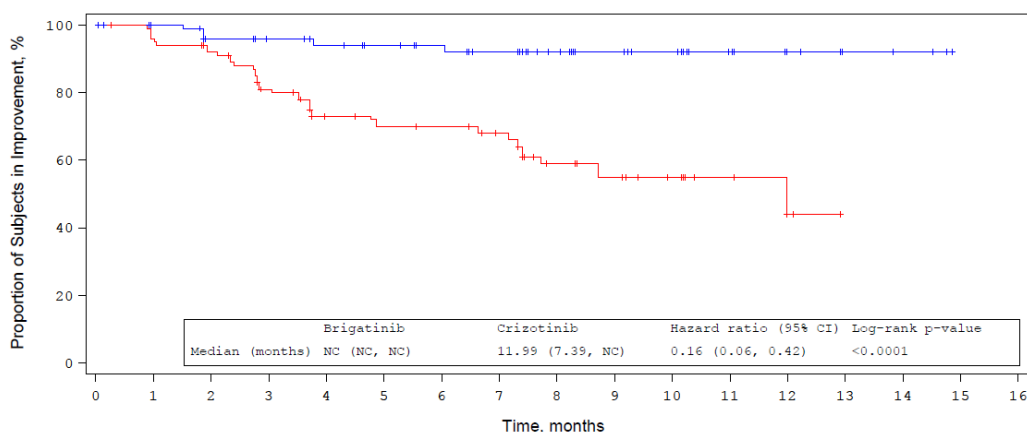
*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas trwania poprawy definiowany jako czas od momentu uzyskania poprawy o ≥ 10 pkt względem *baseline* do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*.

b) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2; dane z publikacji Camidge 2019a.

Wykres 16.

Czas trwania poprawy jakości życia^a w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)



N at Risk

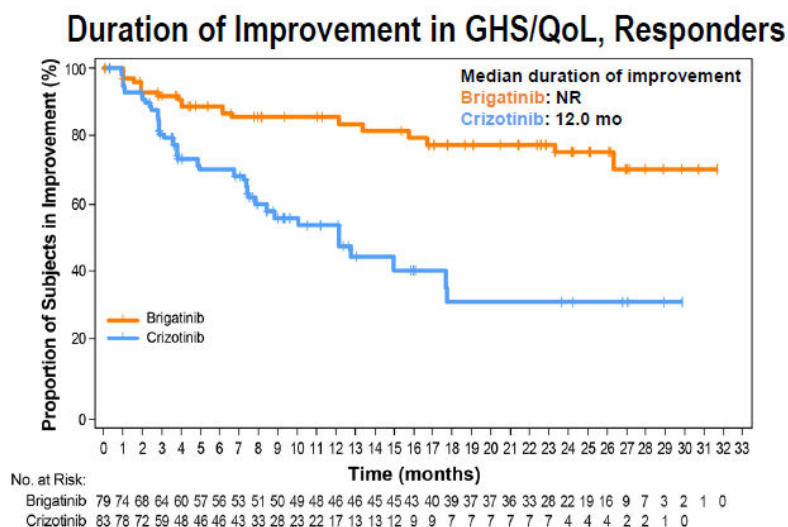
BRIGATINIB	76	70	61	58	54	51	44	39	28	23	20	12	8	4	3	0
CRIZOTINIB	78	74	68	54	44	41	39	32	20	17	12	8	3	0		

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Campelo 2019b.

a) Czas trwania poprawy definiowany jako czas od momentu uzyskania poprawy o ≥ 10 pkt względem *baseline* do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*.

Wykres 17.

Czas trwania poprawy jakości życia^a w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2) – populacja pacjentów z uzyskaną poprawą jakości życia



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a. a) Czas trwania poprawy definiowany jako czas od momentu uzyskania poprawy o ≥ 10 pkt względem *baseline* do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*.

4.1.6.3. Czas do pogorszenia objawów

Stosowanie BRG w porównaniu do CRZ wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do:

- globalnej oceny stanu zdrowia,
- funkcjonowania emocjonalnego i społecznego,
- objawów obejmujących: nudności i wymioty, utratę apetytu i, zaparcia (Tabela 30, Tabela 31, Wykres 18, Wykres 19, Aneks C.1.6).

Tabela 30.

Czas do pogorszenia stanu zdrowia^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Parametr	BRG		CRZ		BRG vs CRZ HR [95% CI]	Wartość p*
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)						
Globalna ocena stanu zdrowia ^b	131	NE [7,66; NE]	131	8,31 mies. [5,68; NE]	0,76 [0,52; 1,11]	0,1489
	131 ^d	26,7 mies. [bd] ^d	131 ^d	8,3 mies. [bd] ^d	0,70 [0,49; 1,00]^d	0,0485 ^d
Funkcjonowanie emocjonalne	bd	NE [NE; NE]	bd	9,66 mies. [7,62; NE]	0,61 [0,41; 0,91]	0,0145
Funkcjonowanie społeczne	bd	NE [11,14; NE]	bd	4,76 mies. [2,92; NE]	0,61 [0,42; 0,89]	0,0118
EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)						
Nudności i wymioty	bd	11,10 mies. [3,98; NE]	bd	2,04 mies. [1,87; 4,63]	0,56 [0,40; 0,78]	0,0004
Utrata apetytu	bd	NE [11,24; NE]	bd	9,13 mies. [6,28; NE]	0,62 [0,42; 0,92]	0,012
Zaparcia	bd	9,30 mies. [6,47; NE]	bd	2,83 mies. [1,87; 3,88]	0,49 [0,35; 0,70]	<0,0001
EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawowej)						
Duszność	63	bd	72	bd	0,65 [0,38; 1,12] ^c	0,11
	63 ^e	NE [bd] ^e	78 ^e	NE [17,08; NE] ^e	0,54 [0,28; 1,04] ^e	0,0658 ^e

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3, chyba że zaznaczono inaczej

Dane z publikacji Campelo 2019b, chyba że zaznaczono inaczej

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas do pogorszenia definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*.

b) Pogorszenie stanu zdrowia w trakcie leczenia w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia wystąpiło u 49/131 (37%) oraz 64/131 (49%) pacjentów odpowiednio z ramienia BRG oraz CRZ.

c) Pogorszenie stanu zdrowia w trakcie leczenia w odniesieniu do duszności wystąpiło u 21/63 (33%) oraz 36/72 (46%) pacjentów odpowiednio z ramienia BRG oraz CRZ.

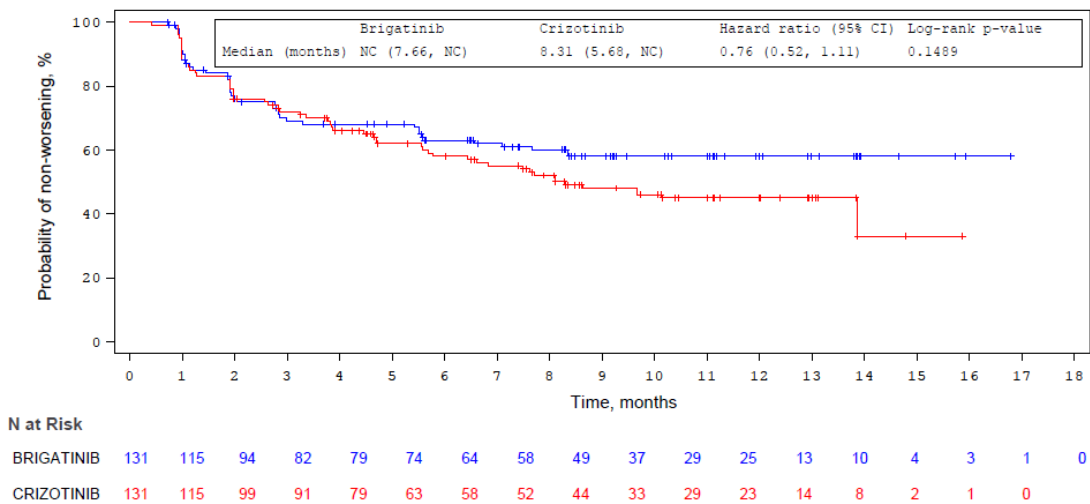
d) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2; dane z publikacji Camidge 2019a.e) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2; dane z raportu EMA. Pogorszenie stanu zdrowia w trakcie leczenia w odniesieniu do duszności wystąpiło u 14/63 (22%) oraz 26/78 (33%) pacjentów odpowiednio z ramienia BRG oraz CRZ.

Tabela 31.
Estymowane odsetki pacjentów z pogorszeniem stanu zdrowia w trakcie leczenia w odniesieniu do duszności na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	63	77% [63; 86]	78	67% [54; 77]
18 mies.	63	74% [60; 84]	78	63% [49; 75]
24 mies.	63	74% [60; 84]	78	59% [43; 72]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2; dane z raportu EMA.

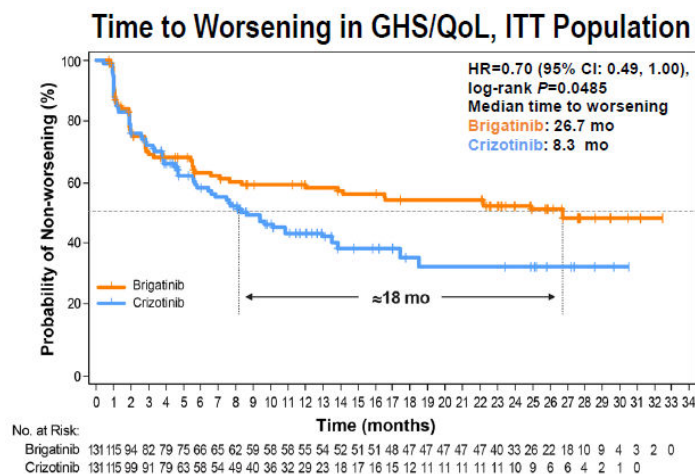
Wykres 18.
Czas do pogorszenia^a globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Campelo 2019b.

a) Czas do pogorszenia definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*.

Wykres 19.
Czas do pogorszenia^a globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2) – populacja ITT



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Źródło: Camidge 2019a.a) Czas do pogorszenia definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*.

4.2. Porównanie pośrednie brygatynibu z alektynibem

4.2.1. Progresa choroby

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi BRG oraz leczonymi ALC w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji potwierdzanego zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza (Tabela 32). Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BRG a ALC w odniesieniu do czasu do wystąpienia wewnątrzczaszkowej progresji choroby (Tabela 33). Co istotne, w badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ ocena PFS była dokonana przez niezależną komisję, natomiast w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ była to ocena niezależnej komisji, która dodatkowo była zaślepiena. Brak wyników porównania pośredniego dla PFS wg oceny niezależnej komisji dla dłuższego okresu obserwacji jest spowodowany odstąpieniem od raportowania danych przez niezależną komisję po IA1 w badaniu ALEX.

Tabela 32.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
PFS wg oceny badacza	11,0 vs 18,6	0,45 [0,30; 0,68]	0,47 [0,34; 0,65]	0,96 [0,57; 1,61]
	24,9 vs 27,8	0,43 [0,31; 0,61]	0,43 [0,32; 0,58]	1,00 [0,64; 1,57]
PFS wg oceny niezależnej komisji ^a	11,0 vs 18,6	0,49 [0,33; 0,74]	0,50 [0,36; 0,70]	0,98 [0,58; 1,65]

a) Ocena niezależnej zaślepionej komisji w badaniu ALTA-1L oraz ocena niezależnej komisji (bez zaślepienia) w badaniu ALEX. Brak wyników porównania pośredniego dla IA2 z powodu odstąpienia od raportowania danych przez niezależną komisję po IA1 w badaniu ALEX.

Tabela 33.
Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby / progresji w OUN wg oceny niezależnej komisji^a dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
11,0 vs 18,6	0,30 [0,15; 0,60]	0,16 [0,10; 0,28]	1,88 [0,79; 4,45]

a) Ocena niezależnej zaślepionej komisji w badaniu ALTA-1L oraz ocena niezależnej komisji (bez zaślepienia) w badaniu ALEX. Brak wyników porównania pośredniego dla IA2 z powodu odstąpienia od raportowania danych przez niezależną komisję po IA1 w badaniu ALEX.

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

4.2.1.1. Analiza w warstwach

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami BRG oraz ALC w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji w warstwach wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przerzutów do mózgu/OUN, a także wśród pacjentów nieleczonych uprzednio CHT systemową (Tabela 35, Aneks D.1.1, Aneks D.1.2).

Tabela 35.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w warstwach

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena komisji)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Pacjenci z przerzutami do mózgu/OUN			
11,0 vs 18,6	0,20 [0,09; 0,46]	0,40 [0,25; 0,64]	0,50 [0,20; 1,28]
24,9 vs 27,8	0,25 [0,14; 0,46]	0,35 [0,22; 0,56]	0,71 [0,34; 1,52]
Pacjenci bez przerzutów do mózgu/OUN			
11,0 vs 18,6	0,72 [0,44; 1,18]	0,51 [0,33; 0,80]	1,41 [0,73; 2,74]
24,9 vs 27,8	0,65 [0,44; 0,97]	0,47 [0,32; 0,71]	1,38 [0,79; 2,42]
Pacjenci nieleczeni uprzednio CHT systemową			
11,0 vs 18,6	0,55 [0,34; 0,88]	0,48 [0,35; 0,66]	1,15 [0,65; 2,03]
24,9 vs 27,8	0,52 [0,35; 0,77]	0,43 [0,32; 0,59]	1,21 [0,73; 1,99]

4.2.2. Przeżycie całkowite

Zarówno w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ, jak i w badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe, a zatem również wyniki porównania pośredniego cechują się dużą niepewnością. W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG a ALC w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 36, Tabela 37).

Tabela 36.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR [95%CI]		
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ
11,0 vs 18,6	0,98 [0,50; 1,93]	0,76 [0,48; 1,20]	1,29 [0,57; 2,92]
24,9 vs 27,8	0,92 [0,57; 1,47]	0,76 [0,50; 1,15]	1,21 [0,64; 2,27]

Tabela 37.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)

Czas od randomizacji	BRG		ALC	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies. ^a	137	85% [76; 91]	152	84% [78; 90]

a) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 (ALTA-1L) vs ALC 18,6 (ALEX).

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (Tabela 39, Tabela 40).

Spójne z powyższymi wyniki uzyskano również w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rodzaj przerzutów w mózgu/OUN (Aneks D.3.1).

Tabela 39.

Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]			
		BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena badacza)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs 18,6		1,19 [0,99; 1,43]	1,10 [0,98; 1,23]	1,08 [0,87; 1,34]
	24,9 vs 27,8		1,19 [1,002; 1,41]	1,10 [0,98; 1,23]	1,08 [0,88; 1,33]
Całkowita odpowiedź (CR)	24,9 vs 27,8		0,50 [0,18; 1,44]	2,32 [0,61; 8,80]	0,22 [0,04; 1,18]
Częściowa odpowiedź (PR)	24,9 vs 27,8		1,28 [1,06; 1,55]	1,07 [0,94; 1,21]	1,20 [0,95; 1,51]
Stabilna choroba (SDi) ^a	24,9 vs 27,8		0,55 [0,33; 0,91]	0,37 [0,18; 0,77]	1,47 [0,60; 3,58]
Progresja choroby (PD)	24,9 vs 27,8		0,55 [0,21; 1,44]	0,79 [0,32; 1,96]	0,69 [0,18; 2,59]
Nieznana odpowiedź ^b	24,9 vs 27,8		1,64 [0,70; 3,82]	2,98 [0,82; 10,80]	0,55 [0,12; 2,57]

Badanie ALTA-1L: odpowiedź na leczenie wg oceny badacza potwierdzona ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna z kryteriami RECIST 1.1; badanie ALEX: odpowiedź na leczenie wg oceny badacza, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.

a) Traktowana jako pozytywny punkt końcowy.

b) W badaniu ALTA-1L nieznaną odpowiedź obejmuje pacjentów z niemierzalną chorobą w punkcie *baseline* w ocenie niezależnej zaslepionej komisji oraz pacjentów, którzy zmarli wcześniej lub z nieznaną odpowiedzią; w badaniu ALEX obejmuje pacjentów brakujących lub niepoddanych ocenie (ang. *missing or unevaluable*).

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]			
		BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena badacza)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs 18,6		1,19 [0,99; 1,43]	1,10 [0,98; 1,23]	1,08 [0,87; 1,34]
	24,9 vs 27,8		1,19 [1,002; 1,41]	1,10 [0,98; 1,23]	1,08 [0,88; 1,33]
Całkowita odpowiedź (CR)	24,9 vs 27,8		0,50 [0,18; 1,44]	2,32 [0,61; 8,80]	0,22 [0,04; 1,18]
Częściowa odpowiedź (PR)	24,9 vs 27,8		1,28 [1,06; 1,55]	1,07 [0,94; 1,21]	1,20 [0,95; 1,51]
Stabilna choroba (SDi) ^a	24,9 vs 27,8		0,55 [0,33; 0,91]	0,37 [0,18; 0,77]	1,47 [0,60; 3,58]
Progresja choroby (PD)	24,9 vs 27,8		0,55 [0,21; 1,44]	0,79 [0,32; 1,96]	0,69 [0,18; 2,59]
Nieznana odpowiedź ^b	24,9 vs 27,8		1,64 [0,70; 3,82]	2,98 [0,82; 10,80]	0,55 [0,12; 2,57]

4.2.4. Zaprzeszanie terapii

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC w odniesieniu do odsetka pacjentów zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny, jak i z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych i wystąpienia zgonu (Tabela 42).

Tabela 42.

Zaprzeszanie terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Ogółem	11,0 vs 18,6	0,53 [0,39; 0,71]	0,64 [0,52; 0,79]	0,82 [0,57; 1,18]
Progresja choroby	11,0 vs 18,6	0,36 [0,24; 0,56]	0,68 [0,49; 0,94]	0,54 [0,31; 0,92]
AE	11,0 vs 18,6	2,01 [0,71; 5,74]	0,89 [0,48; 1,64]	2,27 [0,67; 7,63]
Zgon	11,0 vs 18,6	1,26 [0,35; 4,59]	0,33 [0,07; 1,61]	3,80 [0,49; 29,40]

4.2.5. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem oraz SAE ogółem. W grupie BRG istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu ALC było ryzyko wystąpienia:

- AE ≥ 3 . stopnia ,
- AE prowadzących do redukcji dawki leku,
- AE prowadzących do tymczasowego odstawienia leku (Tabela 43).

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano, że terapia BRG w porównaniu do terapii ALC wiązała się z istotnie statystycznie:

- mniejszym ryzykiem wystąpienia zaparć oraz obrzęku obwodowego (Tabela 44, Tabela 45).
- większym ryzykiem wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów, wysypki oraz zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi ≥ 3 . stopnia (Tabela 44, Tabela 45).

Tabela 43.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
AE ogółem	11,0 vs 18,6	0,97 [0,94; 1,003]	1,00 [0,96; 1,04]	0,97 [0,92; 1,02]
	24,9 vs 27,8	0,99 [0,97; 1,01]	0,99 [0,96; 1,03]	1,00 [0,96; 1,04]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
		BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ
AE ≥3. stopnia	11,0 vs 18,6	1,10 [0,90; 1,35]	0,82 [0,64; 1,05]	1,34 [0,97; 1,84]
	24,9 vs 27,8	1,24 [1,02; 1,51]	0,88 [0,69; 1,11]	1,42 [1,04; 1,93]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	11,0 vs 18,6	1,34 [0,66; 2,73]	0,89 [0,48; 1,64]	1,51 [0,59; 3,86]
	24,9 vs 27,8	1,42 [0,70; 2,85]	0,99 [0,56; 1,77]	1,43 [0,58; 3,53]
AE prowadzące do redukcji dawek leku	11,0 vs 18,6	1,35 [0,89; 2,06]	0,77 [0,47; 1,25]	1,76 [0,93; 3,34]
	24,9 vs 27,8	1,54 [1,07; 2,21]	0,80 [0,50; 1,29]	1,92 [1,06; 3,50]
AE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku	11,0 vs 18,6	1,25 [0,97; 1,61]	0,76 [0,49; 1,16]	1,65 [1,004; 2,71]
	24,9 vs 27,8	1,42 [1,14; 1,76]	0,89 [0,59; 1,33]	1,59 [1,01; 2,52]
AE prowadzące do zgonu	11,0 vs 18,6	1,01 [0,36; 2,79] ^a	0,71 [0,23; 2,19]	1,42 [0,31; 6,49]
SAE ogółem	11,0 vs 18,6	0,76 [0,52; 1,11]	0,97 [0,68; 1,38]	0,78 [0,47; 1,32]
	24,9 vs 27,8	0,89 [0,64; 1,23]	0,99 [0,71; 1,40]	0,89 [0,56; 1,43]

a) W badaniu ALTA-1L raportowano AE prowadzące do zgonu w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Tabela 44.

Szczegółowe AE niezależnie od stopnia nasilenia^a dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX; IA2)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Biegunka	0,93 [0,75; 1,16]	0,28 [0,18; 0,44]	3,27 [2,00; 5,36]
Nudności	0,52 [0,39; 0,70]	0,32 [0,21; 0,47]	1,64 [1,001; 2,70]
Zwiększenie stężenia AST	0,98 [0,66; 1,46]	0,60 [0,38; 0,94]	1,64 [0,90; 3,01]
Zwiększenie stężenia ALT	0,61 [0,41; 0,90]	0,52 [0,34; 0,78]	1,18 [0,66; 2,09]
Wymioty	0,49 [0,33; 0,71]	0,22 [0,13; 0,38]	2,17 [1,13; 4,17]
Zmęczenie	0,82 [0,52; 1,30]	1,23 [0,77; 1,98]	0,66 [0,34; 1,29]
Zaparcia	0,42 [0,28; 0,63]	1,05 [0,77; 1,43]	0,40 [0,24; 0,66]
Wysypka	5,04 [1,77; 14,35]	1,42 [0,74; 2,70]	3,55 [1,04; 12,14]
Niestrawność	0,50 [0,25; 0,998]	0,35 [0,13; 0,96]	1,42 [0,42; 4,75]
Obrzęk obwodowy	0,16 [0,09; 0,30]	0,58 [0,39; 0,87]	0,28 [0,13; 0,59]
Dysgeusja ^b	0,21 [0,07; 0,61]	0,17 [0,07; 0,42]	1,28 [0,32; 5,18]

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Fotopsja	0,04 [0,01; 0,27]	0,05 [0,003; 0,80]	0,79 [0,02; 24,97]
Zaburzenia widzenia	0,02 [0,001; 0,35]	0,17 [0,05; 0,55]	0,13 [0,01; 2,71]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa. Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 (ALTA-1L) vs ALC 27,8 (ALEX).

a) W badaniu ALTA-1L przedstawiono AE raportowane u >20% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o >5% pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ. W badaniu ALEX przedstawiono AE raportowane u ≥10% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o ≥5% pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ.

b) Dysgeuzja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczałego lub metalicznego posmaku.

Tabela 45.

Szczegółowe AE ≥3. stopnia^a dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX; IA2)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Biegunka	0,76 [0,17; 3,31]	0,33 [0,03; 3,15]	2,28 [0,15; 33,75]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	33,24 [4,61; 239,63]	2,48 [0,49; 12,60]	13,38 [1,04; 172,68]
Nudności	0,76 [0,17; 3,31]	0,20 [0,02; 1,68]	3,80 [0,28; 51,02]
Zwiększenie stężenia AST	0,50 [0,18; 1,43]	0,50 [0,22; 1,13]	1,01 [0,27; 3,83]
Zwiększenie stężenia ALT	0,36 [0,13; 0,97]	0,29 [0,13; 0,65]	1,24 [0,34; 4,48]
Wymioty	0,34 [0,04; 3,19]	0,09 [0,01; 1,62]	3,72 [0,10; 144,92]
Wysypka	ND (0 vs 0 zdarzeń)	6,95 [0,36; 133,49]	ND
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	0,34 [0,01; 8,17]	1,99 [0,18; 21,68]	0,17 [0,003; 9,11]
Wysięk opłucnowy	0,34 [0,04; 3,19]	0,99 [0,14; 6,96]	0,34 [0,02; 6,63]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0,07 [0,004; 1,16]	0,20 [0,01; 4,10]	0,34 [0,01; 21,64]
Hipoalbuminemia	0,34 [0,01; 8,17]	0,20 [0,01; 4,10]	1,69 [0,02; 137,69]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 (ALTA-1L) vs ALC 27,8 (ALEX).

ND (nie dotyczy) w tabeli oznacza 0 zdarzeń w obu grupach, dla takich punktów końcowych nie liczone RR.

a) W badaniu ALTA-1L przedstawiono AE raportowane u >20% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o >5% pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ. W badaniu ALEX przedstawiono AE raportowane u ≥2 pacjentów grup ALC lub CRZ.

4.2.6. Jakość życia

4.2.6.1. Czas do pogorszenia objawów

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do czasu do pogorszenia objawów w ramach globalnej oceny stanu zdrowia EORTC QLQ-C30 (Tabela 46). Stosowanie BRG w porównaniu do ALC wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do duszności ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (Tabela 46).

Tabela 46.

Czas do pogorszenia stanu zdrowia^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)

Parametr	Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95% CI]	
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)				
Globalna ocena stanu zdrowia	11,0 vs 18,6	0,76 [0,52; 1,11]	0,72 [0,38; 1,39]	1,06 [0,50; 2,24]
EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawowej)				
Duszność	11,0 vs 18,6	0,65 [0,38; 1,12]	1,76 [1,05; 2,92]	0,37 [0,18; 0,78]

a) ALTA-1L: Czas do pogorszenia definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*. ALEX: Czas do pogorszenia definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu uzyskania klinicznie istotnego pogorszenia tj. pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*, utrzymywanego przez co najmniej 2 kolejne oceny lub pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*, a następnie zgonu pacjenta w ciągu 5 tyg. od tej oceny.

5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania brygatynibu, kryzotynibu i alektynibu. W tym celu przeszukano strony internetowe:

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

Brygatynib

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania brygatynibu.

Kryzotynib

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikat z 2015 roku dotyczący zmian w charakterystyce produktu leczniczego Xalkori w związku ze zgłaszaniem ciężkich przypadków niewydolności serca, prowadzących czasem do zgonu u pacjentów z NDRP ALK+ leczonych CRZ. Niewydolność serca zgłaszano u przyjmujących CRZ pacjentów zarówno z występującymi wcześniej zaburzeniami serca, jak i bez nich. W komunikacie poinformowano, że pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów niewydolności serca, takich jak duszność, obrzęk lub szybki przyrost masy ciała, a w przypadku zaobserwowania powyższych objawów należy rozważyć tymczasowe odstawienie leku, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia [58, 59].

Alektynib

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alektynibu.

Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

W Aneksie (G.1) zostały przedstawione dane EMA, pochodzące z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako

spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- brygatynibu (rok 2018) zgłoszono 218 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- kryzotynibu (rok 2012) zgłoszono 5486 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- alektynibu (rok 2017) zgłoszono 1650 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [60].

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto w Aneksie (G.2) zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu wprowadzenia na rynek:

- brygatynibu (rok 2018) zgłoszono 651 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- kryzotynibu (rok 2012) zgłoszono 9533 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- alektynibu (rok 2017) zgłoszono 2834 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [61].

Dla każdego z powyższych leków najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”.

6. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych (Ando 2020, Breadner 2020, Elliott 2020, Fan 2018, Khan 2019 oraz Zhang 2019) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BRG w terapii dorosłych pacjentów z NDRP ALK+, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK [30, 32–35].

Zgodnie ze skalą AMSTAR II wiarygodność 2 opracowań (Ando 2020 oraz Elliott 2020) oceniono jako niską, natomiast pozostałych 4 opracowań jako krytycznie niską. Charakterystykę i główne wnioski z ww. przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dla BRG w terapii NDRP ALK+, nielezonego uprzednio inhibitorem ALK

Cel	Rodzaj analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Ando 2020 [30]						
Porównanie skuteczności BRG z ALC u pacjentów z zaawansowanym NDRP, uprzednio nieleczonych inhibitorami ALK	Przegląd systematyczny i porównanie pośrednie	PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus (02.01.2020)	BRG, ALC	3 RCT (785), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT (275) dla porównania BRG vs CRZ (ALTA-1L), • 2 RCT (510) dla porównania ALC vs CRZ (ALEX, J-ALEX) 	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do przeżycia wolnego od progresji oraz występowania AE 3–5. stopnia. W rankingu SUCRA wykazano, że BRG w porównaniu z ALC i CRZ zajmuje najwyższe miejsce pod względem skuteczności w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN.	Niska
Breadner 2020 [31]						
Porównanie skuteczności inhibitorów ALK oraz CHT, a także inhibitorów ALK II generacji z inhibitorami ALK I generacji u pacjentów z NDRP z obecnością rearanżacji ALK	Przegląd systematyczny i metaanaliza	PubMed, Embase, The Cochrane Database of Systematic Reviews, ASCO annual meeting, ESMO annual meeting, World Conference on Lung Cancer annual meeting (01.01.2005–10.09.2019)	CRZ, CER, ALC, BRG, CHT	10 badań (2583), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT (275) dla porównania BRG vs CRZ (ALTA-1L) 	Wykazano wyższą skuteczność inhibitorów ALK w porównaniu z CHT, a także inhibitorów ALK II generacji (w tym BRG) w porównaniu z inhibitorami ALK I generacji odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów, przeżycia wolnego od progresji choroby, a także odpowiedzi na leczenie. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do toksyczności analizowanych terapii.	Krytycznie niska
Elliott 2020 [32]						
Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa inhibitorów ALK (ALC, BRG, CER oraz CRZ) oraz CHT u pacjentów z zaawansowanym NDRP	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Embase, Ovid Medline, Medline In-Process & Other Non-Index Citations, Cochrane Library (23.07.2019)	ALC, BRG, CER, CRZ, CHT	13 RCT, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 6 RCT (1691) dotyczyło pacjentów z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonych inhibitorami ALK, • 1 RCT (275) dotyczyło BRG (ALTA-1L) 	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów dla porównań BRG z CRZ, CER, ALC oraz CHT. Terapia BRG cechowała się istotną statystycznie przewagą nad CHT, CRZ i CER odnośnie do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, natomiast różnica pomiędzy BRG i ALC nie osiągnęła znamienności statystycznej.	Niska

Cel	Rodzaj analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Fan 2018 [33]						
Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa inhibitorów ALK CHT u pacjentów z zaawansowanym NDRP	Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	PubMed, Cochrane Library, Web of Science (01.03.2018)	ALC, BRG, CER, CRZ, ENS, LOR, CHT	33 badania (5507), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 8 RCT (2042), • 25 nRCT (3465), • 2 badania (301) dotyczyły BRG (ALTA, NCT01449461) 	U pacjentów z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonych inhibitorami ALK najwięcej odpowiedzi na leczenie odnotowuje się wśród chorych leczonych inhibitorami ALK III generacji (BRG 100% ^{a,b} , ENS 88%, LOR 90%) w porównaniu z inhibitorami ALK II generacji (ALC 86% lub CER 71%) lub I generacji (CRZ 66%).	Krytycznie niska
Khan 2019 [34]						
Porównanie skuteczności inhibitorów ALK z CHT oraz porównanie skuteczności inhibitorów ALK nowszej generacji z CRZ u pacjentów z zaawansowanym NDRP	Przegląd systematyczny i metaanaliza	PubMed, Medline, Cochrane Library (09.2018)	CRZ, CER, ALC, BRG, CHT	12 badań (3297), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 5 badań (1079) porównujących inh bitory ALK z CHT w I linii leczenia, • 3 badania (687) porównujące inh bitory ALK z CHT w II linii leczenia, • 4 badania (1494) porównujące inh bitory ALK nowszej generacji z CRZ, • 1 RCT (275) dotyczyło BRG (ALTA-1L) 	Spośród inhibitorów ALK, substancje nowszej generacji, w szczególności ALC i BRG są terapiami bezpiecznymi i cechują się wysoką skutecznością wewnątrzczaszkową, zatem mogą być traktowane jako opcja pierwszego wyboru leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP	Krytycznie niska
Zhang 2019 [35]						
Ocena skuteczności inhibitorów ALK u pacjentów z zaawansowanym NDRP z przerzutami do mózgu	Przegląd systematyczny i metaanaliza	PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase (17.07.2018)	CRZ, CER, entrektyb, ALC, BRG, ENS, LOR	20 badań (2715), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 2 badania (249) dotyczyły BRG (Gettinger 2016, Kim 2017) 	Inh bitory ALK (w tym BRG) są skuteczne w terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP z przerzutami do mózgu. Wysoką skuteczność wykazano zarówno wśród pacjentów leczonych, jak i nieleczonych uprzednio inhibitorami ALK. ^b	Krytycznie niska

ALC – alektynib; BRG – brygatynib; CER – cerytynib; CRZ – kryzotynib; ENS – ensartynib; LOR – lorlatynib; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; SUCRA - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*), sposób raportowania rankogramu umożliwiającego jednoczesne porównanie kilku interwencji poprzez określanie prawdopodobieństwa zajęcia określonego miejsca w sieci przez każdą z interwencji

a) W publikacji Fan 2018 podano błędną informację, że BRG jest lekiem III generacji, podczas gdy jest on lekiem II generacji.

b) Wniosek dla BRG stosowanego w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorami ALK oparty na wynikach nierandomizowanego badania 1/2 fazy (NCT01449461).

a) W publikacji Fan 2018 podano błędną informację, że BRG jest lekiem III generacji, podczas gdy jest on lekiem II generacji. Skuteczność 100% w oparciu o badanie NCT01449461 dla N = 8.

b) Wniosek dla BRG stosowanego w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorami ALK oparty na wynikach nierandomizowanego badania 1/2 fazy (NCT01449461).

7. Wnioski i podsumowanie wyników analizy klinicznej

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że stosowanie BRG zamiast CRZ wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby, a także ze zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, która w dodatku utrzymuje się znacznie dłużej niż w przypadku CRZ. Mediana czasu trwania odpowiedzi na terapię w grupie CRZ wyniosła niespełna 14 miesięcy, podczas gdy w grupie BRG nie została osiągnięta nawet w dłuższym 24-miesięcznym okresie obserwacji. Dotychczas nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów, co jednak może być związane z niedojrzałością danych oraz stosunkowo dużym odsetkiem pacjentów z grupy CRZ (44%), u których po progresji zastosowano BRG.

Terapia BRG cechuje się szczególnie wysoką skutecznością u chorych z obecnymi przerzutami do OUN, które dość często występują w przebiegu NDRP ALK+. W analizie warstwowej potwierdzono przewagę BRG nad CRZ zarówno u pacjentów bez przerzutów do OUN, jak również u chorych z takimi przerzutami, przy czym u tych ostatnich redukcja ryzyka wystąpienia progresji jest znacznie większa (75% vs 35%), co spowodowane jest zarówno wysoką aktywnością BRG, jak również niską skutecznością CRZ w obrębie OUN (wynika to z faktu, że BRG w przeciwieństwie do CRZ przenika przez barierę krew-mózg).

Profil bezpieczeństwa BRG uznano za akceptowalny, a ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi mniejsze niż korzyści z jego stosowania. Pomimo dłuższego okresu ekspozycji na BRG w porównaniu z CRZ (mediana ekspozycji 24,3 vs 8,4 mies.) ryzyko większości zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy grupami, w tym w szczególności zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W grupie BRG częściej raportowano zmiany skórne, nadciśnienie oraz krwawienia z nosa, natomiast rzadziej dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zakrzepicę żył głębokich oraz objawy retencji wody w organizmie, które mogą świadczyć o niewydolności serca.

Wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa BRG znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia. Na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 stwierdzono, że BRG w porównaniu z CRZ przyczynia się

█
█ Ponadto BRG w porównaniu z CRZ istotnie statystycznie wydłużał czas trwania poprawy jakości życia pacjentów.

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC pod względem przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie zarówno w populacji ogólnej, jak również w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN. Z kolei u pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN stosowanie BRG w porównaniu z ALC

przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG a ALC pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia, natomiast zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały nieco częściej u pacjentów leczonych BRG. Szczegółowa analiza wskazuje, że w grupie BRG wyższe było ryzyko wysypki, biegunki oraz nudności i wymiotów, a niższe zaparc, zaburzeń widzenia oraz obrzęków.

Drobne różnice pomiędzy BRG a ALC w pojedynczych punktach końcowych dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa nie przekładają się na jakość życia mierzoną globalną oceną stanu zdrowia, w zakresie której nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Podsumowując, BRG cechuje się wyższą skutecznością niż CRZ oraz porównywalną do ALC w zakresie poprawy przeżycia wolnego od progresji, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu jej trwania u pacjentów w I linii leczenia raka płuca ALK+. Szczególne korzyści z zastosowania BRG odnosili pacjenci z obecnością przerzutów do mózgu. Profil bezpieczeństwa wszystkich trzech ocenianych leków wydaje się porównywalny, przy czym po zastosowaniu CRZ zdecydowanie częściej występowały objawy retencji wody w organizmie, mogące świadczyć o niewydolności serca.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 48.
Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy		BRG vs CRZ	BRG vs ALC
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)			
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Ocena niezależnej zaślepionej komisji	HR = 0,49 [0,35; 0,68], wartość p <0,0001	HR = 0,98 [0,58; 1,65] ^{***}
	Ocena badacza	HR = 0,43 [0,31; 0,61], wartość p <0,0001	HR = 1,00 [0,64; 1,57] ^{**}
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej komisji – analiza w podgrupach	Pacjenci z przerzutami do mózgu/OUN	HR = 0,25 [0,14; 0,46], wartość p <0,0001	HR = 0,69 [0,31; 1,54] (ocena badacza)
	Pacjenci bez przerzutów do mózgu/OUN	HR = 0,65 [0,44; 0,97], wartość p = 0,0333	HR = 1,21 [0,69; 2,13] (ocena badacza)
	Pacjenci leczeni CHT systemową	HR = 0,44 [0,23; 0,83], wartość p = 0,012	ND
	Pacjenci nieleczeni CHT systemową	HR = 0,52 [0,35; 0,77], wartość p = 0,001	HR = 1,10 [0,62; 1,97] ^{***}

Punkt końcowy		BRG vs CRZ	BRG vs ALC
Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS)			
Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji		HR = 0,42 [0,24; 0,70], wartość p = 0,0006 ^a	bd
Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji – analiza w podgrupach	Pacjenci z przerzutami do mózgu/OUN	HR = 0,31 [0,17; 0,56], wartość p <0,0001	bd
	Pacjenci bez przerzutów do mózgu/OUN	HR = 0,78 [0,41; 1,48], wartość p = 0,4447	bd
Przeżycie całkowite (OS)			
Przeżycie całkowite (OS)		HR = 0,92 [0,57; 1,47], wartość p = 0,771	HR = 1,21 [0,64; 2,27]**
Odpowiedź na leczenie			
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^b		RR = 1,20 [1,01; 1,41] NNT = 9 [5; 86]	RR = 1,08 [0,88; 1,33]
██████████		██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
Ogólna wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie (iORR) w ocenie komisji – analiza w podgrupach	Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN	RR = 2,98 [1,44; 6,19] NNT = 2 [2; 4]	RR = 1,68 [0,71; 3,97] ^a (ocena komisji)
	Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN	RR = 4,04 [2,07; 7,87] NNT = 3 [2; 4]	RR = 3,26 [1,61; 6,57] (ocena komisji/badacza ^c)
Czas trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie (iDoR) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji, mediana [95% CI]	Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN	NR [5,7; NR] vs 9,2 mies. [3,9; 9,2]	bd
	Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN	24,0 mies. [16,9; NR] vs 9,2 mies. [3,9; NR]	bd

Zielony – wynik IS na korzyść BRG; Żółty – wynik IS na korzyść CRZ/ALC, Szary – wynik NS.

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2 lub ALC 27,8

██████████** Wynik spójny z wynikiem uzyskanym w porównaniu pośrednim metodą MAIC.

a) Wyniki dla krótszego okresu obserwacji, tj. mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3 lub ALC 18,6.

b) Dla porównania BRG vs CRZ potwierdzona odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji. Dla porównania BRG vs ALC potwierdzona odpowiedź na leczenie wg oceny badacza.

c) Dla BRG potwierdzona odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji (ALTA-1L) vs dla ALC odpowiedź na leczenie wg oceny badacza (ALEX).

Tabela 49.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa oraz jakości życia dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy		BRG vs CRZ	BRG vs ALC
Zaprzestanie terapii^a			
Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii	Ogółem	RR = 0,53 [0,39; 0,71], NNT = 4 [3; 7]	RR = 0,82 [0,57; 1,18]
	Udokumentowana progresja choroby (RECIST 1.1)	RR = 0,36 [0,24; 0,56], NNT = 4 [3; 6]	bd
	AE	RR = 2,01 [0,71; 5,74]	RR = 2,27 [0,67; 7,63]

Punkt końcowy	BRG vs CRZ	BRG vs ALC
Ocena bezpieczeństwa		
AE ogółem	RR = 0,99 [0,97; 1,01]	RR = 1,00 [0,96; 1,04]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	RR = 1,42 [0,70; 2,85]	RR = 1,43 [0,58; 3,53]
AE prowadzące do redukcji dawek leku	RR = 1,54 [1,07; 2,21], NNH = 7 [4; 39]	RR = 1,92 [1,06; 3,50]
Zdarzenia niepożądane ogółem	AE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku RR = 1,42 [1,14; 1,76], NNH = 5 [3; 12]	RR = 1,59 [1,01; 2,52]
AE ≥3. stopnia ogółem	RR = 1,24 [1,02; 1,51], NNH = 7 [4; 73]	RR = 1,42 [1,04; 1,93]
AE ≥3. stopnia uznane za związane z leczeniem	RR = 1,59 [1,21; 2,09], NNH = 4 [3; 10]	bd
SAE ogółem	RR = 0,89 [0,64; 1,23]	RR = 0,89 [0,56; 1,43]
Ocena jakości życia		
Czas trwania poprawy jakości życia w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30^a	HR = 0,16 [0,06; 0,42], wartość p <0,0001	bd
Czas do pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30	HR = 0,70 [0,49; 1,00], wartość p = 0,0485	HR = 1,06 [0,50; 2,24]

Zielony – wynik IS na korzyść BRG; Żółty – wynik IS na korzyść CRZ/ALC; Szary – wynik NS.

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2 lub ALC 27,8

a) Wyniki dla krótszego okresu obserwacji, tj. mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3 lub ALC 18,6.

8. Ograniczenia

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

1. W badaniu ALTA-1L pacjenci i badacze nie byli zaślepieni. Trzeba jednak dodać, że ocenę pierwszorzędnego i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadziła niezależna zaślepiona komisja, która nie posiadała informacji o wynikach randomizacji poszczególnych pacjentów (ang. *blinded independent review committee (BIRC)*). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że pod tym względem badanie ALTA-1L nie jest wyjątkiem, ponieważ wszystkie badania oceniające skuteczność inhibitorów ALK w terapii NDRP ALK+ przeprowadzono metodą otwartej próby.
2. Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio BRG z ALC, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z wszystkimi tego konsekwencjami i ograniczeniami. Tym niemniej, przeprowadzono ocenę porównawczą różnymi metodami, stosując różne techniki dostosowania, i we wszystkich przypadkach uzyskiwano spójne wyniki, dlatego można uznać, że wnioskowanie o względnej skuteczności BRG i ALC za wiarygodne.
3. Wnioskowanie o skuteczności interwencji przeprowadzono w oparciu o analizę zastępczych punktów końcowych, nie wykazano natomiast przewagi odnośnie do przeżycia całkowitego. Jest to najprawdopodobniej związane ze zbyt krótkim okresem obserwacji, który był niewystarczający do wykazania różnic pomiędzy interwencjami oraz stosunkowo dużym odsetkiem pacjentów rozpoczynających terapię BRG po niepowodzeniu CRZ. Jednakże badanie ALTA-1L jest nadal kontynuowane i spodziewane są kolejne analizy wyników obejmujące dłuższy horyzont czasowy.
4. Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej BRG stosowanego w populacji docelowej. Rejestracja BRG w terapii pacjentów nieleczonych uprzednio nastąpiła jednak stosunkowo niedawno (kwiecień 2020 roku), zatem można spodziewać się, że w niedługim czasie tego typu dowody naukowe będą się pojawiać.

9. Dyskusja

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2]. Przeszukano główne bazy informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL) oraz strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką raka płuca. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono i zakwalifikowano do analizy klinicznej jedno badanie RCT (ALTA-1L) przeprowadzone w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej, tj. wśród pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (NDRP ALK+), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

W ramach badania ALTA-1L wykazano istotną statystycznie i klinicznie wysoką przewagę BRG nad CRZ odnośnie do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz uzyskania długotrwałych odpowiedzi na leczenie. W grupie BRG w porównaniu z ramieniem CRZ ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta było o ponad 50% niższe, a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była ponad 2-krotnie dłuższa (24 vs 11 mies.). Korzyści z zastosowania BRG zamiast CRZ dotyczyły zarówno odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, jak również czasu trwania odpowiedzi. W badaniu ALTA-1L odpowiedź na leczenie uzyskało 62% pacjentów z ramienia CRZ oraz 74% chorych z grupy BRG. Ponadto w grupie CRZ znacznie szybciej dochodziło do utraty odpowiedzi. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła zaledwie 14 mies. dla CRZ, a dla BRG nie została osiągnięta nawet w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji 25 mies.). Wydaje się, że BRG większą skuteczność zawdzięcza oddziaływaniu na największą liczbę poznanych mechanizmów lekooporności, stanowiących jedno z głównych ograniczeń terapii celowanej NDRP ALK+. Pod tym względem BRG na pewno jest terapią korzystniejszą niż CRZ, ale warto podkreślić, że wykazuje aktywność również wobec mechanizmów, na które nie wykazano działania ALC (np. mechanizm oporności związany z mutacją o podtypie G1202R) [4–6, 14, 62, 63].

Rak płuca z obecnością rearanżacji ALK cechuje się dość częstym występowaniem przerzutów w OUN, które wpływają negatywnie na jakość życia oraz rokowanie pacjentów [64]. W analizie warstwowej wyników badania ALTA-1L w subpopulacji chorych z obecnymi przerzutami uzyskano 75-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby. BRG w przeciwieństwie do CRZ przenika barierę krew-mózg i bardzo skutecznie działa na przerzuty umiejscowione w OUN. Potwierdzają to również duże różnice pomiędzy BRG a CRZ dotyczące odsetka wewnątrzczaszkowych odpowiedzi u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do OUN (78% vs 26%). Spektakularna różnica uzyskana w populacji z przerzutami do mózgu wynika nie tylko z aktywności przeciwnowotworowej BRG, ale również z niskiej skuteczności CRZ w OUN. BRG wykazuje natomiast aktywność wobec wszystkich zmian, niezależnie od ich lokalizacji. Mediana przeżycia wolnego od progresji dla BRG wynosiła 24 mies. zarówno u chorych bez przerzutów do OUN, jak również w podgrupie z przerzutami, natomiast dla CRZ była niższa i wynosiła odpowiednio 13 mies. i 5,6 mies.

Badanie ALTA-1L, podobnie jak pozostałe badania (ALEX, ASCEND-4, PROFILE 1014) oceniające inhibitory ALK, to próba kliniczna o charakterze otwartym, co uzasadniane jest odmiennym schematem dawkowania ocenianych terapii (utrzymanie zaślepienia wymagałoby przyjmowania wielu tabletek leku/placebo w ciągu dnia). Tym niemniej warto zwrócić uwagę na fakt, że jest to pierwsze badanie w tym obszarze tematycznym, w którym I-rzędowy punkt końcowy (PFS) był oceniany przez niezależną, zaślepioną komisję. We wcześniejszych badaniach dla inhibitorów ALK I-rzędowy punkt końcowy stanowiła ocena przeprowadzona przez badacza, który miał wiedzę odnośnie do przypisanego dla danego pacjenta rodzaju leczenia [15, 45, 65, 66].

Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem płuca ALK+ rekomendują zastosowanie inhibitorów ALK (najbardziej preferując ALC i BRG). Mimo tego w rzeczywistej praktyce klinicznej zdarza się, że pacjent rozpoczyna leczenie chemioterapeutyczne zanim uzyska potwierdzenie odnośnie do braku lub obecności rearanżacji ALK. Zatem, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, w praktyce do leczenia BRG kwalifikować się będą chorzy zarówno nieleczeni systemowo, jak i pacjenci poddani wcześniej chemioterapii systemowej. Badanie ALTA-1L odzwierciedla taką sytuację, gdyż blisko 1/3 włączonych pacjentów przebyła wcześniej chemioterapię nowotworu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego. Co istotne, przeprowadzone analizy w podgrupach wykazały bardzo dobry efekt terapeutyczny BRG niezależnie od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii. Warto też dodać, że spośród inhibitorów ALK jedynie BRG i CRZ posiadają wskazanie rejestracyjne w UE umożliwiające stosowanie u chorych będących po wcześniejszej przebytej chemioterapii.

Dane odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów w badaniu ALTA-1L pozostają niedojrzałe. Wyniki drugiej analizy pośredniej wskazują, że w grupie BRG zmarło 24% pacjentów, a w grupie CRZ – 27% pacjentów. Wspomnieć jednak trzeba, że protokół badania dopuszczał stosowanie BRG po niepowodzeniu CRZ, co w kontekście widocznej wysokiej skuteczności BRG jest etycznie uzasadnione. W momencie drugiej analizy pośredniej 44% pacjentów z grupy kontrolnej otrzymało BRG. W efekcie czas oczekiwania na uzyskanie dojrzałych danych odnośnie do przeżycia całkowitego wydłuży się, a co więcej, uzyskane potencjalne różnice pomiędzy grupami będą prawdopodobnie mniejsze niż w modelu badawczym zakładającym brak możliwości zmiany terapii CRZ na BRG.

W momencie planowania i projektowania badania ALTA-1L standardem terapii NDRP ALK+ był CRZ, pierwszy lek celowany, który stanowił przełom w leczeniu tej grupy pacjentów. Posiada on jednak szereg ograniczeń, w tym szybki rozwój mutacji warunkujących lekooporność oraz niską skuteczność w obrębie OUN, dlatego aktualnie większe znaczenie zyskują preparaty nowszej generacji, takie jak ALC i BRG. Inhibitorem ALK o potwierdzonej skuteczności u pacjentów z przerzutami do OUN jest ALC, stanowiący naturalną alternatywę dla BRG ze względu na zbliżony profil aktywności przeciwnowotworowej, dlatego w ramach niniejszej analizy został on również wskazany jako komparator dla BRG. Ze względu na brak bezpośrednich porównań BRG z ALC przeprowadzono drugie przeszukanie systematyczne ukierunkowane na odnalezienie badań umożliwiających porównanie pośrednie z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną (tj. CRZ). W toku przeszukań odnaleziono dwa kontrolowane badania z

randomizacją (ALEX, ALESIA) porównujące ALC z CRZ, jednakże ze względu na odnotowane różnice między badaniem ALTA-1L i azjatyckim badaniem ALESIA w analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie badania rejestracyjne III fazy tj. badanie ALTA-1L dla BRG i badanie ALEX dla ALC.

Badania ALTA-1L i ALEX wykazują stosunkowo dużą zbieżność pod względem metodyki i większości charakterystyk pacjentów, aczkolwiek odnotowano heterogeniczność odnośnie do odsetka pacjentów z przerzutami do mózgu (ALTA-1L: 30%; ALEX: 40%) oraz odsetka pacjentów leczonych chemioterapią systemową (ALTA-1L: ok. 26%; ALEX: 0%). Wydaje się jednak, że powyższe różnice nie miały istotnego wpływu na uzyskane wyniki, o czym świadczą zbieżne rezultaty odnotowane w grupach kontrolnych obu badań. Tym niemniej, ze względu na powyższą heterogeniczność porównanie pośrednie przeprowadzono w kilku wariantach, stosując różne techniki analityczne (metoda Buchera, metoda MAIC), a także analizy w podgrupach. We wszystkich przypadkach uzyskano spójne wyniki świadczące o porównywalnej skuteczności BRG oraz ALC pod względem wpływu na przeżycie całkowite pacjentów, przeżycie wolne od progresji choroby oraz uzyskiwanie i utrzymywanie odpowiedzi na leczenie. Powyższe wyniki są spójne zarówno z wynikami innych opublikowanych przeglądów systematycznych (Ando 2020 [30], Elliott 2020 [32]), jak również z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, które rekomendują stosowanie właśnie BRG i ALC wśród chorych z nowozdiagnozowanym NDRP ALK+, nie wskazując na przewagę żadnego z nich [67–72].

Profil bezpieczeństwa BRG jest akceptowalny i dobrze poznany. Przed badaniem ALTA-1L lek był już badany w terapii chorych z NDRP ALK+ po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. Postępowanie w przypadku występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych zostało opisane i uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego Alunbrig [4]. Pomimo dłuższego okresu ekspozycji na BRG w porównaniu z CRZ (mediana ekspozycji 24,3 vs 8,4 mies.) nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic między BRG i CRZ odnośnie do zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych. W grupie BRG częściej występowały zdarzenia niepożądane powodujące konieczność zmniejszenia dawki leku lub tymczasowego jego odstawienia, przy czym miały one najczęściej charakter krótkotrwały. Mediana zakłóceń w dawkowaniu wyniosła 10 dni (zakres od 3 do 41) dla BRG oraz 13 dni (zakres od 3 do 73 dni) dla CRZ, a mediana intensywności dawkowania wynosiła odpowiednio 97% i 99%. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazuje, że u pacjentów leczonych BRG częściej niż w ramieniu kontrolnym występowały zmiany skórne, kaszel i nadciśnienie, natomiast rzadziej dolegliwości pokarmowe, zdarzenia związane z układem krwionośnym, zaburzenia widzenia oraz objawy retencji wody w organizmie, które mogą świadczyć o niewydolności serca. Znaczna większość występujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie BRG miała charakter łagodny lub umiarkowany (stopień ciężkości 1. lub 2), a zdarzenia stopnia 3. lub wyższego obejmowały głównie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych oraz nadciśnienie tętnicze.

W 2015 roku URPL oraz MHRA wydały ostrzeżenie, że w trakcie leczenia CRZ może rozwinąć się ciężka niewydolność serca (w tym zakończona zgonem) zarówno u osób z występującymi wcześniej zaburzeniami pracy serca jak i bez nich. Zgodnie z treścią komunikatu pacjenci leczeni CRZ powinni być monitorowani pod kątem objawów niewydolności serca, m.in. takich jak duszność, szybki przyrost

masy ciała czy występowanie obrzęków [58, 59]. Wyniki badania ALTA-1L wskazują, że BRG wydaje się być znacznie bezpieczniejszy od CRZ pod tym względem, gdyż w porównaniu z CRZ zdecydowanie rzadziej powodował zarówno obrzęki obwodowe (ok. 9-krotna redukcja ryzyka) jak i wysięki opłucnowe (ok. 4,5-krotna redukcja ryzyka).

Brygatynib cechuje się też bardzo prostym schematem dawkowania zakładającym stosowanie jednej tabletki raz dziennie, podczas gdy kryzotynib i alektynib należy stosować 2 razy dziennie. Co więcej, alektynib wymaga przyjęcia aż 8 tabletek dziennie (cztery kapsułki 150 mg przyjmowane dwa razy w ciągu doby podczas posiłku).

Podsumowując, brygatynib stanowi prostą w dawkowaniu, wysoce skuteczną terapię dla pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim rakiem płuca. Leczenie brygatynibem pozwala uzyskać długotrwałe odpowiedzi na leczenie u zdecydowanej większości pacjentów, wydłuża także czas wolny od progresji choroby, przełamując i przeciwdziałając największej liczbie poznanych do tej pory mechanizmów oporności. Wysoka skuteczność BRG, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, znajduje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego oraz społecznego.

10. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 50.

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

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2, Aneks A1
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD, Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD, Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Aneks A1
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	6
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	1.2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	1.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A1
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks B
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej	4, Aneks C
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	5, Aneks G
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3]

11. Bibliografia

1. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
 2. (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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Minister Zdrowia Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
- [REDACTED]
4. ChPL Alunbrig (Brygatynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pl.pdf.
 5. ChPL Alecensa (Alectinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf.
 6. ChPL Xalkori (Kryzotynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pl.pdf.
 7. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (29.4.2020).
 8. Higgins JP, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial in: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (15.5.2020).
 9. Risk of bias tools - Current version of RoB 2. Dostęp: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (15.5.2020).
 10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
- [REDACTED]
12. Ahn M-J, Kim H, Yang JC-H, Han J-Y, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY-C, Chang G-C, Lee KH, Gridelli C, Campelo RG, Delmonte A, Kim D-W, Kerstein D, Ni Q, i in. (2019) Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial. *JCO* 37(15_suppl):9026–9026.
 13. Califano R, Hochmair M, Delmonte A, Garcia Campelo M, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Ghosh S, Tiseo M, Haney J, Kerstein D, Popat S, Camidge D. (2019) Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial. *Annals of Oncology* 30 (suppl 2):ii41.
 14. Califano R, Camidge D, Kim H-R, Ahn M-J, Yang J, Han J-Y, Hochmair M, Lee KH, Delmonte A, Campelo MRG, Kim D-W, Griesinger F, Felip E, Spira A, Gettinger S, i in. (2020) Brigatinib versus crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK+ NSCLC: results from the phase 3 ALTA-1L trial. *Lung Cancer* 139:S59–S60.
 15. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, Hochmair MJ, Li JY-C, Chang G-C, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim D-W, Bearz A, i in. (2018) Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379(21):2027–2039.
 16. Camidge R, Kim HR, Ahn M, Yang JC, Han J, Lee J, Hochmair M, Li JY, Chang G, Lee K, Gridelli C, Delmonte A, Campelo MRG, Kim D, Bearz A, i in. (2018) PL02.03 Brigatinib vs Crizotinib in Patients With ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK+ NSCLC: First Report of a Phase 3 Trial (ALTA-1L). *Journal of Thoracic Oncology* 13(10):S184–S185.
 17. Camidge R, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC, Han J-Y, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim D-W, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger S, i in. (2019) Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK1 NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. *Annals of Oncology* 30 (suppl 9):ix195–ix196.
 18. Campelo RG, Lin H, Perol M, Jahanzeb M, Popat S, Zhu Y, Zhang P, Camidge DR. (2019) P1.01-124 Health-Related Quality of Life (HRQoL) Data in a Phase 3 Study of First-Line Brigatinib vs Crizotinib in NSCLC (ALTA-1L). *Journal of Thoracic Oncology* 14(10):S411–S412.
 19. Campelo RG, Lin HM, Perol M, Jahanzeb M, Popat S, Zhu Y, Zhang P, Camidge DR. (2019) Health-related quality of life (HRQoL) results from ALTA-1L: Phase 3 study of brigatinib vs crizotinib as first-line (1L) ALK therapy in advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 37(15_suppl):9084–9084.

20. EU Clinical Trials Register. EUCTR2015-003447-19-NL 2016. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003447-19/GB> (29.4.2020).
21. Griesinger F, Camidge DR, Kim H-R, Ahn M-J, Yang JC, Han J-Y, Hochmair M, Lee KH, Delmonte A, Campelo MRG, Kim D-W, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger S, i in. (2020) Updated results from the phase 3 ALTA-1L trial of brigatinib (BRG) vs. crizotinib (CRZ) in ALK inhibitor-naïve advanced ALK + NSCLC. *Oncol Res Treat* 43 (suppl 1):232.
22. ClinicalTrials.gov. NCT02737501 ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501> (29.4.2020).
23. Popat S, Tiseo M, Gettinger S, Peters S, Haney J, Kerstein D, Camidge DR. (2016) ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of BrigAtinib in 1st Line): A randomized, phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve, advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 27:vi448.
24. Popat S, Kim HR, Ahn M, Yang JC, Han J, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim D, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira AI, Gettinger S, i in. (2018) Intracranial efficacy of brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial. *Annals of Oncology* 29 (suppl 8):viii746.
25. Tiseo M, Popat S, Gettinger SN, Peters S, Haney J, Kerstein D, Camidge DR. (2017) Design of ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of brigatinib in first-line), a randomized phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 35(15_suppl):TPS9098-TPS9098.
26. Tiseo M, Popat S, Gettinger S, Peters S, Haney J, Kerstein D, Camidge DR. Design of ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of brigatinib in first-line), a randomized phase 3 trial of brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naïve patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *2017 ASCO Annual Meeting; 2017; Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic*.
27. Yang JC, Kim HR, Ahn M-J, Han J-Y, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim D-W, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger S, Tiseo M, Haney J, i in. (2019) Brigatinib (BRG) vs Crizotinib (CRZ) in Patients (Pts) With ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK1 NSCLC from ALTA-1L. *Annals of Oncology* 30 (suppl 6):vi83.
28. Takeda Clinical Trials. AP26113-13-301_ALTA-1L A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) Versus Crizotinib in Patients With ALK-positive Advanced Lung Cancer. Dostęp: <https://clinicaltrials.takeda.com/study-detail/5f6b601a4db2bf003ab492f9> (25.1.2020).
29. EMA. (2020) Alunbrig, brigatinib, EMA/140650/2020. CHMP extension of indication variation assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf (24.6.2020).
30. Ando K, Akimoto K, Sato H, Manabe R, Kishino Y, Homma T, Kusumoto S, Yamaoka T, Tanaka A, Ohmori T, Sagara H. (2020) Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 12(4):.
31. Breadner D, Blanchette P, Shanmuganathan S, Boldt RG, Raphael J. (2020) Efficacy and safety of ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 144:57-63.
32. Elliott J, Bai Z, Hsieh S-C, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Yousef S, Zheng C, Stewart DJ, Wells GA. (2020) ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 15(2):e0229179.
33. Fan J, Fong T, Xia Z, Zhang J, Luo P. (2018) The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Cancer Med* 7(10):4993-5005.
34. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, Liu M, Yuan Y. (2019) ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. *Front. Oncol.* 8:.
35. Zhang Z, Guo H, Lu Y, Hao W, Han L. (2019) Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 11(4):1397-1409.
36. Camidge DR, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Cheema PK, Pavlakis N, De Marinis F, Stroyakovskiy DL, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Zeaiter AH, Mitry E, Balas B, Müller B, i in. (2018) Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *JCO* 36(15_suppl):9043-9043.
37. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, Gadgeel SM, Cheema P, Pavlakis N, Marinis F de, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Liu T, Bordogna W, i in. (2019) Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* 14(7):1233-1243.
38. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim D, Ou SI, Perol M, Dziadziuszko R, Ahn JS, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Nueesch E, Balas B, Camidge R. (2017) Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. *Annals of Oncology* 28 (suppl 5):v605-v649.

39. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Wrona A, Novello S, Rosell R, Zeaiter A, Liu T, Nüesch E, Balas B, Camidge DR. (2018) Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann. Oncol.* 29(11):2214–2222.
40. Hoffknecht P, Mok T, Shaw AT, Camidge DR, Gadgeel S, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, Perol M, Ou S-H, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Peters S. (2020) Final progression-free survival (PFS), updated overall survival (OS), and safety data from the global, randomized, phase 3 alex study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced alk+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncology Research and Treatment* (43 (suppl 1)):236.
41. Mok TSK, Peters S, Camidge DR, Ou S-H, Ahn JS, Tan EH, Li Z, Lee JS, Cho BC, Geater SL. (2017) Alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in treatment-naïve ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC): asian vs non-Asian subgroup analysis of the ALEX study. *Annals of Oncology* 28(suppl 10):x191.
42. Mok TSK, Shaw AT, Camidge RD, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, Perol M, Ou S-H, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Peters S. (2019) Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Annals of Oncology* 30:v607.
43. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM. (2020) Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology* 31(8):1056–1064.
44. Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, Chiari R, Moran T, Mitry E, Nüesch E, Liu T, Balas B, Konopa K, Peters S. (2019) Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 138:79–87.
45. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, i in. (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 377(9):829–838.
46. Thomas M, Camidge, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Cheema P, Pavlakis N, Marinis F de, Stroyakovskii D, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Zeaiter AA, Mitry E, Balas B, i in. (2019) ENCORE: Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs. crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC.
47. Shaw AT, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Ahn JS, Ou S-HI, Perol M, Dziadziuszko R, Kim D-W, Rosell R, Zeaiter AH, Liu T, Golding S, Balas B, Noé J, i in. (2017) Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results of the global phase III ALEX study. *JCO* 35(18_suppl):LBA9008–LBA9008.
48. ClinicalTrials.gov. NCT02075840 A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants (ALEX). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840> (13.5.2020).
49. EU Clinical Trials Register. 2013-004133-33. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004133-33/results> (13.5.2020).
50. EMA. (2017) Alecensa - assessment report EMA/CHMP/833519/2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report_en.pdf (13.5.2020).
51. FDA. (2018) FDA - prescribing information. Reference ID: 4273596. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208434s004lbl.pdf (13.5.2020).
52. EUnetHTA. (2018) Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. Project ID: PTJA03. Version 1.3. Dostęp: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03-Alectinib-Final-Assessment-Report.pdf> (13.5.2020).
53. NICE. (2018) Alectinib for untreated anaplastic lymphoma kinase positive advanced non-small- cell lung cancer [ID925]. Committee papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536/evidence/committee-papers-pdf-4913116525> (13.5.2020).
54. Zhou C, Lu Y, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, Yang JJ, Cheng Y, Lee SH, Bu L, Xu T, Yang L, Wang C, Morcos PN, i in. (2018) Primary results of ALESIA: Phase III, randomised open-label study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve ALK1 advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 29(suppl 9):ix174.
55. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, Yang JJ, Cheng Y, Lee SH, Bu L, Xu T, Yang L, Wang C, Morcos PN, Mitry E, i in. (2018) Primary results of ALESIA: a randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK1 advanced NSCLC. *Annals of Oncology* 29(suppl 8):viii740.

56. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, Yang J-J, Cheng Y, Lee S-H, Bu L, Xu T, Yang L, Wang C, Liu T, Morcos PN, i in. (2019) Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine* 7(5):437–446.
57. ClinicalTrials.gov. NCT02838420 A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02838420> (13.5.2020).
58. URPL / Pfizer. (2015) Xalkori (kryzotynib) kapsułki twarde 200 mg oraz 250 mg do stosowania doustnego. Dodanie nowego ostrzeżenia dotyczącego niewydolności serca. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/PL_DHPC_Letter_Cardiac_failure.pdf (28.5.2020).
59. MHRA / Pfizer. (2015) XALKORI (crizotinib) Hard Capsules 200 and 250 mg for oral use. Inclusion of a new warning regarding cardiac failure. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/56435e1340f0b674d3000024/XALNP36_-_UK_Xalkori_DHPC_letter_cardiac_failure_2_.pdf (28.2.2020).
60. EMA. (2020) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (28.5.2020).
61. WHO. (2020) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (28.5.2020).
62. ChPL Zykadia (Cerytynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_pl.pdf.
63. Beardslee T, Lawson J. (2018) Alectinib and Brigatinib: New Second-Generation ALK Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol* 9(1):94–101.
64. Pacheco JM, Camidge DR. (2019) Is long-term survival possible for patients with stage IV ALK+ non-small cell lung cancer? *Expert Rev Respir Med* 13(5):399–401.
65. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu C-J, Hochmair M, Cortot AB, Tsai C-M, Moro-Sibilot D, Campelo RG, i in. (2017) First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 389(10072):917–929.
66. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F. (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 371(23):2167–2177.
67. Planchard D, Popatt S, Kerr K. (2018) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1>.
68. ESMO. Clinical Practice Living Guidelines – Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer> (22.4.2020).
69. NICE. Alectinib for untreated LK-positive advanced non-small-cell lung cancer TA536. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536/resources/alectinib-for-untreated-alkpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606904299717>.
70. NICE. (2016) Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer TA406. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406/resources/crizotinib-for-untreated-anaplastic-lymphoma-kinasepositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82604546118853>.
71. NICE. (2018) Ceritinib for untreated ALK-positiv-positive non-e non-small-cell lung cancersmall-cell lung cancerTA500. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta500/resources/ceritinib-for-untreated-alkpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606712823493>.
72. NCCN. (2020) Non-Small Cell Lung Cancer v3.2020. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	15
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej dla badań do porównania pośredniego z alektynibem.....	16
Tabela 3.	Publikacje włączone do analizy klinicznej dotyczące BRG.....	22
Tabela 4.	Publikacje włączone na potrzeby porównania pośredniego z ALC.....	24
Tabela 5.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla BRG i CRZ wg skali Cochrane.....	27
Tabela 6.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT dla ALC wg skali Cochrane.....	29
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań ALTA-1L, ALEX oraz ALESIA.....	32
Tabela 8.	Dostępne okresy obserwacji z analiz pośrednich (IA) dla badań ALTA-1L i ALEX [mediana (zakres)].....	34
Tabela 9.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+.....	36
Tabela 10.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	36
Tabela 11.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania	38
Tabela 12.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania	39
Tabela 13.	Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania.....	40
Tabela 14.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania.....	40
Tabela 15.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	42
Tabela 16.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	43
Tabela 17.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	44
Tabela 18.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	44
Tabela 19.	Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	46
Tabela 20.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	47
Tabela 21.	Czas do uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	48
Tabela 22.	Estymowane odsetki pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź na leczenie dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	48
Tabela 23.	Zaprzestanie terapii dla porównania między BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	49
Tabela 24.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	51
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ * pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	53
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane u $> 20\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $> 5\%$ * pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	56

Tabela 27.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	59
Tabela 28.	Estymowana różnica średnich zmian wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	60
Tabela 29.	Czas trwania poprawy jakości życia ^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	61
Tabela 30.	Czas do pogorszenia stanu zdrowia ^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	63
Tabela 31.	Estymowane odsetki pacjentów z pogorszeniem stanu zdrowia w trakcie leczenia w odniesieniu do duszności na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	64
Tabela 32.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	65
Tabela 33.	Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby / progresji w OUN wg oceny niezależnej komisji ^a dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	65
Tabela 34.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą MAIC BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) ^a	66
Tabela 35.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w warstwach	66
Tabela 36.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	67
Tabela 37.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	67
Tabela 38.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą MAIC BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) ^a	67
Tabela 39.	Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	68
Tabela 40.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	68
Tabela 41.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania pośredniego metodą MAIC BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) ^a	68
Tabela 42.	Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	69
Tabela 43.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	69
Tabela 44.	Szczegółowe AE niezależnie od stopnia nasilenia ^a dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX; IA2)	70
Tabela 45.	Szczegółowe AE ≥ 3 . stopnia ^a dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX; IA2)	71
Tabela 46.	Czas do pogorszenia stanu zdrowia ^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania pośredniego metodą Büchera BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX)	72
Tabela 47.	Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dla BRG w terapii NDRP ALK+, nieleczzonego uprzednio inhibitorem ALK	76
Tabela 48.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	79
Tabela 49.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa oraz jakości życia dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	80
Tabela 50.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej	87
Tabela 51.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla BRG	100
Tabela 52.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla BRG	100
Tabela 53.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla BRG	101
Tabela 54.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla ALC	101
Tabela 55.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla ALC	101

Tabela 56.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane – przeszukanie dla ALC.....	102
Tabela 57.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla BRG	102
Tabela 58.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla ALC	103
Tabela 59.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla BRG).....	104
Tabela 60.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla ALC).....	110
Tabela 61.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALTA-1L na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	123
Tabela 62.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALEX na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	126
Tabela 63.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALESIA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	129
Tabela 64.	Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	132
Tabela 65.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	132
Tabela 66.	Czas do ogólnoustrojowej (TTP) i wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iTTP) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	132
Tabela 67.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od braku lub przebycia wcześniejszej CHT	133
Tabela 68.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od braku lub przebycia wcześniejszej CHT	134
Tabela 69.	Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania	136
Tabela 70.	Czas do uzyskania wewnątrzczaszkowej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (iTTR) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania.....	138
Tabela 71.	Czas trwania wewnątrzczaszkowej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (iDoR) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania.....	138
Tabela 72.	Prawdopodobieństwo utrzymania potwierdzonej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania.....	138
Tabela 73.	Czas trwania niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (DoR) wg oceny badacza dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupie pacjentów nieleczonych uprzednio CHT systemową.....	139
Tabela 74.	Pacjenci biorący udział w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+.....	139
Tabela 75.	Ekspozycja na leczenie dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+.....	139
Tabela 76.	Zaprzestanie terapii dla porównania między BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	140
Tabela 77.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do redukcji dawek leku ^a raportowane u >1 pacjenta w którejkolwiek z grup dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	140
Tabela 78.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+.....	146
Tabela 79.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w 12. miesiącu dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	146

Tabela 80.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania.....	146
Tabela 81.	Czas do progresji choroby (TTP) w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	147
Tabela 82.	Estymowane odsetki pacjentów z progresją w OUN dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania	147
Tabela 83.	Odsetki pacjentów z progresją ogólnoustrojową oraz progresją w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania	147
Tabela 84.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	148
Tabela 85.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	149
Tabela 86.	Przeżycie całkowite (OS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	150
Tabela 87.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	150
Tabela 88.	Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	151
Tabela 89.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	151
Tabela 90.	Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania	152
Tabela 91.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania	152
Tabela 92.	Ekspozycja na leczenie dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	153
Tabela 93.	Pacjenci biorący udział w badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	153
Tabela 94.	Zaprzestanie terapii dla porównania między ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	153
Tabela 95.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	154
Tabela 96.	Zdarzenia niepożądane, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	155
Tabela 97.	Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)*	156
Tabela 98.	Zdarzenia niepożądane stopnia 3–5. raportowane u $> 2\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)*	156
Tabela 99.	Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	156
Tabela 100.	Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)*	157
Tabela 101.	Zdarzenia niepożądane stopnia 3–5. raportowane u ≥ 2 pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	158
Tabela 102.	Średnia zmiana wyników względem wartości początkowej w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	160
Tabela 103.	Czas do pogorszenia stanu zdrowia ^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	160
Tabela 104.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	161
Tabela 105.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania	161

Tabela 106. Czas do progresji choroby (TTP) w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	161
Tabela 107. Estymowane odsetki pacjentów z progresją w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	161
Tabela 108. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	162
Tabela 109. Przeżycie całkowite (OS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	163
Tabela 110. Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	163
Tabela 111. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	164
Tabela 112. Odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania	164
Tabela 113. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania	164
Tabela 114. Pacjenci biorący udział w badaniu ALESIA dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	165
Tabela 115. Ekspozycja na leczenie dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	165
Tabela 116. Zaprzeszczenie terapii dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	165
Tabela 117. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	165
Tabela 118. Zdarzenia niepożądane (AE) których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	166
Tabela 119. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u ≥ 2 pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	168
Tabela 120. Czas do pogorszenia objawów raka płuca oraz ogólnej jakości życia dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	168
Tabela 121. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu/OUN w momencie rekrutacji do badania	169
Tabela 122. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w grupie pacjentów bez uprzednio stosowanej CHT systemowej	169
Tabela 123. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą MAIC BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) ^a – analiza w grupie pacjentów bez uprzednio stosowanej CHT systemowej	169
Tabela 124. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego metodą MAIC BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) ^a – analiza w grupie pacjentów bez uprzednio stosowanej CHT systemowej	170
Tabela 125. Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu/OUN w momencie rekrutacji do badania	170
Tabela 126. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wg oceny badacza dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w grupie pacjentów bez uprzednio stosowanej CHT systemowej	171
Tabela 127. Szczegółowe AE niezależnie od stopnia nasilenia ^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX; IA1)	171
Tabela 128. Szczegółowe AE ≥ 3 . stopnia ^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX; IA1)	172
Tabela 129. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)	173

Tabela 130. Czas do progresji choroby (TTP) w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA).....	173
Tabela 131. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA) – analiza w warstwach	173
Tabela 132. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA) – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania.....	174
Tabela 133. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA).....	174
Tabela 134. Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza).....	175
Tabela 135. Odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA) – analiza w podgrupie pacjentów z mierzalnymi przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania	175
Tabela 136. Odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA) – analiza w podgrupie pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania.	176
Tabela 137. Zaprzestanie terapii dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)	176
Tabela 138. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA).....	177
Tabela 139. Szczegółowe AE niezależnie od stopnia nasilenia ^a dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA).....	178
Tabela 140. Szczegółowe AE ≥ 3 . stopnia ^a dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA).....	179
Tabela 141. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA).....	190
Tabela 142. Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby / progresji w OUN wg oceny niezależnej komisji ^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)	190
Tabela 143. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA) – analiza w warstwach.....	191
Tabela 144. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA) – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu/OUN w momencie rekrutacji do badania.....	191
Tabela 145. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej komisji ^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA) – analiza w grupie pacjentów bez uprzednio stosowanej CHT systemowej.....	191
Tabela 146. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA).....	192
Tabela 147. Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA).....	192
Tabela 148. Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA) – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu/OUN w momencie rekrutacji do badania.....	192
Tabela 149. Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA).....	193
Tabela 150. Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA).....	193
Tabela 151. Szczegółowe AE niezależnie od stopnia nasilenia ^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA).....	194
Tabela 152. Szczegółowe AE ≥ 3 . stopnia ^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA).....	194
Tabela 153. Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na czerwiec 2020) [60].....	199

Tabela 154. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2020) [61]	199
--	-----

Rysunki

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla BRG	22
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla ALC (na potrzeby porównania pośredniego z BRG)	24
Rysunek 3. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	149
Rysunek 4. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	150
Rysunek 5. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej	163

Wykresy

Wykres 1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	37
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji oraz oceny badacza dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	37
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (IA2)	39
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (IA2)	39
Wykres 5. Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (IA1)	41
Wykres 6. Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupie chorych z obecnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (IA2)	41
Wykres 7. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	43
Wykres 8. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	44
Wykres 9. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	45
Wykres 10. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)	45
Wykres 11. Największa zmiana procentowa w stosunku do <i>baseline</i> odnośnie do uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	49
Wykres 12. Prawdopodobieństwo utrzymania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	49
Wykres 13. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	59
Wykres 14. Estymowana różnica średnich zmian wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	60

Wykres 15. Estymowana różnica średnich zmian wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (<i>baseline</i>) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2).....	61
Wykres 16. Czas trwania poprawy jakości życia ^a w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)	62
Wykres 17. Czas trwania poprawy jakości życia ^a w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2) – populacja pacjentów z uzyskaną poprawą jakości życia	62
Wykres 18. Czas do pogorszenia ^a globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1).....	64
Wykres 19. Czas do pogorszenia ^a globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2) – populacja ITT	64
Wykres 20. Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iTTP) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+.....	133
Wykres 21. Skumulowana częstość występowania wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPD) oraz systemowej progresji choroby (PD) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+	133
Wykres 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od braku lub przebycia wcześniejszej CHT (tak vs nie odpowiednio wykres A vs B).....	134
Wykres 23. Czas trwania poprawy jakości życia ^a w odniesieniu do komponentów skali oceny czynnościowej oraz objawowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (A – funkcjonowanie fizyczne, B – funkcjonowanie w rolach życiowych, C – funkcjonowanie społeczne, D – zmęczenie, E – nudności i wymioty, F – utrata apetytu).....	141
Wykres 24. Czas do pogorszenia stanu zdrowia ^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (A – funkcjonowanie emocjonalne, B – funkcjonowanie społeczne, C – nudności i wymioty, D – utrata apetytu, E – zaparcia).....	144

Aneks A. Wyniki wyszukiwania

A.1. Strategie wyszukiwania badań

A.1.1. Przeszukanie dla brygatynibu

Tabela 51.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla BRG

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	brigatin b	168	155
#2	„brigatinib” [Supplementary Concept]	51	52
#3	alunbrig	148	155
#4	AP26113	168	175
#5	„AP2-6113”	2	2
#6	1197953-54-0	1	1
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	168	175
#8	#7 AND (((("2020/04/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2020/04/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])))	x	15
Data przeszukania: 14 kwietnia 2020 roku			
Data aktualizacji: 10 czerwca 2020 roku			

Tabela 52.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla BRG

l.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	brigatin b AND [embase]/lim	757	783
#2	'brigatinib'/exp AND [embase]/lim	741	767
#3	alunbrig AND [embase]/lim	20	21
#4	ap26113 AND [embase]/lim	86	88
#5	'ap-26113' AND [embase]/lim	195	196
#6	'1197953-54-0' AND [embase]/lim	631	656
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	821	848
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND [1-4-2020]/sd	x	35
Data przeszukania: 14 kwietnia 2020 roku			
Data aktualizacji: 10 czerwca 2020 roku			

Tabela 53.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla BRG

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	brigatinib	72	76
#2	alunbrig	2	2
#3	AP26113	14	14
#4	AP-26113	0	0
#5	1197953-54-0	2	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	73	77
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to Jul 2020	x	4
Data przeszukania: 14 kwietnia 2020 roku			
Data aktualizacji: 10 czerwca 2020 roku			

A.1.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z ALC

Tabela 54.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla ALC

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	alectinib	490	510
#2	RO5424802	491	511
#3	RG7853	1	1
#4	CH5424802	493	513
#5	"CH5424802" [Supplementary Concept]	201	216
#6	AF802	1	2
#7	"AF-802"	2	1
#8	Alecensa	490	510
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	493	513
#10	#9 AND (((("2020/04/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2020/04/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])))	x	32
Data przeszukania: 14 kwietnia 2020 roku			
Data aktualizacji: 10 czerwca 2020 roku			

Tabela 55.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla ALC

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	alectinib AND [embase]/lim	1655	1708
#2	'alectinib'/exp AND [embase]/lim	1603	1655
#3	RO5424802 AND [embase]/lim	20	20
#4	RG7853 AND [embase]/lim	1	1
#5	CH5424802 AND [embase]/lim	60	60

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#6	AF802 AND [embase]/lim	1	3
#7	'AF-802' AND [embase]/lim	26	26
#8	Alecensa AND [embase]/lim	73	77
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1665	1719
#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND [1-4-2020]/sd	x	73
Data przeszukania: 14 kwietnia 2020 roku			
Data aktualizacji: 10 czerwca 2020 roku			

Tabela 56.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla ALC

I.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	alectinib	104	109
#2	RO5424802	13	13
#3	RG7853	0	0
#4	CH5424802	0	5
#5	AF802	0	1
#6	"AF-802"	0	0
#7	Alecensa	6	6
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	107	112
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to Jul 2020	x	5
Data przeszukania: 14 kwietnia 2020 roku			
Data aktualizacji: 10 czerwca 2020 roku			

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków

Tabela 57.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla BRG

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Brigatin b Alunbrig	52 (3) 0 (0)	27.04.2020
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Brigatin b Alunbrig	30 (4) 4 (0)	27.04.2020
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Brygatynib Alunbrig	7 (0) 3 (0)	27.04.2020

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Brygatynib Alunbrig	0 (0) 0 (0)	27.04.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Brigatin b Alunbrig	5 (0) 1 (0)	27.04.2020
FDA https://www.fda.gov/	Brigatin b Alunbrig	37 (0) 27 (0)	27.04.2020
EMA https://www.ema.europa.eu/	Brigatin b Alunbrig	75 (0) 18 (0)	27.04.2020
CT https://clinicaltrials.gov	Brigatin b Alunbrig	25 (1) 25 (1)	27.04.2020
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Brigatin b Alunbrig	7 (1) 5 (1)	27.04.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
Takeda https://www.takedaclinicaltrials.com/	Compound: Alunbrig	8 (1)	27.04.2020

Tabela 58.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla ALC

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetinglibrary.asco.org/	Alectinib Alecensa	104 (2) 0 (0)	13.05.2020
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	Alectinib Alecensa	79 (5) 5 (0)	13.05.2020
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	Alektynib Alecensa	15 (0) 2 (0)	13.05.2020
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	Alektynib Alecensa	0 (0) 0 (0)	13.05.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Alectinib Alecensa	6 (1) 1 (1)	13.05.2020
FDA https://www.fda.gov/	Alectinib Alecensa	63 (1) 41 (1)	13.05.2020
EMA https://www.ema.europa.eu/	Alectinib Alecensa	119 (1) 75 (1)	13.05.2020
CT https://clinicaltrials.gov	Alectinib Alecensa	44 (2) 44 (2)	13.05.2020
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Alectinib Alecensa	19 (1) 9 (1)	13.05.2020
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków			
Roche https://www.roche.com/	Alectinib AND "clinical trial"	190 (0) 282 (0)	13.05.2020

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
	Alecensa AND "clinical trial"		

A.3. Badania wykluczone z analizy

A.3.1. Przeszukanie dla brygatynibu

Tabela 59.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie dla BRG)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Barrows 2019	Populacja	Pacjenci z ALK+ NDRP leczeni uprzednio inhibitorem ALK	Systematic review of sequencing of ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer	Barrows S.M.; Wright K.; Copley-Merriman C.; Kaye J.A.; Chioda M.; Wiltshire R.; Torgersen K.M.; Masters E.T.	Lung Cancer: Targets and Therapy. 2019;10:11-20
2.	Chen 2018	Metodyka	Porównanie pośrednie niepoprzedzone przeglądem systematycznym, opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego	The Optimal ALK inhibitor in Advanced ALK-Positive NSCLC Patients: An Indirect Comparison Between Brigatinib and Alectinib	Chen G.; Zhang Y.; Zhou H.; Zhao S.; Liu J.; Hong S.; Zhang L.	Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S1056
3.	Christopoulos 2017	Populacja	Pacjenci z ALK+ NDRP leczeni w 1-7 linii leczenia (brak danych o pacjentach nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK)	Treatment and prognosis of ALK+ NSCLC in the routine clinical setting: A single-center experience	Christopoulos P.; Elsayed M.; Ristau J.; Bozorgmehr F.; Heußel C.P.; Herth F.; Dienemann H.; Muley T.; Meister M.; Bischoff H.; Warth A.; Endris V.; Rieken S.; Stenzinger A.; Thomas M.	Oncology Research and Treatment. 2017;40:172-173
4.	Costa 2018	Populacja	Przegląd systematyczny uwzględniający pacjentów leczonych brygatynibem po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK	Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer.	Costa, Rubens Barros; Costa, Ricardo L B; Talamantes, Sarah M; Kaplan, Jason B; Bhave, Manali A; Rademaker, Alfred; Miller, Corinne; Carneiro, Benedito A; Mahalingam, Devalingam; Chae, Young Kwang	Oncotarget. 2018 Apr 24;9(31):22137-22146. doi: 10.18632/oncotarget.25154. eCollection 2018 Apr 24.
5.	De Carlo 2018	Interwencja	Brak pacjentów leczonych brygatynibem	Outcomes of ALK positive lung cancer patients treated with crizotinib or second-generation ALK inhibitor: A monoinstitutional experience	De Carlo E.; Del Savio M.C.; Polesel J.; Da Ros V.; Berto E.; Santarossa S.; Chimienti E.; Fratino L.; Bearz A.	Oncotarget. 2018;9:15340-15349

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
6.	De Petris 2017	Interwencja	Pacjenci leczeni różnymi inhibitorami ALK oraz chemioterapią analizowani zbiorczo	Outcome of patients with ALK+ NSCLC and brain metastases in relation to disease burden and clinical management	De Petris L.; Friesland S.; Brodin D.; Carstens H.; Falkenius J.; Grundberg O.; Löfdahl M.; Helleday C.L.; Karimi R.; Öjdahl-Boden A.; Tsakonas G.; Ekman S.; Kölbek K.-G.	Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S940-S941
7.	Geldof 2019	Populacja	Przegląd systematyczny uwzględniający pacjentów leczonych brygatynibem po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK	Comparative and combined effectiveness of innovative therapies in cancer: A literature review	Geldof T.; Rawal S.; Dyck W.V.; Huys I.	Journal of Comparative Effectiveness Research. 2019;8:205-216
8.	Gomes 2019	Inne	Brak wyników dla podgrupy pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK	Brigatinib experience on the ALK project	Gomes F.; Tokaca N.; Yip K.; Ghosh S.; Newsom-Davis T.; Greystoke A.; Mills H.; Ahmed S.; Harle A.S.; Ayre G.; Shah R.; Popat S.; Blackhall F.H.; Summers Y.	Annals of Oncology. 2019;30:ii53
9.	Grundberg 2018	Populacja	Brak pacjentów leczonych brygatynibem, nie leczonych uprzednio inhibitorem ALK	ALK-Translocation and Brain Metastases: A Retrospective Study. Correlation Between Clinical Outcome, Disease Burden and Management.	Grundberg O.; Friesland S.; Abdel-Halim S.; Gagatek S.; Karimi R.; Öjdahl-Boden A.; Tsakonas G.; Bradic-Lindh M.; Kölbek K.; Wagenius G.; Ekman S.; Lindberg K.; De Petris L.	Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S798-S799
10.	Heinzl S. 2018	Inne	Publikacja w języku niemieckim	Non-small cell lung cancer with ALK mutations: Brigatinib prolongs progression-free survival more significantly than crizotinib	Heinzl S.	Deutsches Arzteblatt International. 2018;115:A2072-A2073
11.	Hochmair 2019	Populacja	Pacjenci z ALK+ NDRP leczeni uprzednio inhibitorem ALK	Treatment of ALK -rearranged non-small-cell lung cancer with brigatinib as second or later lines: Real-world observations from a single institution	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.	Anti-Cancer Drugs. 2019;30:740-744
12.	Hong 2017	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie podano informacji jakie badania włączono do analizy i czy populacja dotyczyła pacjentów, którzy nie byli uprzednio	Evaluation of toxicity profile of ALK inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC)	Hong S.; Zhang L.	Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S2392

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			leczeni innym inhibitorem ALK			
13.	Hou 2019	Populacja	Przegląd systematyczny uwzględniający pacjentów leczonych brygatynibem po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK	The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis.	Hou, Helei; Sun, Dantong; Liu, Kewei; Jiang, Man; Liu, Dong; Zhu, Jingjuan; Zhou, Na; Cong, Jing; Zhang, Xiaochun	Cancer Manag Res. 2019 May 7;11:4109-4118. doi: 10.2147/CMAR.S190098. eCollection 2019.
14.	Itchins 2018	Populacja	Brak informacji czy podgrupa pacjentów leczonych brygatynibem nie była uprzednio leczona innym inhibitorem ALK	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	Itchins M.; Hayes S.A.; Gill A.J.; Cooper W.; O'Connell R.; Howell V.M.; Clarke S.J.; Pavlakis N.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2018;14:e275-e282
15.	Jahanzeb 2020	Interwencja	Brak pacjentów leczonych brygatynibem jako terapia inhibitorem ALK w I linii leczenia (brygatynib stosowany tylko po niepowodzeniu terapii kryzotylinibem)	Real-World Treatment Patterns and Progression-Free Survival Associated with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies for ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer	Jahanzeb, Mohammad; Lin, Huamao M; Pan, Xiaoyun; Yin, Yu; Wu, Yanyu; Nordstrom, Beth; Socinski, Mark A	Oncologist. 2020 Jun 3. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0011
16.	Kassem 2019	Populacja	Przegląd systematyczny uwzględniający pacjentów leczonych brygatynibem po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK	Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review.	Kassem, Loay; Shohdy, Kyriillus S; Lasheen, Shaimaa; Abdel-Rahman, Omar; Ali, Ahmad; Abdel-Malek, Raafat R	Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Feb;134:56-64. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.11.004. Epub 2018 Dec 1.
17.	Lee 2019	Populacja	Pacjenci z ALK+ NDRP leczeni uprzednio inhibitorem ALK	Brigatinib (BRG) in Asian vs non-Asian patients (PTS) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK1 NSCLC in the phase II ALTA trial	Lee DH; Kim D-W; Camidge DR; Langer CJ; Huber RM; Tiseo M; West HL; Groen HJM; Reckamp KL; Hochmair MJ; et al.	Annals of oncology. 2019;30:v634-v635
18.	Lin 2018a	Populacja	Brak informacji czy pacjenci nie byli uprzednio leczeni innym inhibitorem ALK	Real-world utilization of brigatinib in patients with non-small cell lung cancer	Lin H; Hou P; Huang H; Desai A; Jahanzeb M	Journal of managed care and specialty pharmacy. Conference: AMCP managed care and specialty pharmacy annual meeting 2018. United states. 2018;24:S24

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
19.	Lin 2018b	Populacja	Pacjenci leczeni brygatynibem, którzy byli uprzednio leczeni inhibitorem ALK (kryzotyn bem)	Impact of EML4-ALK variant on resistance mechanisms and clinical outcomes in ALK-positive lung cancer	Lin J.J.; Zhu V.W.; Yoda S.; Yeap B.Y.; Schrock A.B.; Dagogo-Jack I.; Jessop N.A.; Jiang G.Y.; Le L.P.; Gowen K.; Stephens P.J.; Ross J.S.; Ali S.M.; Miller V.A.; Johnson M.L.; Lovly C.M.; Hata A.N.; Gainor J.F.; Iafrate A.J.; Shaw A.T.; Ignatius Ou S.-H.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:1199-1206
20.	Lin 2019a	Populacja	Pacjenci z ALK+ NDRP leczeni uprzednio inhibitorem ALK	Treatment duration of brigatinib in patients enrolled in the international expanded access program (EAP)	Lin M.M.; Pan X.; Hou P.; Allen S.; Baumann P.; Hochmair M.J.	Annals of Oncology. 2019;30:ii42
21.	Lin 2019b	Populacja	Pacjenci z ALK+ NDRP bez względu na linię leczenia (brak danych o pacjentach nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK)	PCN308 REAL-WORLD UTILIZATION OF BRIGATINIB IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)	Lin H.M.; Pan X.; Hou P.; Huang H.; Baumann P.; Jahanzeb M.	Value in Health. 2019;22:S115
22.	Luo 2017	Inne	Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Efficacy of ALK inhibitors in the treatment of a krearanged non-small cell lung cancer and brain metastases: A meta-analysis	Luo P.; Fan J.; Zou Z.	Journal of Thoracic Oncology. 2017;12:S2373
23.	NA 2020	Metodyka	Praca poglądowa	Brigatinib Outperforms Crizotinib as First-Line Therapy.	NA	Cancer Discov. 2020 Feb;10(2):OF5. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2019-143. Epub 2019 Dec 26.
24.	Ng 2020	Metodyka	Analiza zbiorcza kilku badań (wyniki badania dla populacji docelowej pochodzą z dostępnych publikacji)	Early-Onset Pulmonary Events Associated With Brigatinib Use in Advanced NSCLC.	Ng, Terry L.; Narasimhan, Narayana; Gupta, Neeraj; Venkatakrishnan, Karthik; Kerstein, David; Camidge, D Ross	J Thorac Oncol. 2020 Mar 3. pii: S1556-0864(20)30133-7. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.011.
25.	Novello 2019	Populacja	Pacjenci z ALK+ NDRP leczeni uprzednio inhibitorem ALK	Brigatinib in ALK TKI-pretreated ALK1 metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): The use via expanded access to brigatinib (JVEABrig) study	Novello S.; Brustugun O.T.; Cadranel J.; Griesinger F.; Hochmair M.J.; Pérol M.; Popat S.; Bent-Ennakhil N.; Kruhl C.; Felip E.	Annals of Oncology. 2019;30:v636
26.	Pellegrino 2018	Populacja	Przegląd systematyczny uwzględniający pacjentów leczonych	Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a	Pellegrino B.; Facchinetti F.; Bordi P.; Silva M.; Gnetti L.; Tiseo M.	Clinical Lung Cancer. 2018;19:e219-e226

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			brygatynibem po niepowodzeniu terapii innym inh bitorem ALK	Peculiar Case and Systematic Review of the Literature		
27.	Perez 2016	Metodyka	Retrospektywna analiza zbiorcza pacjentów włączonych do kilku badań klinicznych w jednym z ośrodków	Analysis of clinical characteristics and outcomes of ALK positive (ALK+) patients treated with ALK inhibitors (ALKi)	Perez S.C.; Aranda N.P.; Navarro A.; Marti A.M.; De Castro A.M.M.; Cabrera G.; Vilaro M.; Carbonell L.; De La Fuente I.; Piera A.; Martinez L.; Hernandez-Losa J.; Sansano I.; Felip E.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
28.	Petrelli 2018	Populacja	Przegląd systematyczny uwzględniający pacjentów leczonych brygatynibem po niepowodzeniu terapii innym inh bitorem ALK	Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies	Petrelli F.; Lazzari C.; Ardito R.; Borgonovo K.; Bulotta A.; Conti B.; Cabiddu M.; Capitano J.F.; Brighenti M.; Ghilardi M.; Gianni L.; Barni S.; Gregorc V.	PLoS ONE. 2018;13:
29.	Rapoport 2019	Interwencja	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych brygatynibem	Meta-analysis comparing incidence of grade 3-4 neutropenia with ALK inh bitors and chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer	Rapoport B.; Arani R.B.; Mathieson N.; Krendyukov A.	Future Oncology. 2019;15:2163-2174
30.	Roeper 2017a	Populacja	Pacjenci leczenia brygatynibem, którzy byli uprzednio leczeni inh bitorem ALK (kryzotyn bem)	Impact on OS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: results of the NOWEL network	Roeper J.; Netchaeva M.; Lueers AC; Stropiep U; Hallas C; Tiemann M; Neemann N; Heukamp LC; Falk M; Wiest G; et al.	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35:
31.	Roeper 2017b	Populacja	Pacjenci leczenia brygatynibem, którzy byli uprzednio leczeni inh bitorem ALK (kryzotyn bem)	Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt1 and ALK1 pts: Results of the NOWEL network	Roeper J.; Lueers A.; Netchaeva M.; Fa k M.; Hallas C.; Tiemann M.; Neemann N.; Heukamp L.; Wessler C.; Wiest G.H.; Ukena D.; Sackmann S.; Griesinger F.	Annals of Oncology. 2017;28:v486
32.	Roeper 2017c	Populacja	Pacjenci leczenia brygatynibem, którzy byli uprzednio leczeni inh bitorem ALK (kryzotyn bem)	Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network	Roeper J.; Netcheva M.; Lüers A.; Hallas C.; Fa k M.; Tiemann M.; Neemann N.; Heukamp L.; Wiest G.-H.; Wessler C.; Ukena D.; Sackmann S.; Griesinger F.	Oncology Research and Treatment. 2017;40:136-137
33.	Roeper 2018a	Populacja	Pacjenci leczenia brygatynibem, którzy byli uprzednio leczeni	Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+	Roeper J.; Netchaeva M.; Lüers A.; Hallas C.; Fa k M.; Tiemann M.; Neemann N.; Heukamp L.; Wiest G.;	Oncology Research and Treatment. 2018;41:106

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			inh bitorem ALK (kryzotyn bem)	patients: Results of the NOWEL network	Wesslerer C.; Ukena D.; Sackmann S.; Griesinger F.	
34.	Roeper 2018b	Populacja	Pacjenci leczenia brygatynibem, którzy byli uprzednio leczeni inh bitorem ALK (kryzotyn bem)	The influence of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients on OS and PFS: Results of the NOWEL network	Roeper J.; Netchaeva M.; Lueers A.; Falk M.; Tiemann M.; Wesslerer C.; Wiest G.; Sackmann S.; Ukena D.; Griesinger F.	Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S98
35.	Spencer 2019	Metodyka	Publ kacja nie spełnia kryteriów Cook'a potwierdzających, że jest to przegląd systematyczny	Brigatinib: Novel ALK Inhibitor for Non-Small-Cell Lung Cancer.	Spencer, Sara A; Riley, Angela C; Matthew, Adia; Di Pasqua, Anthony J	Ann Pharmacother. 2019 Jun;53(6):621-626. doi: 10.1177/1060028018824578. Epub 2019 Jan 13.
36.	Stirrups 2018	Metodyka	Praca pogładowa	Brigatin b versus crizotin b for ALK-positive NSCLC.	Stirrups, Robert	Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):e585. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30741-1. Epub 2018 Oct 4.
37.	Suh 2019	Populacja	Przeгляд systematyczny uwzględniający pacjentów leczonych brygatynibem po niepowodzeniu terapii innym inh bitorem ALK	The incidence of ALK inhibitor-related pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis.	Suh, Chong Hyun; Kim, Kyung Won; Pyo, Junhee; Hatabu, Hiroto; Nishino, Mizuki	Lung Cancer. 2019 Jun;132:79-86. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.015. Epub 2019 Apr 10.
38.	Sun 2018	Inne	Analiza zbiorcza kilkunastu badań, opublikowana w formie doniesienia konferencyjnego	Pooled Safety Analysis for Two Generations ALK Inh bitors: A Meta Analysis	Sun D.; Hou H.; Zhang X.	Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:S1054-S1055
39.	Waterhouse 2019	Interwencja	Analiza zbiorcza dla pacjentów leczonych inh bitorami ALK, brak danych dla pacjentów leczonych brygatynibem	P1.14-18 ALK Inhibitor Sequencing and Outcomes Among ALK-Positive (ALK+) NSCLC Patients in the US Community Oncology Setting	Waterhouse D.; Espirito J.; Chioda M.; Baidoo B.; Mardekian J.; Robert N.; Masters E.	Journal of Thoracic Oncology. 2019;14:S559-S560
40.	Wong 2019	Inne	Przeгляд systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	PCN18 INDIRECT TREATMENT COMPARISON OF ALECTINIB VS. BRIGATINIB IN ALK+ NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)	Wong W.; Sheinson D.	Value in Health. 2019;22:S59

A.3.2. Przeszukanie dla porównania pośredniego z ALC

Tabela 60.

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

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Anonimous 2017	Metodyka	Praca poglądowa	Alectin b Superior to Crizotinib for ALK+ NSCLC	Anonymous	Cancer discovery. 2017;7:OF5
2.	Liang 2019	Metodyka	List/komentarz do badania	Unstable Estimation of Investigator-Assessed Median Progression-Free Survival in the Updated Report of ALEX Trial	Liang F.	Journal of Thoracic Oncology. 2019;14:e195-e196
3.	Ruppert 2017	Metodyka	Praca poglądowa	Alectinib in untreated anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer	Ruppert, Anne-Marie; Mignard, Xavier; Wislez, Marie	Ann Transl Med. 2017 Dec;5(23):460. doi: 10.21037/atm.2017.09.05
4.	Hida 2017a	Interwencja	Dawkowanie alektynibu niezgodne z zarejestrowanym	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial.	Hida, Toyooki; Nokihara, Hiroshi; Kondo, Masashi; Kim, Young Hak; Azuma, Koichi; Seto, Takashi; Takiguchi, Yuichi; Nishio, Makoto; Yoshioka, Hiroshige; Imamura, Fumio; Hotta, Katsuyuki; Watanabe, Satoshi; Goto, Koichi; Satouchi, Miyako; Kozuki, Toshiyuki; Shukuya, Takehito; Nakagawa, Kazuhiko; Mitsudomi, Tetsuya; Yamamoto, Nobuyuki; Asakawa, Takashi; Asabe, Ryoichi; Tanaka, Tomohiro; Tamura, Tomohide	Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):29-39
5.	Hida 2017b	Interwencja	Dawkowanie alektynibu niezgodne z zarejestrowanym	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial	Hida T; Nokihara H; Kondo M; Kim YH; Azuma K; Seto T; Takiguchi Y; Nishio M; Yoshioka H; Imamura F; Hotta K; Watanabe S; Goto K; Satouchi M; Kozuki T; Shukuya T; Nakagawa K; Mitsudomi T; Yamamoto N; Asakawa T; Asabe R; Tanaka T; Tamura T	Lancet. 2017;(no pagination)
6.	Nokihara 2016	Interwencja	Dawkowanie alektynibu niezgodne z zarejestrowanym	Alectin b (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study	Nokihara H.; Hida T.; Kondo M.; Hak Kim Y.; Azuma K.; Seto T.; Takiguchi Y.; Nishio M.; Yoshioka H.; Imamura F.; Hotta K.; Watanabe S.; Goto K.; Nakagawa K.; Mitsudomi T.; Yamamoto N.; Kuriki H.; Asabe R.; Tanaka T.; Tamura T.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34
7.	Tagiguchi 2017	Interwencja	Dawkowanie alektynibu niezgodne z zarejestrowanym	Updated efficacy and safety of the jalex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib	Takiguchi Y; Hida T; Nokihara H; Kondo M; Kim YH; Azuma K; Seto T; Nishio M; Yoshioka H; Imamura F; Hotta K;	Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				(CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC)	Watanabe S; Goto K; Nakagawa K; Mitsudomi T; Yamamoto N; Kuriki H; Inagaki N; Tanaka T; Tamura T	meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states. 2017;35
8.	NA 2019	Inne	Errata do badania Camidge 2019, nie dotycząca danych klinicznych, tylko afiliacji jednego z autorów	Erratum (Journal of Thoracic Oncology (2019) 14(7) (1233–1243), (S1556086419302102), (10.1016/j.jtho.2019.03.007))	NA	Journal of Thoracic Oncology. 2019;14:2023
9.	Perol 2018	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania ALEX, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego;	Patient-reported outcomes (PROs) in ALEX: a phase III study of alectinib (ALEC) vs crizotinib (CRIZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC)	Perol M; Peters S; Pavlakis N; Levchenko E; Platania M; Oliveira J; Novello S; Karagiannis T; Zeaiter A; Dziadziuszko R	Journal of thoracic oncology. 2018;13:S80-S81

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Charakterystyka badań klinicznych

B.1.1. ALTA-1L

ALTA-1L

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

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BRG z CRZ u wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA, *interim analysis*).

- IA1: mediana okresu obserwacji: 11,0 mies. w grupie BRG, 9,3 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 19 lutego 2018 roku).
- IA2: mediana okresu obserwacji: 24,9 mies. w grupie BRG, 15,2 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 28 czerwca 2019 roku).

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP (stadium IIIB lub IV) mierzalny wg kryteriów RECIST 1.1; 3) Potwierdzona obecność rearanżacji genu ALK na podstawie lokalnie przeprowadzonego testu; 4) Brak wcześniej przyjmowanej terapii z użyciem inhibitora ALK; 5) Dopuszczalna obecność bezobjawowych, nieleczonych przerzutów do OUN; 6) Toksyczność poprzednio stosowanej przeciwnowotworowej terapii zredukowana do ≤ 1 stopnia; 7) Poziom ALT/AST $\leq 2,5 \times$ ULN lub $\leq 5 \times$ ULN jeśli występują przerzuty do wątroby, całkowita bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN lub $< 3,0 \times$ ULN u pacjentów z zespołem Gilberta, kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN, lipaza/amylaza w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$, liczba płytek $\geq 75 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 10 g/dL; 8) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 9) Odstęp QT wynoszący ≤ 450 ms u mężczyzn lub ≤ 470 ms u kobiet; 10) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego przed randomizacją; 11) Stosowanie wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych ujętych w protokole do badania; 12) Świadoma chęć i zdolność do wzięcia udziału w badaniu i przestrzegania wszystkich procedur potwierdzona pisemną zgodą

Kryteria wykluczenia

1) Zastosowanie > 1 systemowej terapii przeciwnowotworowej skierowanej przeciwko chorobie w stadium lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, bądź chemioterapii lub radioterapii (z wyjątkiem stereotaktycznej radiochirurgii lub stereotaktycznej radioterapii ciała) w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; 2) Wcześniejsze stosowanie inhibitorów ALK, w tym badanych leków; 3) Zastosowanie przeciwnowotworowych przeciwciał monoklonalnych w ciągu 30 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku; 4) Przebiec poważnej operacji w ciągu 30 dni od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku (dopuszczane niewielkie zabiegi chirurgiczne); 5) Obecność innych pierwotnych nowotworów złośliwych niż NDRP, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy in situ, leczonego nie przerzutowego raka prostaty lub innego pierwotnego nowotworu złośliwego bez nawrotów po upływie co najmniej 3 lat od diagnozy; 6) Objawowe przerzuty do OUN podczas badań przesiewowych lub choroba bezobjawowa wymagająca zwiększonej dawki kortykosteroidów w celu opanowania objawów w ciągu 7 dni przed randomizacją; 7) Ucisk rdzenia kręgowego (objawowy lub bezobjawowy, wykryty za pomocą radiografii); 8) Ciąża, planowanie ciąży lub laktacja; 9) Istotna, niekontrolowana lub aktywna choroba sercowo-naczyniowa; 10) Niekontrolowane nadciśnienie; 11) Śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc związane z przyjmowaniem leków lub popromienne zapalenie płuc w przeszłości lub w wywiadzie; 12) Trwająca lub aktywna infekcja, w tym wymagająca przyjmowania dożylnych antybiotyków; 13) Zakażenie wirusem HIV; 14) Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na badany lek lub substancje pomocnicze; 15) Zespół złego wchłaniania lub inna choroba przewodu pokarmowego, która może wpłynąć na doustne przyjmowanie leku; 16) Jakiegokolwiek schorzenia, które zdaniem badacza zagrażałoby bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócały ocenę badanego leku

POPULACJA	BRG	CRZ
Liczebność grup	137	138
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	58 (27–86)	60 (29–89)
Płeć (% mężczyzn)	50%	41%
Rasa (%)	Biała	62%
	Azjatycka	36%

ALTA-1L			
	Czarna	0%	1%
	Nieznana	1%	1%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	6%	9%
	IV	94%	91%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	96%	96%
	2	4%	4%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	3%	5%
	W przeszłości	36%	41%
	Nigdy	61%	54%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruzołakorak	92%	99%
	Gruzołowo-płaskonabłonkowy	2%	1%
	Płaskonabłonkowy	3%	0%
	Wielkokomórkowy	1%	0%
	Inny	1%	0%
Czas od diagnozy NDRP w miesiącach: mediana (zakres)		1,7 (0,1–145,3)	1,5 (0,3–189,8)
Status ALK potwierdzony lokalnie z użyciem testu zatwierzonego przez FDA (%)	TAK	90%	81%
	NIE	10%	19%
Przerzuty do mózgu (%)	TAK	29%	30%
	NIE	71%	70%
Przebyta radioterapia mózgu (%)	TAK	13%	14%
	NIE	87%	86%
Przebyta chemioterapia u pacjentów z nowotworem lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym	TAK	26%	27%
	NIE	74%	73%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	BRG	CRZ	
Dawkowanie	BRG w dawce 180 mg p.o., przyjmowany raz na dobę po 7-dniowym okresie wstępnym, podczas którego przyjmowano dawkę 90 mg p.o. raz na dobę		CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę
Okres leczenia	Mediana leczenia (zakres): IA1: 9,2 mies. (0,1–18,4) IA2: 24,3 mies. (0,1–34,6) Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji ocenionej przez niezależną zaślepią komisję, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przerwania z innego powodu		Mediana leczenia (zakres): IA1: 7,4 mies. (0,1–19,2) IA2: 8,4 mies. (0,1–36,0) Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji ocenionej przez niezależną zaślepią komisję, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub przerwania z innego powodu
Okres obserwacji	Mediana obserwacji (zakres): IA1: 11,0 mies. (0–20,0)		Mediana obserwacji (zakres): IA1: 9,3 mies. (0–20,9)

ALTA-1L		
	IA2: 24,9 mies. (0–34,1)	IA2: 15,2 mies. (0,1–36,0)
Kointerwencje	Dopuszczano możliwość leczenia paliatywnego i opieki podtrzymującej w celu opanowania objawów i stanów chorobowych, które mogłyby wystąpić w trakcie badania	
Cross-over	Pacjenci z grupy CRZ, u których wystąpiła progresja oceniona przez niezależną zaślepioną komisję, mogli rozpocząć leczenie BRG po 10-dniowym okresie <i>washout</i> IA1: 35/138 (25%) IA2: 61/138 (44%)	
Uwagi	Dopuszczano możliwość kontynuowania leczenia BRG po progresji (wg decyzji badacza). U pacjentów ze zmianami w OUN dopuszczano zastosowanie miejscowej radioterapii i kontynuowanie przyjmowania badanego leku po odpowiedniej przerwie, zgodnie z ustaleniami badacza za zgodą sponsora (w analizie u tych pacjentów stwierdzona progresja choroby)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję	
Randomizacja	TAK, randomizacja 1:1ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak) oraz ukończenie uprzednio co najmniej 1 pełnego cyklu chemioterapii z powodu lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby (tak vs nie); brak opisu metody randomizacji	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku) QoL: mITT (pacjenci zrandomizowani, u których dokonano oceny jakości życia w punkcie <i>baseline</i> oraz co najmniej 1 oceny jakości życia po rozpoczęciu leczenia)	
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: BRG: 1/137 (1%) CRZ: 1/138 (1%) Zaprzeszczenie terapii (IA1): BRG: Ogółem: 41/137 (30%); w tym 22/137 (16%) z powodu progresji choroby, 10/137 (7%) z powodu AE, 5/137 (4%) z powodu zgonu, 2/137 (1%) z powodu decyzji lekarza, 2/137 (1%) z powodu decyzji pacjenta CRZ: Ogółem: 78/138 (57%); w tym 61/138 (44%) z powodu progresji choroby, 5/138 (4%) z powodu AE, 4/138 (3%) z powodu zgonu, 5/138 (4%) z powodu decyzji lekarza, 2/138 (1%) z powodu decyzji pacjenta, 1/138 (1%) z innego powodu	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

ALTA-1L

Sponsor badania	Ariad Pharmaceuticals (obecnie Takeda Pharmaceutical)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji (iPFS, od momentu randomizacji do momentu wewnątrzczaszkowej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, oceniane u pacjentów niezależnie od obecności przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania), • czas do ogólnoustrojowej (TTP) i wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iTTP), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie, w tym ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), potwierdzona (przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.) oraz potwierdzona i niepotwierdzona (stwierdzona w czasie ≥ 1 oceny, obejmująca potwierdzoną przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi, zgodną z kryteriami RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie oraz niepotwierdzoną tj. wczesną odpowiedź na leczenie), • wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie, w tym wewnątrzczaszkowa ogólna odpowiedź na leczenie (iORR), potwierdzona (przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna ze zmodyf kowanymi kryteriami RECIST 1.1.) oraz potwierdzona i niepotwierdzona (stwierdzona w czasie ≥ 1 oceny, obejmująca potwierdzoną przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi, zgodną ze zmodyf kowanymi kryteriami RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie oraz niepotwierdzoną tj. wczesną odpowiedź na leczenie), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu CR lub PR) i czas jej trwania (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do stwierdzenia progresji choroby), • czas do uzyskania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie (iTTR, od momentu randomizacji do momentu iCR lub iPR) i czas jej trwania (iDoR, od momentu osiągnięcia iCR lub iPR do stwierdzenia wewnątrzczaszkowej progresji choroby), • toksyczność terapii, • jakość życia
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – wg kryteriów RECIST 1.1., ocena badacza oraz ocena niezależnej zaślepionej komisji, • przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji (iPFS) – wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1., ocena niezależnej zaślepionej komisji, • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1., • wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie oceniana wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1., • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.0., • jakość życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30 z modułem dla raka płuca QLQ-LC13

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; ULN – powyżej normy (ang. *upper limit of normal*)

B.1.2. ALEX

ALEX

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

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

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy pośrednie (IA, *interim analysis*).

- IA1: mediana okresu obserwacji: 18,6 mies. w grupie ALC, 17,6 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 9 lutego 2017 roku).
- IA2: mediana okresu obserwacji: 27,8 mies. w grupie ALC, 22,8 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 1 grudnia 2017 roku).
- IA3: mediana okresu obserwacji: 37,8 mies. w grupie ALC, 23,0 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 30 listopada 2018 roku).

ALEX

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub nawrotowy (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) NDRP ze stwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK na podstawie testu immunohistochemicznego VENTANA ALK (D5F3) przeprowadzanego w centralnych laboratoriach; 3) Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni; 4) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 5) Brak wcześniej przyjmowanego systemowego leczenia zaawansowanego lub nawrotowego (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowego (stopień zaawansowania IV) NDRP; 6) Prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek (klirens kreatyniny ≥ 45 mL/min) i układu krwiotwórczego (liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 1500 komórek/ μL , hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL); 7) Zanik efektów leczenia chirurgicznego lub jakiegokolwiek urazu na co najmniej 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki przyjmowanego w ramach badania leku; 8) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1); 9) Dopuszczalna obecność nieobjawowych przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych; 10) Dopuszczalna wcześniejsza RTH w obrębie OUN, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania; 11) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążyowego, przeprowadzonego w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem przyjmowanego w ramach badania leczenia; 12) Stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych ujętych w protokole do badania

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		ALC	CRZ
Liczebność grup		152	151
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		58 (25–88)	54 (18–91)
Płeć (% mężczyzn)		45%	42%
Rasa (%)	Biała ^a	55%	54%
	Azjatycka	45%	46%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	3%	4%
	IV	97%	96%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	93%	93%
	2	7%	7%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	8%	3%
	W przeszłości	32%	32%
	Nigdy	61%	65%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruzołakorak	90%	94%
	Rak wielkomórkowy	0%	2%
	Mieszany z przewagą tkanki gruczołowej	0%	1%
	Płaskonabłonkowy	3%	1%
	Nieodróżnicowany	3%	0%
Inny		4%	2%

ALEX			
Czas od diagnozy NDRP w miesiącach: mediana (zakres)		bd	bd
Przerzuty do OUN (%)	TAK	42%	38%
	NIE	58%	62%
Terapia przerzutów do OUN^b (%)	Operacja mózgu	4%	5%
	Radiochirurgia	19%	18%
	Radioterapia całego mózgu	63%	73%
	Radioterapia	bd	bd
	Inna	15% ^c	5% ^d
Przebyta radioterapia mózgu (%)	TAK	17%	14%
	NIE	83%	86%
Przebyta chemioterapia u pacjentów z nowotworem lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym	TAK	0%	0%
	NIE	100%	100%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	ALC	CRZ	
Dawkowanie	ALC w dawce 600 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku		CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku lub poza posiłkiem
Okres leczenia	Mediana leczenia (zakres): IA1: 17,9 mies. (0–29) IA2: 27,0 mies. (0–39) IA3: 27,7 mies. (bd) Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta		Mediana leczenia (zakres): IA1: 10,7 mies. (0–27) IA2: 10,8 mies. (0–37) IA3: 10,8 mies. (bd) Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta
Okres obserwacji	Mediana obserwacji (zakres): IA1: 18,6 mies. (0,5–29,0) IA2: 27,8 mies. (14,05–31,05) IA3: 37,8 mies. (bd)		Mediana obserwacji (zakres): IA1: 17,6 mies. (0,3–27,0) IA2: 22,8 mies. (9,23–29,37) IA3: 23,0 mies. (bd)
	Dostępne także zaktualizowane wyniki OS dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 46 mies.		
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie: antykoagulantów, leków przeciwzakrzepowych (np. antykoagulantów pochodnych warfaryny, paracetamolu niefrakcjonowanej heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej, aspiryny (≤ 325 mg / dzień), kortykosteroidów systemowych (nie więcej niż ekwiwalent 20 mg prednizonu dziennie), klopidogrelu		
Cross-over	Zgodnie z protokołem cross-over pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony. Podano informację, iż w tych krajach, w których ALC jest dostępny i został zarejestrowany do stosowania, pacjenci z grupy CRZ, u których wystąpiła progresja mogli rozpocząć leczenie ALC.		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		

ALEX		
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), rasę (azjatycka vs nieazjatycka) oraz obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak). Randomizacja blokowa z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku) QoL: mITT (pacjenci zrandomizowani, u których dokonano oceny jakości życia w punkcie <i>baseline</i> oraz co najmniej 1 oceny jakości życia po rozpoczęciu leczenia)	
Utrata z badania n (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ALC: 0/152 (0%) CRZ: 0/151 (0%)</p> <p>Zaprzestanie terapii (IA1): ALC: Ogółem: 68/152 (45%); w tym 17/152 (11%) z powodu AE; 2/152 (1%) z powodu zgonu; 3/152 (2%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta; 41/152 (27%) z powodu progresji choroby; 2/152 (1%) z powodu objawowego pogorszenia stanu zdrowia; 3/152 (2%) z innych powodów CRZ: Ogółem: 105/151 (70%); w tym 19/151 (13%) z powodu AE; 6/151 (4%) z powodu zgonu; 11/151 (7%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta; 2/151 (1%) z powodu decyzji lekarza; 60/151 (40%) z powodu progresji choroby; 5/151 (3%) z powodu objawowego pogorszenia stanu zdrowia; 2/151 (1%) z innych powodów</p> <p>Zaprzestanie terapii (IA2): ALC: Ogółem: 80/152 (53%); w tym 20/152 (13%) z powodu AE; 3/152 (2%) z powodu zgonu; 5/152 (3%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta; 46/152 (30%) z powodu progresji choroby; 3/152 (2%) z powodu objawowego pogorszenia stanu zdrowia; 3/152 (2%) z innych powodów CRZ: Ogółem: 123/151 (81%); w tym 20/151 (13%) z powodu AE; 6/151 (4%) z powodu zgonu; 12/151 (8%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta; 2/151 (1%) z powodu decyzji lekarza; 74/151 (49%) z powodu progresji choroby; 5/151 (3%) z powodu objawowego pogorszenia stanu zdrowia; 4/151 (3%) z innych powodów</p> <p>Zaprzestanie terapii (IA3): bd</p>	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann-La Roche	

ALEX

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu),
- progresja w OUN (rozumiana jako pojawianie się nowej zmiany w OUN lub rozwój już istniejącej zmiany),
- czas do progresji w OUN (od momentu randomizacji do momentu progresji uwidocznionej radiograficznie przez niezależną komisję),
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1)
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od momentu pojawienia się całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu wystąpienia PFS lub zgonu)
- odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania,
- toksyczność terapii,
- jakość życia

Metody oceny stosowane w badaniu

- przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1,
- czas do progresji w OUN – ocena niezależnej komisji wg kryteriów RECIST 1.1,
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1,
- odpowiedź na leczenie w OUN – ocena niezależnej komisji (IA1) i ocena badacza (IA2) wg kryteriów RECIST 1.1,
- zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE, wersja 4.0.,
- jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13

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

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

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

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

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

B.1.3. ALESIA

ALESIA

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

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

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 1 analizę pośrednią (IA, *interim analysis*)

- IA1: mediana okresu obserwacji: 16,2 mies. w grupie ALC, 15,0 mies. w grupie CRZ (*cut-off*: 31 maja 2018 roku)

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub nawrotowy (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia multimodalnego) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) NDRP ze stwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK na podstawie testu immunohistochemicznego VENTANA ALK (D5F3) przeprowadzanego w centralnych laboratoriach; 3) Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni; 4) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 5) Brak wcześniej przyjmowanego systemowego leczenia zaawansowanego lub nawrotowego (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia multimodalnego) lub przerzutowego (stopień zaawansowania IV) NDRP; 6) Prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek (szacunkowy współczynnik k filtracji kłębuszkowej ≥ 45 mL/min/1,73 mm²) i układu krwiotwórczego (liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1\,500$ komórek/ μL , hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL); 7) Zanik efektów leczenia chirurgicznego lub jakiegokolwiek urazu na co najmniej 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki przyjmowanego w ramach badania leku; 8) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1); 9) Dopuszczalna obecność nieobjawowych przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych; 10) Dopuszczalna wcześniejsza RTH w obrębie OUN, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania (choroba musi być klinicznie stabilna); 11) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego, przeprowadzonego w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem przyjmowanego w ramach badania leczenia; 12) Stosowanie wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych ujętych w protokole do badania (z wyjątkiem kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz po chirurgicznej sterylizacji); 13) Pisemna zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

1) Występujący w ciągu minionych 3 lat poprzedni nowotwór złośliwy (wyjątek: prawidłowo leczony podstawnokomórkowy rak skóry, wczesna postać raka przewodu pokarmowego po resekcji endoskopowej, przedinwazyjny rak szyjki macicy, inne

ALESIA

lezione nowotwory uznane za nie wpływające na przeżycie wolne od progresji i/lub przeżycie całkowite); 2) Zaburzenia układu pokarmowego lub choroba wątroby; 3) Obecność zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia (wg NCI CTCAE wersja 4.0) wynikających z wcześniej stosowanego leczenia (np. RTH) z wyjątkiem łysienia; 4) Przebyte przeszczep narządów; 5) Przyjmowanie innych leków przeciwnowotworowych niż leki stosowane w ramach badania; 6) Wartość QT >470 msek lub objawowa bradykardia; 7) Przyjmowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P4503A na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku do momentu końca zakończenia badania; 8) Przyjmowanie jakichkolwiek leków wpływających na wydłużenie odstępu QT na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku w przypadku wszystkich pacjentów oraz na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku do momentu zakończenia badania w przypadku pacjentów leczonych tylko CRZ; 9) Nadwrażliwość na jakąkolwiek substancję pomocniczą ALC lub CRZ; 10) Ciąża lub laktacja; 11) Choroby lub okoliczności mogące zaburzać prowadzone w ramach badania leczenie (np. wchłanianie leków przyjmowanych drogą doustną) lub zwiększać nieprzewidziane ryzyko dla pacjenta; 12) Znana w momencie włączenia do badania infekcja HIV lub choroby związane z AIDS; 13) Okoliczności psychologiczne, rodzinne, społecznoekonomiczne lub geograficzne, które potencjalnie mogą wpływać na stosowanie się do zaleceń lekarza (*compliance*)

POPULACJA		ALC	CRZ
Liczebność grup		125	62
Wiek pacjentów w latach: mediana [IQR]		51 [43–59]	49 [41–59]
Płeć (% mężczyzn)		51%	55%
Rasa	Azjatycka	100%	100%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	10%	7%
	IV	90%	94%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	97%	98%
	2	3%	2%
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	3%	5%
	W przeszłości	30%	23%
	Nigdy	67%	73%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruczolakorak	94%	97%
	Inny	6%	5%
Czas od diagnozy NDRP w miesiącach: mediana (zakres)		bd	bd
Przerzuty do OUN – ocena niezależnej komisji (%)	TAK	35%	37%
	NIE	65%	63%
Przerzuty do OUN – ocena badacza (%)	TAK	34%	32%
	NIE	66%	68%
Przebyta radioterapia mózgu (%)	TAK	6%	8%
	NIE	94%	92%
Przebyta chemioterapia u pacjentów z nowotworem lokalnie zaawansowanym	TAK	6% ^b	15% ^c
	NIE	94%	85%

INTERWENCJA

Schemat leczenia	ALC	CRZ
Dawkowanie	ALC w dawce 600 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku	CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku lub poza posiłkiem

ALESIA		
Okres leczenia	Mediana okresu leczenia (zakres): IA1: 14,7 mies. (bd) Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta	Mediana okresu leczenia (zakres): IA1: 12,6 mies. (bd) Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji [IQR]: IA1: 16,2 mies. [13,7–17,6]	Mediana okresu obserwacji [IQR]: IA1: 15,0 mies. [12,5–17,3]
Kointerwencje	Dozwolone stosowanie: antykoagulantów, leków przeciwzakrzepowych (np. antykoagulantów pochodnych warfaryny, niefrakcjonowanej heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej, aspiryny (≤ 325 mg / dzień), kłopidogrelu), paracetamolu < 2 g/dzień, leków podnoszących pH żołądka (inhibitory pompy protonowej, blokery receptora H ₂ , leki zobojętniające kwas). Dopuszczano miejscową terapię (radioterapię lub leczenie chirurgiczne) u pacjentów z nieobjawowymi przerzutami do OUN	
Cross-over	Zgodnie z protokołem <i>cross over</i> pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony, jednak pacjenci mieli możliwość otrzymania dowolnego leczenia po zaprzestaniu terapii lekiem badanym. Wśród pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, w ramach leczenia po progresji ALC otrzymał 1 pacjent (1%) z ramienia ALC oraz 4 pacjentów (7%) z ramienia CRZ. Podano informację o dostarczeniu od Sponsora ALC po zakończeniu badania pacjentom, którzy znajdują się w stanie zagrożenia życia lub poważnym stanie klinicznym i wymagają kontynuacji terapii, dla których nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia oraz którzy wraz z lekarzami spełniają wymogi prawne i regulacyjne.	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Sprawdzenie zgodności i spójności z wynikami PFS uzyskanymi w badaniu ALEX (w ramach badania ALEX testowano hipotezę wyjściową: superiority)</i> Badanie ALESIA zostało zaprojektowane w celu określenia zgodności i spójności z wynikami odnotowywanymi w badaniu ALEX odnośnie do różnic w PFS między alektynibem i kryzotynibem (w ramach badania ALEX testowano hipotezę superiority).	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza	
Randomizacja	TAK, randomizacja centralna 2:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2) oraz obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak). Randomizacja blokowa (wielkość bloku 3) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	NIE, badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	Sk: ITT (pacjenci zrandomizowani) Bp: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)	
Utrata z badania n (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ALC: 0/125 (0%) CRZ: 0/62 (0%) Zaprzestanie terapii (IA1): ALC: Ogółem: 30/125 (24%); w tym 7/125 (6%) z powodu AE; 2/125 (2%) z powodu zgonu; 1/125 (1%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta; 20/125 (16%) z powodu progresji choroby CRZ: Ogółem: 38/62 (61%); w tym 5/62 (8%) z powodu AE; 2/62 (3%) z powodu zgonu; 1/62 (2%) z powodu wycofania zgody przez pacjenta; 30/62 (48%) z powodu progresji choroby	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		Niskie

ALESIA		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	F. Hoffmann-La Roche	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu), • progresja w OUN (rozumiana jako pojawianie się nowej zmiany w OUN lub rozwój już istniejącej zmiany), • czas do progresji w OUN (od momentu randomizacji do momentu progresji uwidocznionej radiograficznie przez niezależną komisję), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od momentu pojawienia się całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu wystąpienia PFS lub zgonu) • odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania, • toksyczność terapii, • farmakokinetyka, • jakość życia 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji i ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1, • czas do progresji w OUN – ocena niezależnej komisji wg kryteriów RECIST 1.1, • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – ocena badacza wg kryteriów RECIST 1.1, • odpowiedź na leczenie w OUN – ocena niezależnej komisji wg kryteriów RECIST 1.1, • zdarzenia niepożądane – ocena wg NCI CTCAE, wersja 4.0., • jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13 	

IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice-response system*); IWRS – interaktywny system internetowy (ang. *interactive web-response system*); IQR - rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy

a) Badanie przeprowadzono w 21 ośrodkach w Chinach, Korei Południowej i Tajlandii.

b) CHT adjuwantowa u 4% oraz CHT neoadjuwantowa u 3% pacjentów z ramienia ALC.

c) CHT adjuwantowa u 13% oraz CHT neoadjuwantowa u 3% pacjentów z ramienia CRZ.

B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego

B.2.1. ALTA-1L

Tabela 61.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALTA-1L na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ALTA-1L
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	BRG Komparator: CRZ
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I° punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,49 [0,33; 0,74]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input checked="" type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do mózgu oraz ukończenie uprzednio co najmniej 1 pełnego cyklu chemioterapii z powodu lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby; Brak opisu metody randomizacji i sposobu alokacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, dopuszczany cross-over z grupy CRZ do BRG po progresji choroby	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepiona	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar lo punktu końcowego był obiektywny (ocena przez niezależną zaślepioną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.)	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

B.2.2. ALEX

Tabela 62.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALEX na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ALEX
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ALC Komparator: CRZ
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,47 [0,34; 0,65]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG, rasę oraz obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1., dodatkowo w badaniu analizowano także PFS w ocenie niezależnej komisji	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla I ^o punktu końcowego nie była zaślepiona	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza nie ma wpływu na ocenę PFS, ocenę przeprowadzano wg kryteriów RECIST 1.1.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I ^o punktu końcowego był obiektywny, zgodny z kryteriami RECIST 1.1.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

B.2.3. ALESIA

Tabela 63.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALESIA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ALESIA
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ALC Komparator: CRZ
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,22 [0,13; 0,38]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG oraz obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa (wielkość bloku 3) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: ITT (pacjenci zrandomizowani) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT (pacjenci zrandomizowani), wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza wg kryteriów RECIST 1.1., dodatkowo w badaniu analizowano także PFS w ocenie niezależnej komisji	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla I ^o punktu końcowego nie była zaślepiona	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza nie ma wpływu na ocenę PFS, ocenę przeprowadzano wg kryteriów RECIST 1.1.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I ^o punktu końcowego był obiektywny, zgodny z kryteriami RECIST 1.1.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu	-	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Aneks C. Szczegółowe wyniki badań

C.1. Pozostałe wyniki badania ALTA-1L

C.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 64.

Przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
11,0 vs 9,3	137	NR [NR; NR] ^a	138	NR [11,0; NR] ^a	0,42 [0,24; 0,70]	0,0006 ^a

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

a) Dane z publikacji Popat 2018.

Tabela 65.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPFS) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	137	78% [68; 85]	138	61% [50; 71]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3.

Tabela 66.

Czas do ogólnoustrojowej (TTP) i wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iTTP) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p*
11,0 vs 9,3	TTP ^{a,c}	137	Bd	138	Bd	0,51 [0,30; 0,86]	0,017
	iTTP ^b	137	Bd	138	Bd	0,30 [0,15; 0,60]	<0,001 ^c
24,9 vs 15,2 ^d	TTP ^a	137	Bd	138	Bd	0,54 [0,36; 0,82]	Bd
	iTTP ^b	137	Bd	138	Bd	0,30 [0,17; 0,53]	Bd

W raporcie EMA przedstawiono ponadto wynik HR [95%CI] dla BRG vs CRZ dotyczący czasu do zgonu bez wcześniejszej progresji wewnątrzczaszkowej lub ogólnoustrojowej – IA1: 1,23 [0,46; 3,24] (p = 0,729); IA2: 0,99 [0,45; 2,21] (bd o wartości p).

* Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas do ogólnoustrojowej progresji choroby bez wcześniejszej progresji wewnątrzczaszkowej.

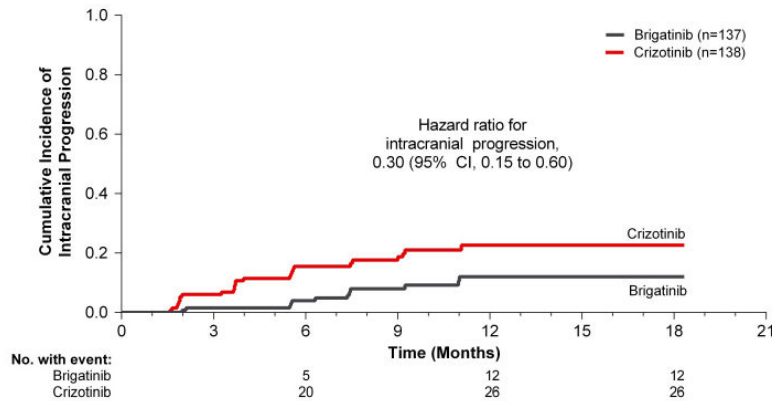
b) Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby bez wcześniejszej progresji ogólnoustrojowej.

c) Dane z publikacji Popat 2018.

d) Dane z raportu EMA.

Wykres 20.

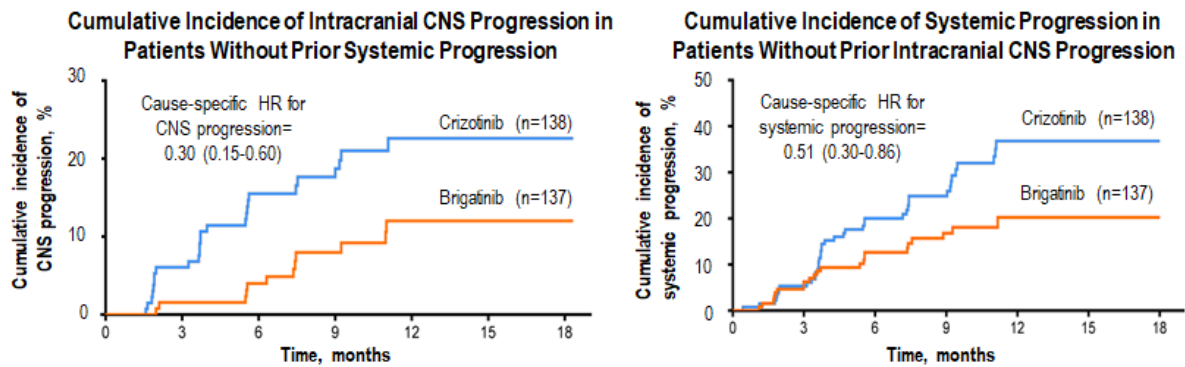
Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iTTP) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Camidge 2018a (publikacja główna).

Wykres 21.

Skumulowana częstość występowania wewnątrzczaszkowej progresji choroby (iPD) oraz systemowej progresji choroby (PD) dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Califano 2019.

C.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach w zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej

Tabela 67.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od braku lub przebycia wcześniejszej CHT

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Pacjenci z przebytą uprzednio CHT^a						
11,0 vs 9,3	36	NR [NR; NR]	37	11,0 mies. [7,2; NR]	0,35 [0,14; 0,85]	bd
24,9 vs 15,2^b	36	24,0 mies. [16,6; NE]	37	11,0 mies. [7,2; 21,2]	0,44 [0,23; 0,83]	0,012
Pacjenci bez przebytej uprzednio CHT						
11,0 vs 9,3	101	NR [NR; NR]	101	9,8 mies. [9,0; 12,9]	0,55 [0,34; 0,88]	bd
24,9 vs 15,2^b	101	24,0 mies. [18,4; NE]	101	10,8 mies. [9,1; 15,6]	0,52 [0,35; 0,77]	0,001

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

a) Ukończenie uprzednio co najmniej 1 pełnego cyklu CHT z powodu lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby.

b) Dane z raportu EMA.

Tabela 68.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od braku lub przebycia wcześniejszej CHT

Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Pacjenci z przebytą uprzednio CHT^a				
12 mies. ^b	36	75% [54; 87]	37	48% [29; 64]
18 mies. ^c	36	66% [47; 80]	37	40% [24; 55]
24 mies. ^c	36	53% [35; 69]	37	26% [12; 42]
Pacjenci bez przebytej uprzednio CHT				
12 mies. ^b	101	63% [50; 74]	101	41% [28; 53]
18 mies. ^c	101	63% [52; 72]	101	34% [24; 45]
24 mies. ^c	101	46% [35; 57]	101	26% [17; 37]

a) Ukończenie uprzednio co najmniej 1 pełnego cyklu CHT z powodu lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby.

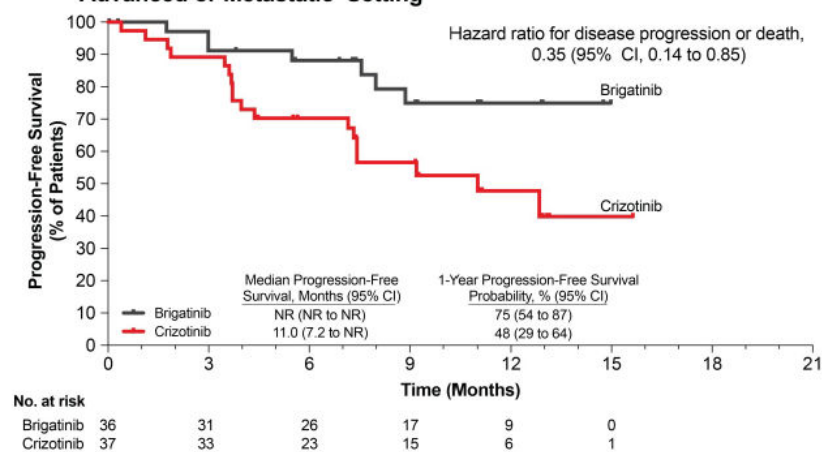
b) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3.

c) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Dane z raportu EMA.

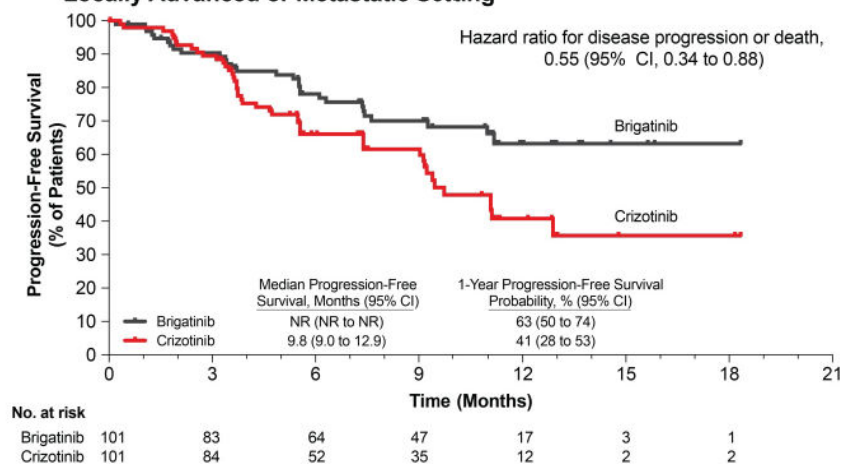
Wykres 22.

Przeżycie wolne of progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od braku lub przebycia wcześniejszej CHT (tak vs nie odpowiednio wykres A vs B)

A Progression-Free Survival in Patients With Prior Chemotherapy in the Locally Advanced or Metastatic Setting



B Progression-Free Survival in Patients Without Prior Chemotherapy in the Locally Advanced or Metastatic Setting



Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Camidge 2018a (publikacja główna).

C.1.3. Odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach

C.1.3.1 W zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu

Tabela 69.

Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej zaslepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (≥10 mm średnicy)				Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania			
		BRG	CRZ	BRG vs CRZ		BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Potwierdzona wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie^a									
Ogólna wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie (iORR, iCR + iPR)	11,0 vs 9,3	14/18 (78%)	6/21 (29%)	2,72 [1,33; 5,59] OR = 10,42 [1,90; 57,05]⁹	NNT = 3 [2; 5]	29/43 (67%)	8/47 (17%)	3,96 [2,04; 7,70] OR = 13,00 [4,38; 38,61]⁹	NNT = 2 [2; 4]
	24,9 vs 15,2 ^c	14/18 (78%)	6/23 (26%)	2,98 [1,44; 6,19] OR = 11,67 [2,15; 63,27][*]	NNT = 2 [2; 4]	31/47 (66%)	8/49 (16%)	4,04 [2,07; 7,87] OR = 11,75 [4,19; 32,91][*]	NNT = 3 [2; 4]
Całkowita wewnątrzczaszkowa odpowiedź (iCR)	11,0 vs 9,3	2/18 (11%)	0/21 (0%)	5,79 [0,30; 113,26]	0,11 [-0,06; 0,28]	16/43 (37%)	2/47 (4%)	8,74 [2,13; 35,84]	NNT = 4 [3; 6]
	24,9 vs 15,2 ^c	5/18 (28%)	0/23 (0%)	13,89 [0,82; 235,88]	NNT = 4 [3; 16]	21/47 (45%)	2/49 (4%)	10,95 [2,72; 44,13]	NNT = 3 [2; 4]
Częściowa wewnątrzczaszkowa odpowiedź (iPR)	11,0 vs 9,3	12/18 (67%)	6/21 (29%)	2,33 [1,10; 4,94]	NNT = 3 [2; 12]	13/43 (30%)	6/47 (13%)	2,37 [0,99; 5,68]	NNT = 6 [3; 134]
	24,9 vs 15,2 ^c	9/18 (50%)	6/23 (26%)	1,92 [0,84; 4,39]	0,24 [-0,05; 0,53]	10/47 (21%)	6/49 (12%)	1,74 [0,69; 4,40]	0,09 [-0,06; 0,24]
Wewnątrzczaszkowa stabilna choroba (iSDi)^f	11,0 vs 9,3 ^d	2/18 (11%)	11/21 (52%)	0,21 [0,05; 0,83]	NNH = 2 [1; 6]	8/43 (19%)	28/47 (60%)	0,31 [0,16; 0,61]	NNH = 2 [1; 4]
	24,9 vs 15,2 ^d	2/18 (11%)	11/23 (48%)	0,23 [0,06; 0,92]	NNH = 2 [1; 8]	7/47 (15%)	27/49 (55%)	0,27 [0,13; 0,56]	NNH = 2 [1; 4]
Wewnątrzczaszkowa progresja choroby (iPD)	11,0 vs 9,3 ^d	1/18 (6%)	2/21 (10%)	0,58 [0,06; 5,91]	-0,04 [-0,20; 0,12]	3/43 (7%)	7/47 (15%)	0,47 [0,13; 1,70]	-0,08 [-0,21; 0,05]
	24,9 vs 15,2 ^d	1/18 (6%)	2/23 (9%)	0,64 [0,06; 6,50]	-0,03 [-0,19; 0,12]	4/47 (9%)	7/49 (14%)	0,60 [0,19; 1,90]	-0,06 [-0,18; 0,07]
Nieznana odpowiedź^e	11,0 vs 9,3 ^d	1/18 (6%)	2/21 (10%)	0,58 [0,06; 5,91]	-0,04 [-0,20; 0,12]	3/43 (7%)	4/47 (9%)	0,82 [0,19; 3,46]	-0,02 [-0,13; 0,09]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (≥10 mm średnicy)				Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania			
		BRG	CRZ	BRG vs CRZ		BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	24,9 vs 15,2 ^d	1/18 (6%)	4/23 (17%)	0,32 [0,04; 2,62]	-0,12 [-0,31; 0,07]	5/47 (11%)	7/49 (14%)	0,74 [0,25; 2,18]	-0,04 [-0,17; 0,10]
Potwierdzona i niepotwierdzona wewnętrzzaszkowa odpowiedź na leczenie^b									
Ogólna wewnętrzzaszkowa odpowiedź na leczenie (iORR, iCR + iPR)	11,0 vs 9,3	15/18 (83%)	7/21 (33%)	2,50 [1,32; 4,74] OR = 9,29 [1,88; 45,85]^g	NNT = 2 [2; 5]	34/43 (79%)	11/47 (23%)	3,38 [1,97; 5,79] OR = 16,30 [5,32; 49,92]^g	NNT = 2 [2; 3]
	24,9 vs 15,2 ^c	14/18 (78%)	7/23 (30%)	2,56 [1,31; 4,97] OR = 9,22 [1,76; 48,43][*]	NNT = 3 [2; 5]	33/47 (70%)	10/49 (20%)	3,44 [1,92; 6,17] OR = 11,10 [4,06; 30,39][*]	NNT = 3 [2; 4]
Całkowita wewnętrzzaszkowa odpowiedź (iCR)	11,0 vs 9,3	2/18 (11%)	0/21 (0%)	5,79 [0,30; 113,26]	0,11 [-0,06; 0,28]	19/43 (44%)	4/47 (9%)	5,19 [1,92; 14,05]	NNT = 3 [2; 6]
Częściowa wewnętrzzaszkowa odpowiedź (iPR)	11,0 vs 9,3	13/18 (72%)	7/21 (33%)	2,17 [1,11; 4,23]	NNT = 3 [2; 11]	15/43 (35%)	7/47 (15%)	2,34 [1,06; 5,19]	NNT = 6 [3; 41]

Wyniki dla grupy chorych z wyłącznie niemierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania przedstawiono w raporcie EMA [29].

* Wartość OR dla porównania raportowana przez autorów badania.

a) Odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależną zaślepioną komisję ≥4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1.

b) Odpowiedź na leczenie stwierdzona w czasie ≥1 oceny, obejmująca potwierdzoną przez niezależną zaślepioną komisję ≥4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi, zgodną ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie oraz niepotwierdzoną tj. wczesną odpowiedź na leczenie.

c) Dane z publikacji Camidge 2019a.

d) Dane z raportu EMA.

e) Obejmuje pacjentów, którzy zmarli wcześniej lub z nieznaną odpowiedzią.

f) Traktowana jako pozytywny punkt końcowy.

g) Dane z publikacji Califano 2019.

Tabela 70.

Czas do uzyskania wewnątrzczaszkowej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (iTTR) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (≥10 mm średnicy)						
11,0 vs 9,3^a	14	1,86 mies. [1,77; 3,55]	6	1,79 mies. [0,79; 1,87]	bd	bd
Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania						
11,0 vs 9,3^a	29	1,87 mies. [1,87; 3,61]	8	1,82 mies. [0,79; 5,72]	bd	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

Tabela 71.

Czas trwania wewnątrzczaszkowej potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (iDoR) wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (≥10 mm średnicy)						
11,0 vs 9,3^a	14	NE [4,50; NE]	6	9,23 mies. [3,88; 9,23]	bd	bd
24,9 vs 15,2^b	14	NR [5,7; NR]	6	9,2 mies. [3,9; 9,2]	bd	bd
Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania						
11,0 vs 9,3^a	29	NE [NE; NE]	8	9,23 mies. [3,88; 9,23]	bd	bd
24,9 vs 15,2^b	31	24,0 mies. [16,9; NR]	8	9,2 mies. [3,9; NR]	bd	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania. NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane z raportu EMA.

b) Dane z publikacji Camidge 2019a.

Tabela 72.

Prawdopodobieństwo utrzymania potwierdzonej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

Czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie	BRG		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania (≥10 mm średnicy)				
12 mies.^a	14	61% [25; 84]	6	NE [NE; NE]
18 mies.^b	14	64% [30; 85]	6	NE [NE; NE]
24 mies.^b	14	64% [30; 85]	6	NE [NE; NE]
Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu w momencie rekrutacji do badania				
12 mies.^a	29	76% [50; 89]	8	NE [NE; NE]
18 mies.^b	31	68% [47; 82]	8	36% [1; 78]
24 mies.^b	31	55% [32; 73]	8	NE [NE; NE]

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

a) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Dane z raportu EMA.

b) Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2. Dane z publikacji Camidge 2019a oraz raportu EMA.

C.1.3.2 W zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej



C.1.4. Ekspozycja na leczenie i zaprzestanie terapii

Tabela 74.
Pacjenci biorący udział w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Kontynuowanie terapii	BRG	CRZ
	n/N (%)	n/N (%)
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3 (cut-off: 19 lutego 2018 roku)		
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	1/137 (1%)	1/138 (1%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	136/137 (99%)	137/138 (99%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii	41/137 (30%)	78/138 (57%)
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby i rozpoczęli leczenie BRG (cross-over)	x	35/138 (25%)
Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i>	95/137 (69%)	59/138 (43%)
Pacjenci brani pod uwagę w analizie przeżycia po zaprzestaniu terapii	31/137 (23%)	33/138 (23%)
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2 (cut-off: 28 czerwca 2019 roku)^a		
Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby i rozpoczęli leczenie BRG (cross-over)	x	61/138 (44%)
Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i>	75/137 (55%)	23/138 (17%)

a) Dane z publikacji Camidge 2019a.

Tabela 75.
Ekspozycja na leczenie dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	BRG		CRZ	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
11,0 vs 9,3	136	9,2 mies. (0,1–18,4)	137	7,4 mies. (0,1–19,2)
24,9 vs 15,2^a	136	24,3 mies. (0,1–34,6)	137	8,4 mies. (0,1–36,0)

a) Dane z raportu EMA.

Tabela 76.
Zaprzestanie terapii dla porównania między BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Przyczyna zaprzestania terapii	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3				
Ogółem	41/137 (30%)	78/138 (57%)	0,53 [0,39; 0,71]	NNT = 4 [3; 7]
Progresja choroby	22/137 (16%)	61/138 (44%)	0,36 [0,24; 0,56]	NNT = 4 [3; 6]
AE	10/137 (7%)	5/138 (4%)	2,01 [0,71; 5,74]	0,04 [-0,02; 0,09]
Zgon	5/137 (4%)	4/138 (3%)	1,26 [0,35; 4,59]	0,01 [-0,03; 0,05]
Decyzja lekarza	2/137 (1%)	5/138 (4%)	0,40 [0,08; 2,04]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Decyzja pacjenta	2/137 (1%)	2/138 (1%)	1,01 [0,14; 7,05]	0,0001 [-0,03; 0,03]
Inny powód	0/137 (0%)	1/138 (1%)	0,34 [0,01; 8,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]

C.1.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku

Tabela 77.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do redukcji dawek leku^a raportowane u >1 pacjenta w którejkolwiek z grup dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3				
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	14/136 (10%)	2/137 (1%)	7,05 [1,63; 30,44]	NNH = 11 [6; 29]
Zwiększenie stężenia ALT	1/136 (1%)	8/137 (6%)	0,13 [0,02; 0,99]	NNT = 20 [11; 109]
Zwiększenie stężenia AST	2/136 (1%)	1/137 (1%)	2,01 [0,18; 21,96]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zwiększenie stężenia lipazy	7/136 (5%)	1/137 (1%)	7,05 [0,88; 56,55]	NNH = 22 [11; 227]
Zwiększenie stężenia amylazy	4/136 (3%)	0/137 (0%)	9,07 [0,49; 166,78]	0,03 [-0,002; 0,06]
Nudności	1/136 (1%)	6/137 (4%)	0,17 [0,02; 1,38]	-0,04 [-0,07; 0,001]
Biegunka	0/136 (0%)	3/137 (2%)	0,14 [0,01; 2,76]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zmniejszony apetyt	1/136 (1%)	2/137 (1%)	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Wymioty	0/136 (0%)	2/137 (1%)	0,20 [0,01; 4,16]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Obrzęk obwodowy	0/136 (0%)	3/137 (2%)	0,14 [0,01; 2,76]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Ogólne zapalenie płuc	2/136 (1%)	1/137 (1%)	2,01 [0,18; 21,96]	0,01 [-0,02; 0,03]
Nadciśnienie	2/136 (1%)	0/137 (0%)	5,04 [0,24; 103,94]	0,01 [-0,01; 0,04]
Wysypka ze świądem	2/136 (1%)	0/137 (0%)	5,04 [0,24; 103,94]	0,01 [-0,01; 0,04]
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 24,9 vs CRZ 15,2^b				
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	20/136 (15%)	bd	ND	ND
Zwiększenie stężenia lipazy	10/136 (7%)	bd	ND	ND

Punkt końcowy	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zwiększenie stężenia amylazy	5/136 (4%)	bd	ND	ND
Zwiększenie stężenia AST	3/136 (2%)	bd	ND	ND
Zwiększenie stężenia ALT	1/136 (1%)	bd	ND	ND
Nadciśnienie	3/136 (2%)	bd	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc	1/136 (1%)	bd	ND	ND
Wysypka ze świądem	1/136 (1%)	bd	ND	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

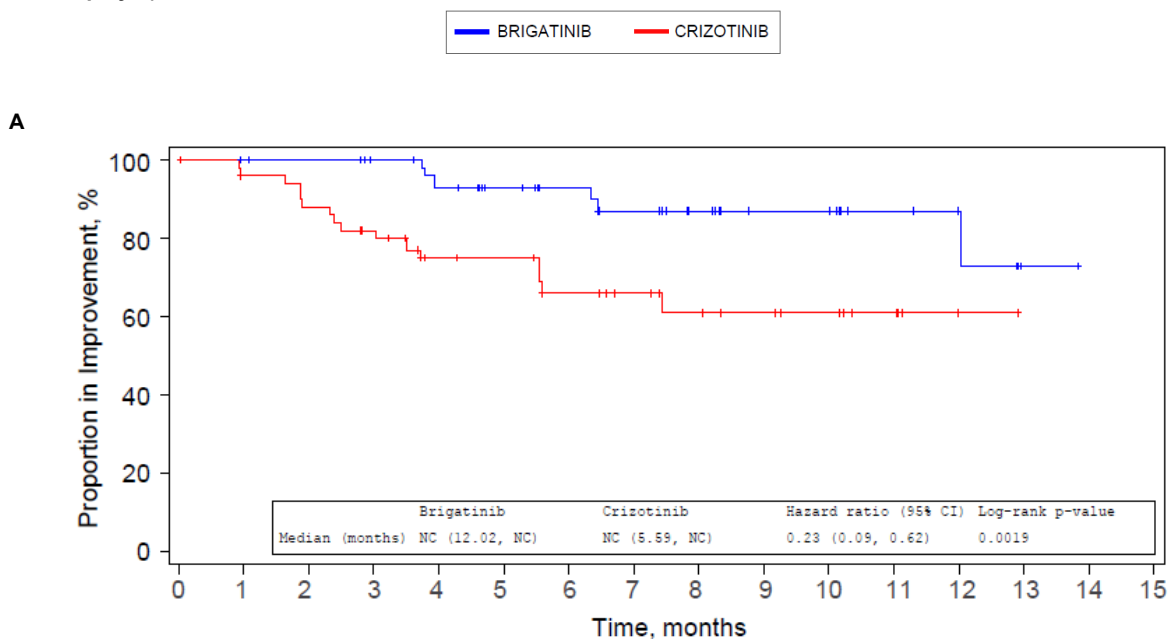
a) Modyfikacja dawki BRG była wymagana w przypadku dowolnej toksyczności niehematologicznej 3. lub 4. stopnia, w tym nieprawidłowości laboratoryjnych. Modyfikacja dawki CRZ była zgodna ze standardem, bez szczegółowych wytycznych dotyczących nieprawidłowości laboratoryjnych innych niż zwiększenie stężenia ALT lub AST 2–4. stopnia.

b) Dane z publikacji Camidge 2019a.

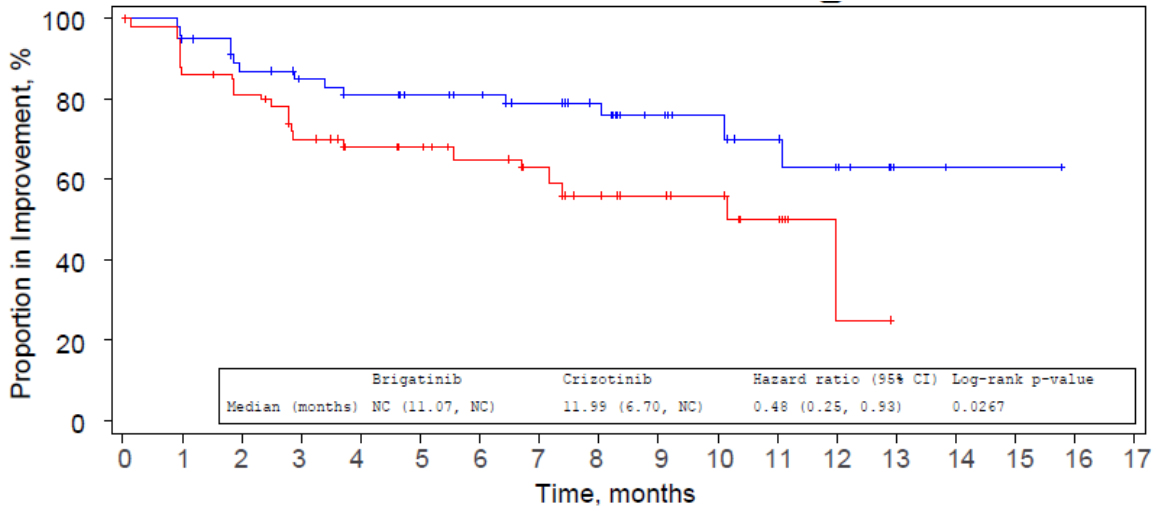
C.1.6. Jakość życia

Wykres 23.

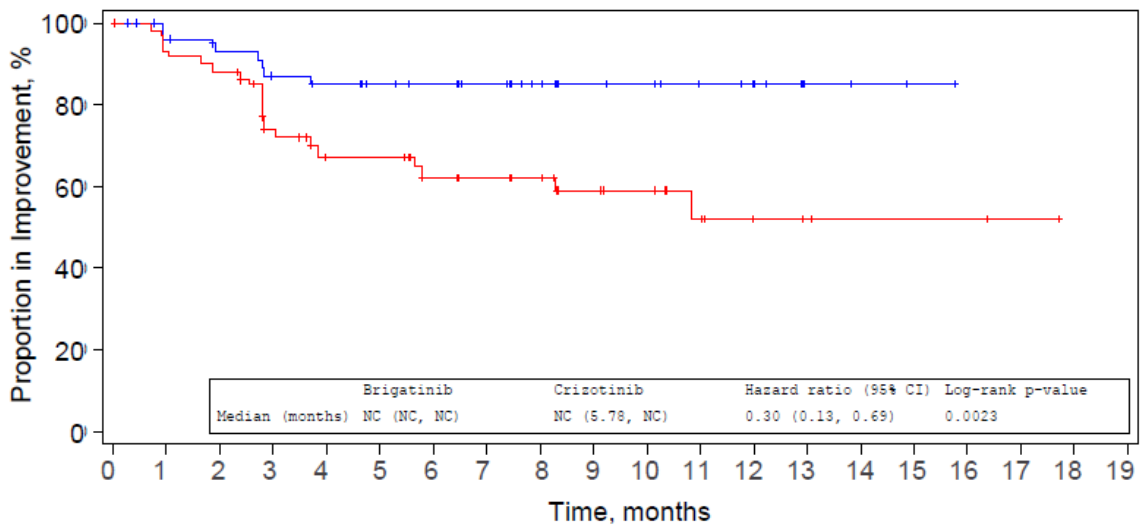
Czas trwania poprawy jakości życia^a w odniesieniu do komponentów skali oceny czynnościowej oraz objawowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (A – funkcjonowanie fizyczne, B – funkcjonowanie w rolach życiowych, C – funkcjonowanie społeczne, D – zmęczenie, E – nudności i wymioty, F – utrata apetytu)



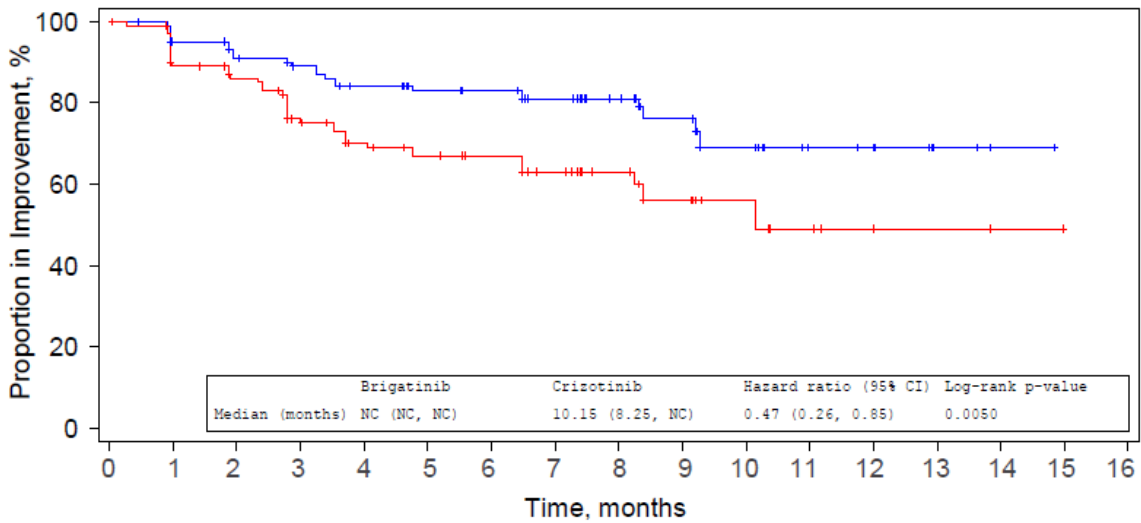
B



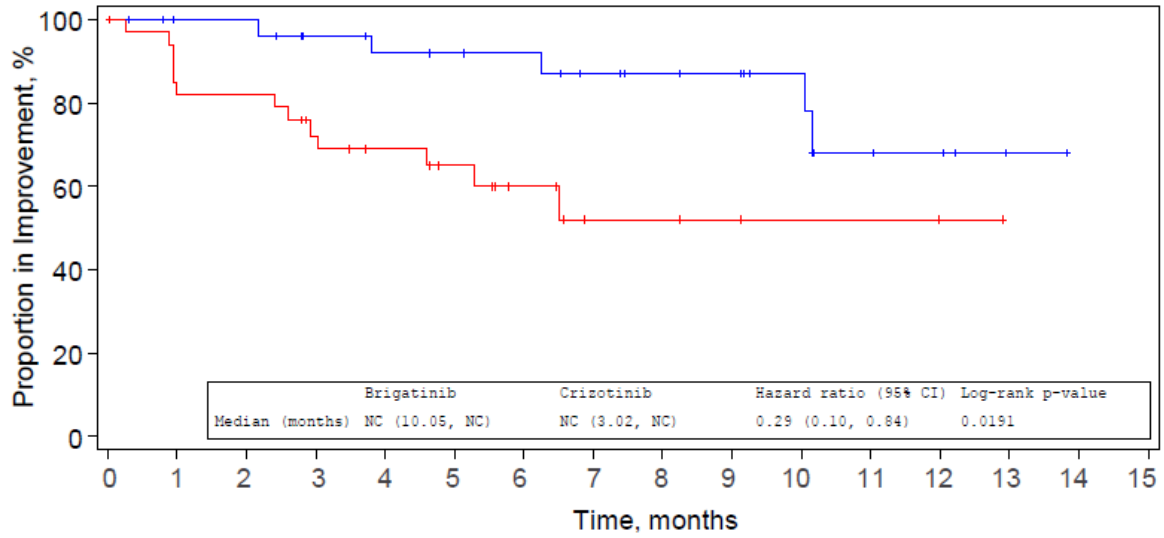
C



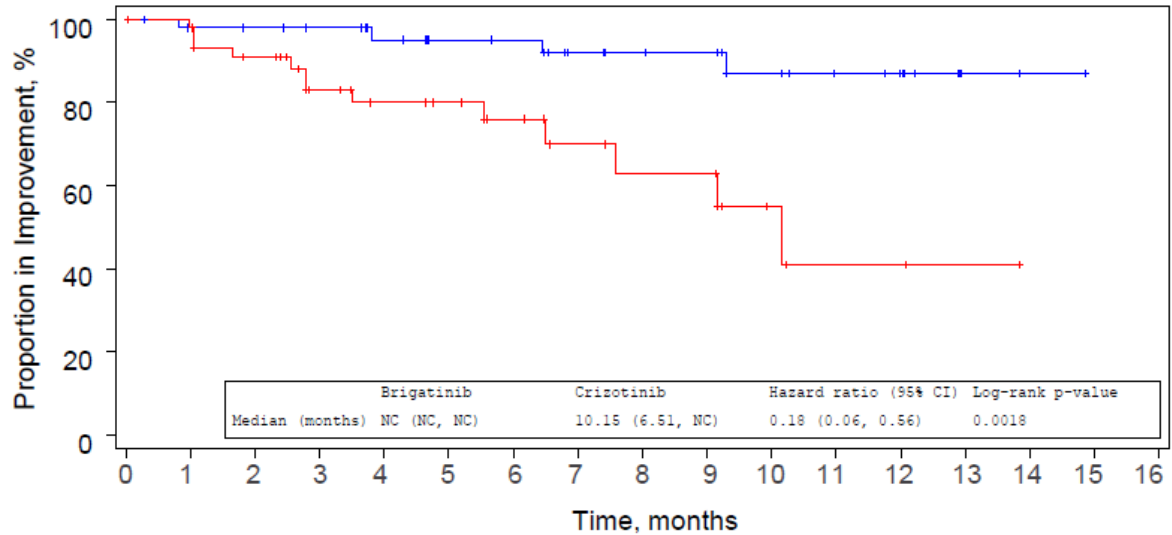
D



E



F

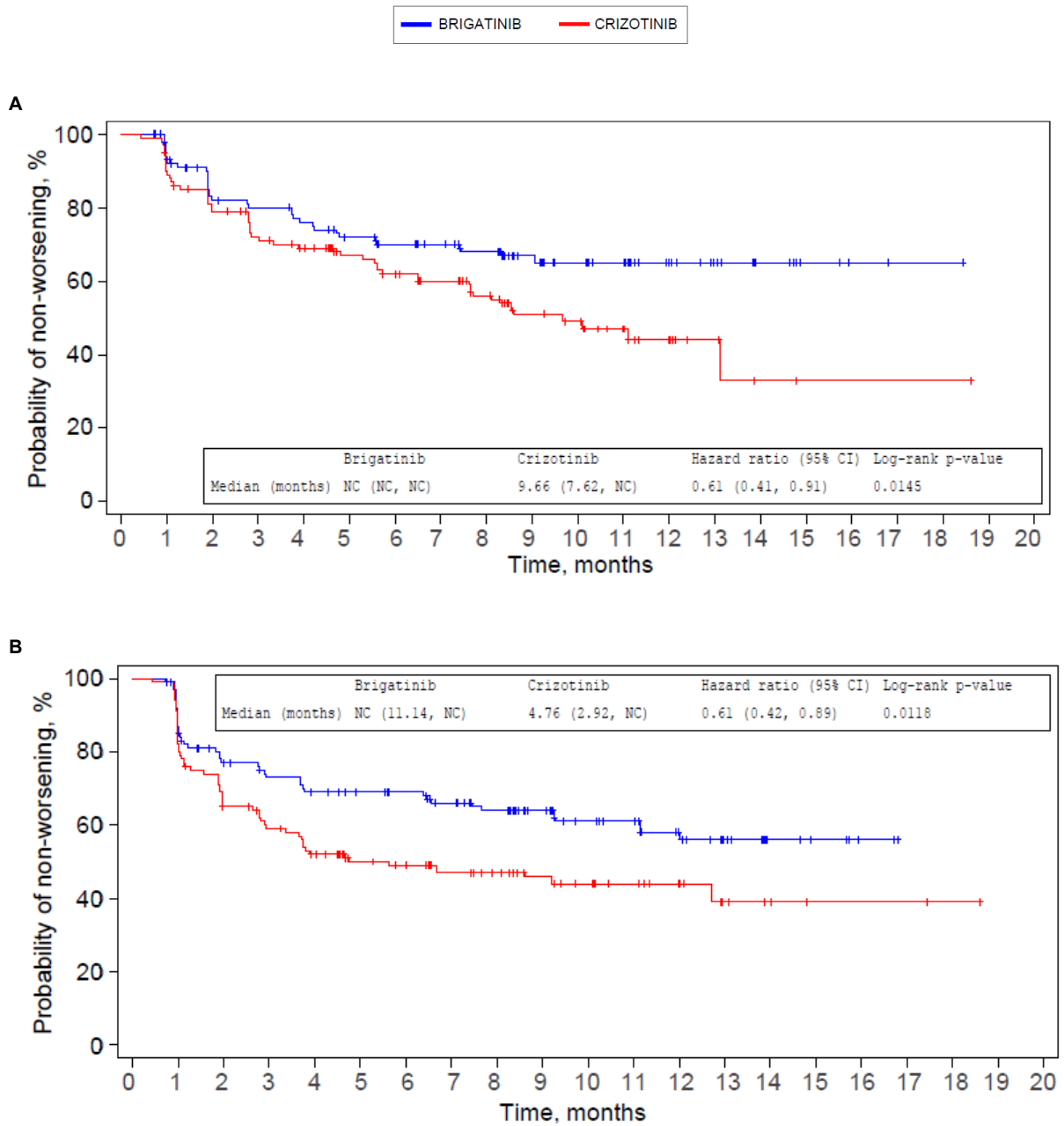


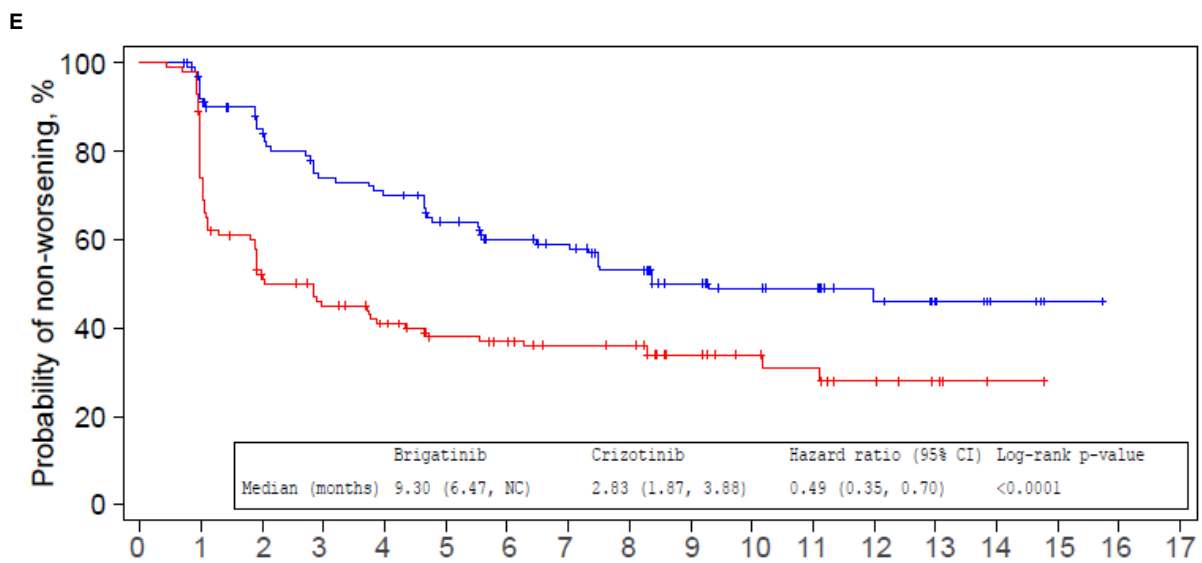
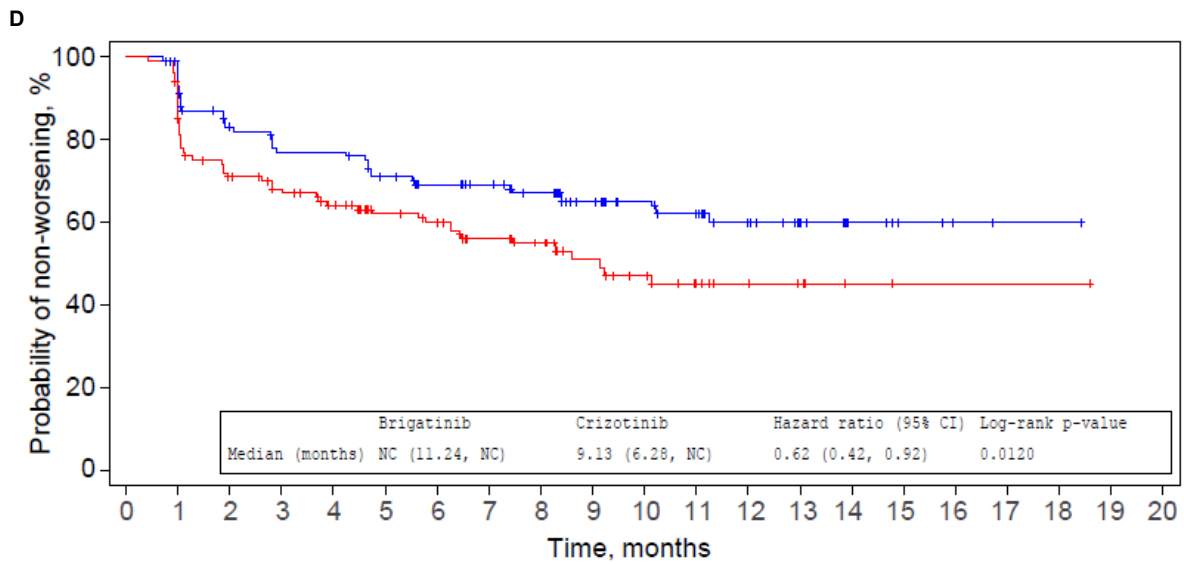
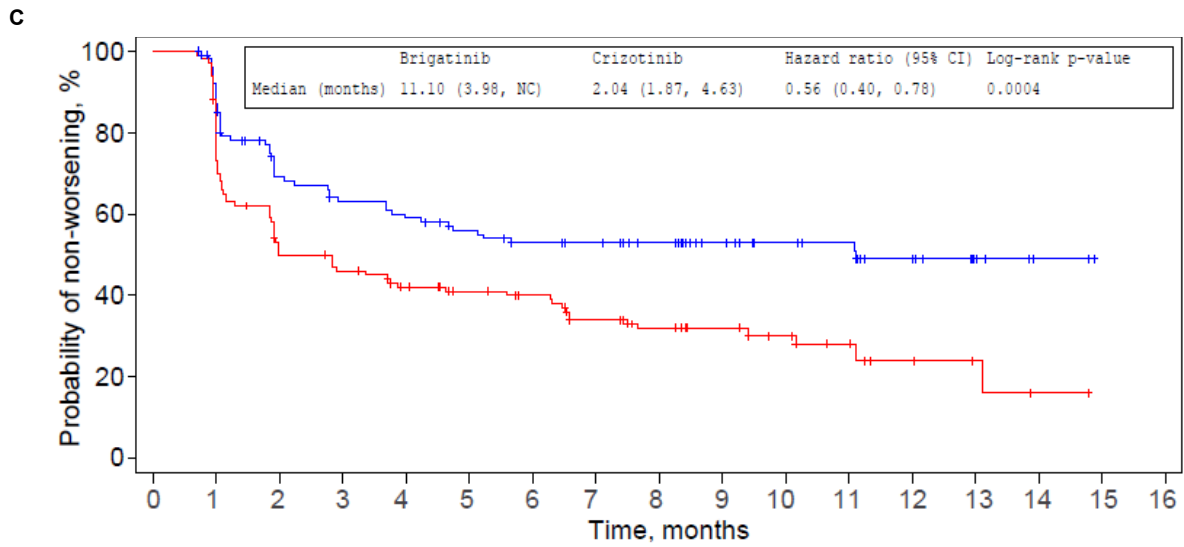
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Campelo 2019b.

a) Czas trwania poprawy definiowany jako czas od momentu uzyskania poprawy o ≥ 10 pkt względem *baseline* do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*.

Wykres 24.

Czas do pogorszenia stanu zdrowia^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania BRG vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (A – funkcjonowanie emocjonalne, B – funkcjonowanie społeczne, C – nudności i wymioty, D – utrata apetytu, E – zaparcia)





Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 vs CRZ 9,3. Źródło: Campelo 2019b.

a) Czas do pogorszenia definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*.

C.2. Badanie ALEX

W badaniu ALEX dla ALC przeprowadzono 3 analizy pośrednie (IA, ang. *interim analysis*), natomiast w badaniu ALTA-1L dla BRG przeprowadzono do tej pory 2 IA. Porównanie pośrednie BRG vs ALC przeprowadzone zostało o odpowiadające sobie IA tj. IA1 z badania ALTA-1L i ALEX oraz IA2 z ALTA-1L i ALEX. W związku z powyższym odstąpiono od ekstrakcji danych dla IA3 z badania ALEX.

C.2.1. Progresa choroby

Tabela 78.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Ocena badacza						
18,6 vs 17,6	152	NR [17,7; NR]	151	11,1 mies. [9,1; 13,1]	0,47 [0,34; 0,65]	<0,001
27,8 vs 22,8^a	152	34,8 mies. [17,7; NR]	151	10,9 mies. [9,1; 12,9]	0,43 [0,32; 0,58]	bd
Ocena niezależnej komisji						
18,6 vs 17,6	152	25,7 mies. [19,9; NR]	151	10,4 mies. [7,7; 14,6]	0,50 [0,36; 0,70]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane z publikacji Camidge 2019b.

Tabela 79.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w 12. miesiącu dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Pacjenci	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Ogółem	152	68% [61; 76]	151	49% [40; 57]
Z progresją w OUN	152	9% [5; 15]	151	41% [33; 49]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

Tabela 80.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania						
18,6 vs 17,6	88	NR [NR; NR]	93	14,8 mies. [10,8; 20,3]	0,51 [0,33; 0,80]	0,0024
27,8 vs 22,8^a	88	34,8 [22,4; NR]	93	14,7 [10,8; 20,3]	0,47 [0,32; 0,71]	bd
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania						
18,6 vs 17,6	64	NR [9,2; NR]	58	7,4 mies. [6,6; 9,6]	0,40 [0,25; 0,64]	<0,0001
27,8 vs 22,8^a	64	27,7 [9,2; NR]	58	7,4 mies. [6,6; 9,6]	0,35 [0,22; 0,56]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania. Dane z publikacji Gadgeel 2017, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Dane z publikacji Camidge 2019b.

Tabela 81.

Czas do progresji choroby (TTP) w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

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

Tabela 82.

Estymowane odsetki pacjentów z progresją w OUN dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania

Czas od randomizacji	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania				
12 mies.	88	5% [2; 11]	93	32% [22; 41]
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania				
12 mies.	64	16% [8; 26]	58	58% [43; 71]

Dane z publikacji Gadgeel 2017. Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

Tabela 83.

Odsetki pacjentów z progresją ogólnoustrojową oraz progresją w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania				
Progresja w OUN bez wcześniejszej ogólnoustrojowej progresji choroby	6/88 (7%)	35/93 (38%)	0,14 [0,06; 0,33]	<0,0001
Ogólnoustrojowa progresja choroby bez wcześniejszej progresji w OUN	25/88 (28%)	19/93 (20%)	1,16 [0,64; 2,11]	0,63
Zgon bez wcześniejszej progresji ogólnoustrojowej lub progresji w OUN	4/88 (5%)	5/93 (5%)	0,71 [0,19; 2,65]	0,60
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania				
Progresja w OUN bez wcześniejszej ogólnoustrojowej progresji choroby	12/64 (19%)	33/58 (57%)	0,18 [0,09; 0,36]	<0,0001
Ogólnoustrojowa progresja choroby bez wcześniejszej progresji w OUN	11/64 (17%)	14/58 (24%)	0,35 [0,15; 0,84]	0,0154
Zgon bez wcześniejszej progresji ogólnoustrojowej lub progresji w OUN	7/64 (11%)	4/58 (7%)	0,66 [0,17; 2,55]	0,55

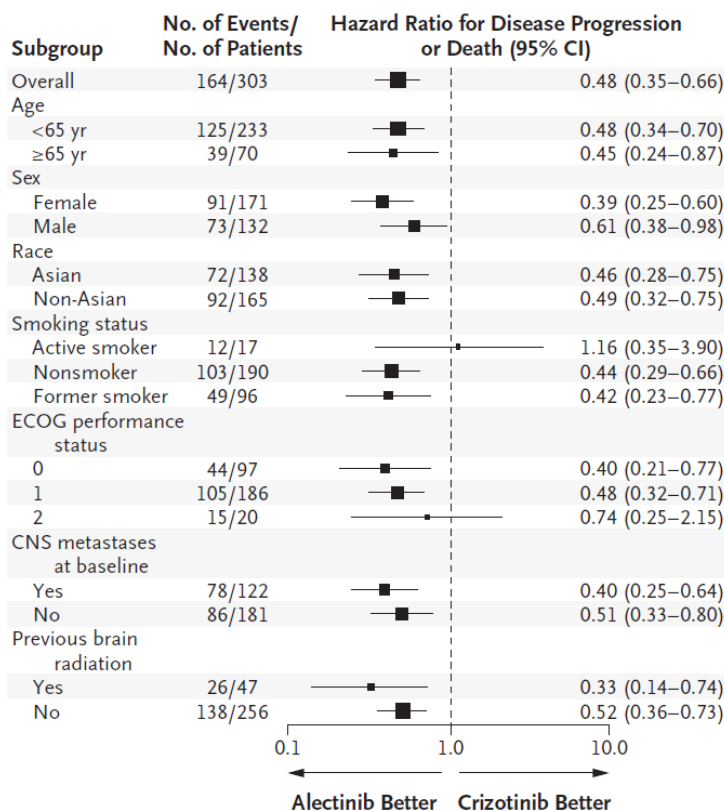
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.
Dane z publikacji Gadgeel 2018.

C.2.1.1 Analiza w warstwach

Tabela 84.
Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)

Podgrupa		ALC vs CRZ HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		0,48 [0,35; 0,66]	x
Wiek	<65 lat	0,48 [0,34; 0,70]	0,868
	≥65 lat	0,45 [0,24; 0,87]	
Płeć	Kobiety	0,39 [0,25; 0,60]	0,171
	Mężczyźni	0,61 [0,38; 0,98]	
Rasa	Azjatycka	0,46 [0,28; 0,75]	0,848
	Nieazjatycka	0,49 [0,32; 0,75]	
Palenie tytoniu	Obecnie	1,16 [0,35; 3,90]	0,307
	Nigdy	0,44 [0,29; 0,66]	
	W przeszłości	0,42 [0,23; 0,77]	
Stan sprawności wg ECOG	0	0,40 [0,21; 0,77]	0,628
	1	0,48 [0,32; 0,71]	
	2	0,74 [0,25; 2,15]	
Przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline)	TAK	0,40 [0,25; 0,64]	0,464
	NIE	0,51 [0,33; 0,80]	
Przebyta radioterapia	TAK	0,33 [0,14; 0,74]	0,309
	NIE	0,52 [0,36; 0,73]	

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

Rysunek 3.**Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)**

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6. Źródło: Peters 2017 (publikacja główna).

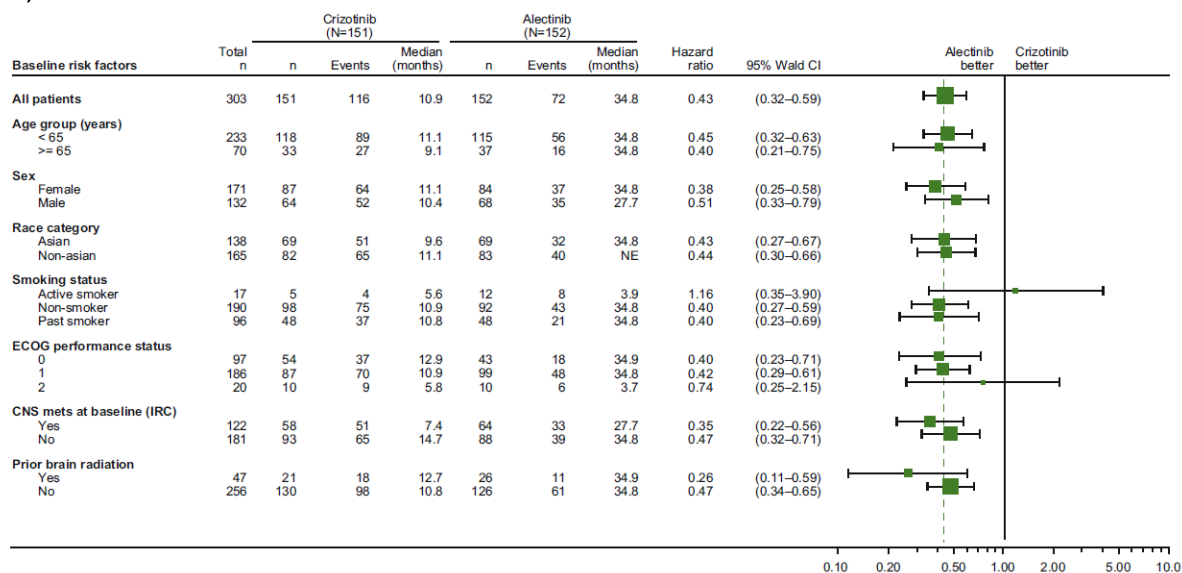
Tabela 85.**Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)**

Podgrupa		ALC vs CRZ HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		0,43 [0,32; 0,59]	x
Wiek	<65 lat	0,45 [0,32; 0,63]	0,803
	≥65 lat	0,40 [0,21; 0,75]	
Płeć	Kobiety	0,38 [0,25; 0,58]	0,459
	Mężczyźni	0,51 [0,33; 0,79]	
Rasa	Azjatycka	0,43 [0,27; 0,67]	0,952
	Nieazjatycka	0,44 [0,30; 0,66]	
Palenie tytoniu	Obecnie	1,16 [0,35; 3,90]	0,863
	Nigdy	0,40 [0,27; 0,59]	
	W przeszłości	0,40 [0,23; 0,69]	
Stan sprawności wg ECOG	0	0,40 [0,23; 0,71]	0,899
	1	0,42 [0,29; 0,61]	
	2	0,74 [0,25; 2,15]	
Przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline)	TAK	0,35 [0,22; 0,56]	0,461
	NIE	0,47 [0,32; 0,71]	

Podgrupa	TAK	ALC vs CRZ HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Przebyta radioterapia	TAK	0,26 [0,11; 0,59]	0,274
	NIE	0,47 [0,34; 0,65]	

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8.
Dane z publikacji Camidge 2019b.

Rysunek 4.
Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)



Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8. Źródło: Camidge 2019b.

C.2.2. Przeżycie całkowite

Tabela 86.
Przeżycie całkowite (OS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
18,6 vs 17,6	152	NR [NR; NR]	151	NR [NR; NR]	0,76 [0,48; 1,20]	0,24
27,8 vs 22,8 ^a	152	NR [NR; NR]	151	NR [NR; NR]	0,76 [0,50; 1,15]	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*). Autorzy badania zaznaczają, że dostępne dane są niedojrzałe; w momencie drugiego cut-off odnotowano 43/152 (28%) i 48/151 (32%) zgonów.

a) Dane z publikacji Camidge 2019b.

Tabela 87.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

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

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

C.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 88.
Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6						
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	126/152 (83%)	114/151 (75%)	1,10 [0,98; 1,23]	0,07 [-0,02; 0,17]		
Całkowita odpowiedź (CR)	6/152 (4%)	2/151 (1%)	2,98 [0,61; 14,53]	0,03 [-0,01; 0,06]		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	120/152 (79%)	112/151 (74%)	1,06 [0,94; 1,21]	0,05 [-0,05; 0,14]		
Stabilna choroba (SDi) ^a	9/152 (6%)	24/151 (16%)	0,37 [0,18; 0,77]	NNH = 10 [5; 32]		
Progresja choroby lub zgon	62/152 (41%)	102/151 (68%)	0,60 [0,48; 0,75]	NNT = 4 [3; 7]		
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8^b						
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	126/152 (83%)	114/151 (75%)	1,10 [0,98; 1,23]	0,07 [-0,02; 0,17]		
Całkowita odpowiedź (CR)	7/152 (5%)	3/151 (2%)	2,32 [0,61; 8,80]	0,03 [-0,01; 0,07]		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	119/152 (78%)	111/151 (74%)	1,07 [0,94; 1,21]	0,05 [-0,05; 0,14]		
Stabilna choroba (SDi) ^a	9/152 (6%)	24/151 (16%)	0,37 [0,18; 0,77]	NNH = 10 [5; 32]		
Progresja choroby (PD)	8/152 (5%)	10/151 (7%)	0,79 [0,32; 1,96]	-0,01 [-0,07; 0,04]		
Nieznana odpowiedź ^c	9/152 (6%)	3/151 (2%)	2,98 [0,82; 10,80]	0,04 [-0,004; 0,08]		

a) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

b) Dane z publikacji Camidge 2019b.

c) Obejmuje pacjentów brakujących lub niepoddanych ocenie (ang. *missing or unevaluable*).

Tabela 89.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
18,6 vs 17,6	126	NR [NR; NR]	114	11,1 mies. [7,9; 13,0]	0,36 [0,24; 0,53]^a	<0,0001
27,8 vs 22,8^b	126	33,1 mies. [31,3; NR]	114	11,1 mies. [7,5; 13,0]	0,33 [0,23; 0,48]^c	bd

* Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

a) Dane z raportu EMA.

b) Dane z publikacji Camidge 2019b, chyba że zaznaczono inaczej.

c) Dane z publikacji Thomas 2019.

Tabela 90.

Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	27,8 vs 22,8 ^a	74/88 (84%)	76/93 (82%)	1,03 [0,90; 1,17]	0,02 [-0,09; 0,13]		
Całkowita odpowiedź (CR)	27,8 vs 22,8 ^b	4/88 (5%)	3/93 (3%)	1,41 [0,32; 6,12]	0,01 [-0,04; 0,07]		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	27,8 vs 22,8 ^c	70/88 (80%)	73/93 (78%)	1,01 [0,87; 1,18]	0,01 [-0,11; 0,13]		
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	18,6 vs 17,6	17/21 (81%)	11/22 (50%)	1,62 [1,02; 2,58]	NNT = 4 [2; 25]		
Całkowita odpowiedź (CR)	18,6 vs 17,6	8/21 (38%)	1/22 (5%)	8,38 [1,14; 61,37]	NNT = 3 [2; 10]		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	18,6 vs 17,6 ^d	9/21 (43%)	10/22 (45%)	0,94 [0,48; 1,85]	-0,03 [-0,32; 0,27]		
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	18,6 vs 17,6	38/64 (59%)	15/58 (26%)	2,30 [1,42; 3,71]	NNT = 3 [2; 6]		
	27,8 vs 22,8 ^a	52/64 (81%)	38/58 (66%)	1,24 [0,99; 1,55]	NNT = 7 [4; 485]		
Całkowita odpowiedź (CR)	18,6 vs 17,6	29/64 (45%) ^e	5/58 (9%) ^f	5,26 [2,18; 12,67]	NNT = 3 [2; 5]		
	27,8 vs 22,8 ^b	3/64 (5%)	0/58 (0%)	6,35 [0,34; 120,45]	0,05 [-0,01; 0,11]		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	18,6 vs 17,6 ^d	9/64 (14%)	10/58 (17%)	0,82 [0,36; 1,87]	-0,03 [-0,16; 0,10]		
	27,8 vs 22,8 ^c	49/64 (77%)	38/58 (66%)	1,17 [0,93; 1,47]	0,11 [-0,05; 0,27]		

Dane dla IA1 (18,6 vs 17,6) wg oceny niezależnej komisji, dane dla IA2 (27,8 vs 22,8) wg oceny badacza.

a) Obliczenia własne na podstawie dostępnych danych dla CR i PR.

b) Dane z publikacji Camidge 2018c.

c) Dane z publikacji Camidge 2019b.

d) Obliczenia własne na podstawie dostępnych danych dla ORR i CR.

Tabela 91.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania						
18,6 vs 17,6	17	17,3 mies. [14,8; NE]	11	5,5 mies. [2,1; 17,3]	0,42 [0,15; 1,24] ^a	0,1084 ^a
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania						
18,6 vs 17,6	38	NE [17,3; NE]	15	3,7 mies. [3,2; 6,8]	0,23 [0,10; 0,53]^a	0,0002 ^a

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

* Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane z raportu EMA.

C.2.4. Ekspozycja na leczenie

Tabela 92.
Ekspozycja na leczenie dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
18,6 vs 17,6	152	17,9 mies. (0–29)	151	10,7 mies. (0–27)
27,8 vs 22,8 ^a	152	27,0 mies. (0–39)	151	10,8 mies. (0–37)

a) Dane z publikacji Camidge 2019b.

Tabela 93.
Pacjenci biorący udział w badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Kontynuowanie terapii	ALC	CRZ
	n/N (%)	n/N (%)
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6 (cut-off: 9 lutego 2017 roku)		
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/152 (0%)	0/151 (0%)
Pacjenci utraceni z badania w momencie cut-off	53/152 (35%)	69/151 (46%)
Pacjenci pozostający w badaniu w momencie cut-off	99/152 (65%)	82/151 (54%)
Pacjenci kontynuujący terapię w momencie cut-off	84/152 (55%)	46/151 (30%)
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8 (cut-off: 1 grudnia 2017 roku)^a		
Pacjenci utraceni z badania w momencie cut-off	66/152 (43%)	84/151 (56%)
Pacjenci pozostający w badaniu w momencie cut-off	86/152 (57%)	67/151 (44%)

a) Dane z publikacji Camidge 2019b.

C.2.5. Zaprzeszczenie terapii

Tabela 94.
Zaprzeszczenie terapii dla porównania między ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Przyczyna zaprzestania terapii	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6				
Ogółem	68/152 (45%)	105/151 (70%)	0,64 [0,52; 0,79]	NNT = 5 [3; 8]
Progresja choroby	41/152 (27%)	60/151 (40%)	0,68 [0,49; 0,94]	NNT = 8 [5; 45]
AE	17/152 (11%)	19/151 (13%)	0,89 [0,48; 1,64]	-0,01 [-0,09; 0,06]
Zgon	2/152 (1%)	6/151 (4%)	0,33 [0,07; 1,61]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Objawowe pogorszenie stanu zdrowia	2/152 (1%)	5/151 (3%)	0,40 [0,08; 2,02]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Wycofanie zgody przez pacjenta	3/152 (2%)	11/151 (7%)	0,27 [0,08; 0,95]	NNT = 19 [10; 164]
Wycofanie przez lekarza	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Inna przyczyna	3/152 (2%)	2/151 (1%)	1,49 [0,25; 8,79]	0,01 [-0,02; 0,04]

Przyczyna zaprzestania terapii	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8^a				
Ogółem	80/152 (53%)	123/151 (81%)	0,65 [0,55; 0,77]	NNT = 4 [3; 6]
Progresja choroby	46/152 (30%)	74/151 (49%)	0,62 [0,46; 0,83]	NNT = 6 [4; 13]
AE	20/152 (13%)	20/151 (13%)	0,99 [0,56; 1,77]	-0,001 [-0,08; 0,08]
Zgon	3/152 (2%)	6/151 (4%)	0,50 [0,13; 1,95]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Objawowe pogorszenie stanu zdrowia	3/152 (2%)	5/151 (3%)	0,60 [0,15; 2,45]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Wycofanie zgody przez pacjenta	5/152 (3%)	12/151 (8%)	0,41 [0,15; 1,15]	-0,05 [-0,10; 0,01]
Wycofanie przez lekarza	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Inna przyczyna	3/152 (2%)	4/151 (3%)	0,75 [0,17; 3,27]	-0,01 [-0,04; 0,03]

a) Dane z publikacji Camidge 2019b.

C.2.6. Zdarzenia niepożądane

Tabela 95.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6				
AE ogółem	147/152 (97%)	146/151 (97%)	1,00 [0,96; 1,04]	0,0002 [-0,04; 0,04]
AE 3–5. stopnia	63/152 (41%)	76/151 (50%)	0,82 [0,64; 1,05]	-0,09 [-0,20; 0,02]
SAE ogółem	43/152 (28%)	44/151 (29%)	0,97 [0,68; 1,38]	-0,01 [-0,11; 0,09]
AE prowadzące do zgonu	5/152 (3%)	7/151 (5%)	0,71 [0,23; 2,19]	-0,01 [-0,06; 0,03]
Zgon uznany za związany z leczeniem ^a	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	17/152 (11%)	19/151 (13%)	0,89 [0,48; 1,64]	-0,01 [-0,09; 0,06]
AE prowadzące do redukcji dawki leku	24/152 (16%)	31/151 (21%)	0,77 [0,47; 1,25]	-0,05 [-0,13; 0,04]
AE prowadzące do przerwania terapii	29/152 (19%)	38/151 (25%)	0,76 [0,49; 1,16]	-0,06 [-0,15; 0,03]
Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8^b				
AE ogółem	147/152 (97%)	147/151 (97%)	0,99 [0,96; 1,03]	-0,01 [-0,04; 0,03]
AE 3–5. stopnia	68/152 (45%)	77/151 (51%)	0,88 [0,69; 1,11]	-0,06 [-0,17; 0,05]
SAE ogółem	46/152 (30%)	46/151 (30%)	0,99 [0,71; 1,40]	-0,002 [-0,11; 0,10]
AE prowadzące do zgonu	6/152 (4%)	7/151 (5%)	0,85 [0,29; 2,47]	-0,01 [-0,05; 0,04]
Zgon uznany za związany z leczeniem ^c	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	20/152 (13%)	20/151 (13%)	0,99 [0,56; 1,77]	-0,001 [-0,08; 0,08]
AE prowadzące do redukcji dawki leku	25/152 (16%)	31/151 (21%)	0,80 [0,50; 1,29]	-0,04 [-0,13; 0,05]
AE prowadzące do przerwania terapii	34/152 (22%)	38/151 (25%)	0,89 [0,59; 1,33]	-0,03 [-0,12; 0,07]

a) Ocena badacza.

b) Dane z publikacji Camidge 2019b, chyba że zaznaczono inaczej.

c) Dane z publikacji Thomas 2019.

Tabela 96.

Zdarzenia niepożądane, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Nudności	21/152 (14%)	72/151 (48%)	0,29 [0,19; 0,45]	NNT = 3 [3; 5]	1/152 (1%)	5/151 (3%)	0,20 [0,02; 1,68]	-0,03 [-0,06; 0,005]
Biegunka	18/152 (12%)	68/151 (45%)	0,26 [0,16; 0,42]	NNT = 4 [3; 5]	0/152 (0%)	3/151 (2%)	0,14 [0,01; 2,72]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Wymioty	11/152 (7%)	58/151 (38%)	0,19 [0,10; 0,34]	NNT = 4 [3; 5]	0/152 (0%)	5/151 (3%)	0,09 [0,01; 1,62]	NNT = 31 [16; 482]
Zwiększenie stężenia ALT	23/152 (15%)	45/151 (30%)	0,51 [0,32; 0,80]	NNT = 7 [5; 19]	7/152 (5%)	22/151 (15%)	0,32 [0,14; 0,72]	NNT = 11 [7; 30]
Zwiększenie stężenia AST	21/152 (14%)	37/151 (25%)	0,56 [0,35; 0,92]	NNT = 10 [6; 53]	8/152 (5%)	16/151 (11%)	0,50 [0,22; 1,13]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	23/152 (15%)	2/151 (1%)	11,42 [2,74; 47,61]	NNH = 7 [5; 12]	3/152 (2%)	0/151 (0%)	6,95 [0,36; 133,49]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zwiększenie masy ciała	15/152 (10%)	0/151 (0%)	30,80 [1,86; 510,11]	NNH = 10 [6; 19]	1/152 (1%)	0/151 (0%)	2,98 [0,12; 72,59]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zwiększenie stężenia γ -glutamylotranzszferazy	1/152 (1%)	10/151 (7%)	0,10 [0,01; 0,77]	NNT = 17 [10; 56]	1/152 (1%)	2/151 (1%)	0,50 [0,05; 5,42]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Obrzęk obwodowy	26/152 (17%)	42/151 (28%)	0,61 [0,40; 0,95]	NNT = 10 [5; 73]	0/152 (0%)	1/151 (1%)	0,33 [0,01; 8,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Nieukładowe zawroty głowy	12/152 (8%)	21/151 (14%)	0,57 [0,29; 1,11]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Dysgeusja ^a	4/152 (3%)	29/151 (19%)	0,14 [0,05; 0,38]	NNT = 7 [5; 11]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Zaburzenia widzenia	2/152 (1%)	18/151 (12%)	0,11 [0,03; 0,47]	NNT = 10 [7; 20]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Nieostre widzenie	3/152 (2%)	11/151 (7%)	0,27 [0,08; 0,95]	NNT = 19 [10; 164]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Fotopsja	0/152 (0%)	9/151 (6%)	0,05 [0,003; 0,89]	NNT = 17 [11; 50]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Ból mięśni	24/152 (16%)	3/151 (2%)	7,95 [2,44; 25,84]	NNH = 7 [5; 13]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Ból mięśniowo-szkieletowy	11/152 (7%)	3/151 (2%)	3,64 [1,04; 12,80]	NNH = 19 [10; 175]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Niedokrwistość	30/152 (20%)	7/151 (5%)	4,26 [1,93; 9,39]	NNH = 6 [4; 12]	7/152 (5%)	1/151 (1%)	6,95 [0,87; 55,84]	NNH = 25 [13; 271]
Łysienie	1/152 (1%)	11/151 (7%)	0,09 [0,01; 0,69]	NNT = 16 [10; 44]	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND
Reakcja fotoalergiczna	8/152 (5%)	0/151 (0%)	16,89 [0,98; 290,03]	NNH = 19 [11; 65]	1/152 (1%)	0/151 (0%)	2,98 [0,12; 72,59]	0,01 [-0,01; 0,02]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

a) Dysgeusja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczalego lub metalicznego posmaku.

Tabela 97.

Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)*

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

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

*W zestawieniu pominięto AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ, które zostały uwzględnione w tabeli powyżej.

Tabela 98.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3–5. raportowane u $>2\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)*

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

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6.

*W zestawieniu pominięto AE stopnia 3–5. raportowane u $>2\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ, które zostały uwzględnione w tabeli powyżej.

Tabela 99.

Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	115/152 (76%)	135/151 (89%)	0,85 [0,76; 0,94]	NNT = 8 [5; 19]
Niedokrwistość	34/152 (23%)	11/151 (7%)	3,07 [1,62; 5,83]	NNH = 6 [4; 13]

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	29/152 (19%)	2/151 (1%)	14,40 [3,50; 59,30]	NNH = 5 [4; 8]
Obrzęk obwodowy	28/152 (18%)	48/151 (32%)	0,58 [0,39; 0,87]	NNT = 8 [5; 27]
Zwiększenie stężenia ALT	26/152 (17%)	50/151 (33%)	0,52 [0,34; 0,78]	NNT = 7 [4; 16]
Zwiększenie stężenia AST	24/152 (16%)	40/151 (26%)	0,60 [0,38; 0,94]	NNT = 10 [6; 64]
Ból mięśni	25/152 (16%)	3/151 (2%)	8,28 [2,55; 26,84]	NNH = 6 [4; 12]
Nudności	24/152 (16%)	75/151 (50%)	0,32 [0,21; 0,47]	NNT = 3 [3; 5]
Biegunka	20/152 (13%)	70/151 (46%)	0,28 [0,18; 0,44]	NNT = 4 [3; 5]
Bezsenna	18/152 (12%)	9/151 (6%)	1,99 [0,92; 4,28]	0,06 [-0,005; 0,12]
Wymioty	14/152 (9%)	62/151 (41%)	0,22 [0,13; 0,38]	NNT = 4 [3; 5]
Zwiększenie masy ciała	14/152 (9%)	0/151 (0%)	28,81 [1,73; 478,66]	NNH = 10 [7; 22]
Nieukładowe zawroty głowy	13/152 (9%)	23/151 (15%)	0,56 [0,30; 1,07]	-0,07 [-0,14; 0,01]
Ból mięśniowo-szkieletowy	12/152 (8%)	4/151 (3%)	2,98 [0,98; 9,03]	NNH = 19 [9; 396]
Reakcja fotoalergiczna	9/152 (6%)	0/151 (0%)	18,88 [1,11; 321,44]	NNH = 16 [10; 50]
Neutropenia	4/152 (3%)	12/151 (8%)	0,33 [0,11; 1,004]	NNT = 19 [10; 326]
Dysgeusja ^a	5/152 (3%)	30/151 (20%)	0,17 [0,07; 0,42]	NNT = 7 [5; 11]
Niestrawność	5/152 (3%)	14/151 (9%)	0,35 [0,13; 0,96]	NNT = 17 [9; 180]
Zaburzenia widzenia	3/152 (2%)	18/151 (12%)	0,17 [0,05; 0,55]	NNT = 11 [7; 24]
Nieostre widzenie	3/152 (2%)	11/151 (7%)	0,27 [0,08; 0,95]	NNT = 19 [10; 164]
Łysienie	1/152 (1%)	12/151 (8%)	0,08 [0,01; 0,63]	NNT = 14 [9; 36]
Zwiększenie stężenia γ -glutamylotransferazy	1/152 (1%)	11/151 (7%)	0,09 [0,01; 0,69]	NNT = 16 [10; 44]
Fotopsja	0/152 (0%)	10/151 (7%)	0,05 [0,003; 0,80]	NNT = 16 [10; 41]
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie	0/152 (0%)	8/151 (5%)	0,06 [0,003; 1,004]	NNT = 19 [12; 66]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8.

Dane z publikacji Camidge 2019b.

a) Dysgeusja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, żelczatego lub metalicznego posmaku.

Tabela 100.

Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)*

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]
Zaparcia	54/152 (36%)	51/151 (34%)	1,05 [0,77; 1,43]	0,02 [-0,09; 0,12]
Zmęczenie	31/152 (20%)	25/151 (17%)	1,23 [0,77; 1,98]	0,04 [-0,05; 0,13]
Ból głowy	11/152 (7%)	16/151 (11%)	0,68 [0,33; 1,42]	-0,03 [-0,10; 0,03]
Ból stawów	18/152 (12%)	13/151 (9%)	1,38 [0,70; 2,71]	0,03 [-0,04; 0,10]

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ból pleców	16/152 (11%)	10/151 (7%)	1,59 [0,75; 3,39]	0,04 [-0,02; 0,10]
Wysypka	20/152 (13%)	14/151 (9%)	1,42 [0,74; 2,70]	0,04 [-0,03; 0,11]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	17/152 (11%)	14/151 (9%)	1,21 [0,62; 2,36]	0,02 [-0,05; 0,09]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8.

Dane z publikacji Camidge 2019b.

*W zestawieniu pominięto AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ, które zostały uwzględnione w tabeli powyżej.

Tabela 101.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3–5. raportowane u ≥ 2 pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA2)

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	68/152 (45%)	77/151 (51%)	0,88 [0,69; 1,11]	-0,06 [-0,17; 0,05]
Zwiększenie stężenia ALT	7/152 (5%)	24/151 (16%)	0,29 [0,13; 0,65]	NNT = 9 [6; 22]
Zwiększenie stężenia AST	8/152 (5%)	16/151 (11%)	0,50 [0,22; 1,13]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	5/152 (3%)	2/151 (1%)	2,48 [0,49; 12,60]	0,02 [-0,01; 0,05]
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie	0/152 (0%)	5/151 (3%)	0,09 [0,01; 1,62]	NNT = 31 [16; 482]
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	3/152 (2%)	0/151 (0%)	6,95 [0,36; 133,49]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	2/152 (1%)	1/151 (1%)	1,99 [0,18; 21,68]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zwiększenie stężenia γ-glutamylotransferazy	1/152 (1%)	2/151 (1%)	0,50 [0,05; 5,42]	0,01 [-0,03; 0,02]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Niedokrwistość	8/152 (5%)	1/151 (1%)	7,95 [1,01; 62,77]	NNH = 21 [11; 121]
Neutropenia	0/152 (0%)	6/151 (4%)	0,08 [0,004; 1,34]	NNT = 26 [16; 482]
Zatorowość płucna	2/152 (1%)	5/151 (3%)	0,40 [0,08; 2,02]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Wysięk opłucnowy	2/152 (1%)	2/151 (1%)	0,99 [0,14; 6,96]	-0,0001 [-0,03; 0,03]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	4/152 (3%)	3/151 (2%)	1,32 [0,30; 5,82]	0,01 [-0,03; 0,04]
Ogólne zapalenie płuc (pneumonitis)	0/152 (0%)	4/151 (3%)	0,11 [0,01; 2,03]	-0,03 [-0,06; 0,002]
Odma płucna	2/152 (1%)	0/151 (0%)	4,97 [0,24; 102,61]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zakażenie dróg moczowych	4/152 (3%)	1/151 (1%)	3,97 [0,45; 35,14]	0,02 [-0,01; 0,05]
Hiponatremia	3/152 (2%)	33/151 (2%)	0,99 [0,20; 4,84]	-0,0001 [-0,03; 0,03]
Hipokaliemia	2/152 (1%)	1 /151 (1%)	1,99 [0,18; 21,68]	0,01 [-0,02; 0,03]
Hipoalbuminemia	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Infekcja płuc	3/152 (2%)	0/151 (0%)	6,95 [0,36; 133,49]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zapalenie oskrzeli	2/152 (1%)	0/151 (0%)	4,97 [0,24; 102,61]	0,01 [-0,01; 0,04]
Nudności	1/152 (1%)	5/151 (3%)	0,20 [0,02; 1,68]	-0,03 [-0,06; 0,005]

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Wymioty	0/152 (0%)	5/151 (3%)	0,09 [0,01; 1,62]	NNT = 31 [16; 482]
Biegunka	1/152 (0.7)	3/151 (2%)	0,33 [0,03; 3,15]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Ostra niewydolność nerek	4/152 (3%)	0/151 (0%)	8,94 [0,49; 164,64]	0,03 [-0,002; 0,05]
Stan splełtania	1/152 (1%)	2/151 (1%)	0,50 [0,05; 5,42]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Wysypka	3/152 (2%)	0/151 (0%)	6,95 [0,36; 133,49]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zgon	2/152 (1%)	0/151 (0%)	4,97 [0,24; 102,61]	0,01 [-0,01; 0,04]
Gorączka	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Hiperbilirubinemia	2/152 (1%)	0/151 (0%)	4,97 [0,24; 102,61]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zakrzepica żył głębokich	0/152 (0%)	2/151 (1%)	0,20 [0,01; 4,10]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Ból stawów	1/152 (1%)	2/151 (1%)	0,50 [0,05; 5,42]	-0,01 [-0,03; 0,02]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa
 Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 27,8 vs CRZ 22,8.
 Dane z publikacji Camidge 2019b.

C.2.7. Jakość życia

Ze względu na brak możliwości porównania wyników z danymi z badania ALTA-1L nie odczytywano danych z wykresów z badania ALEX dla:

- średniej zmiany wyników względem wartości początkowej (*baseline*) w odniesieniu do komponentów skali oceny objawowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (parametr: zmęczenie, ból) oraz EORTC QLQ-LC13 (parametry: ból w klatce piersiowej, ból w innych częściach ciała, kaszel, duszność),
- odsetków pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (o ≥ 10 pkt względem *baseline*) w odniesieniu do komponentów skali oceny objawowej kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 (parametry: zmęczenie, ból w klatce piersiowej, kaszel, ból w innych częściach ciała),
- odsetków pacjentów z klinicznie istotnym pogorszeniem jakości życia (o ≥ 10 pkt względem *baseline*) w odniesieniu do komponentów skali oceny czynnościowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena stanu zdrowia oraz funkcjonowanie poznawcze) dla populacji ogółem oraz pacjentów z obecnymi przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania, a także komponentów skali oceny objawowej kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 (parametry: nudności/wymioty, biegunka, neuropatia obwodowa, zaparcia, utrata apetytu, zaburzenia połykania, afty w ustach) dla populacji ogółem.

C.2.7.1 Zmiana jakości życia

Tabela 102.

Średnia zmiana wyników względem wartości początkowej w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Czas pomiaru	Średnia zmiana wartości (SE) względem <i>baseline</i> ^a		Różnica ALC vs CRZ ^b MD [95%]
	ALC, n = 100	CRZ, n = 97	
116 tyg.	6,29 (15,99)	-3,78 (11,66)	10,07 [-28,72; 48,86]

MD – średnia różnic (ang. *mean difference*); SE – błąd standardowy średniej (ang. *standard error*). Dane z raportu EUnetHTA 2018.

a) Wartości (średnie oraz SE) odczytane z wykresów dla ostatniego pomiaru, w którym podano wyniki zarówno dla grupy ALC jak i CRZ. Wartość *baseline* to 0. Zmiana względem *baseline* wynosząca ≥ 10 uznawana była za klinicznie istotną. Wartości powyżej 0 oznaczają poprawę. Im wyższy wynik dodatni tym większa poprawa.

b) Obliczenia własne.

C.2.7.2 Czas do pogorszenia objawów

Tabela 103.

Czas do pogorszenia stanu zdrowia^a w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (IA1)

Parametr	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)						
Globalna ocena stanu zdrowia	152	bd [bd]	151	bd [bd]	0,72 [0,38; 1,39]	0,3264 ^b
Funkcjonowanie poznawcze	152	NR [bd] ^b	151	20 mies. [bd] ^b	0,85 [0,55; 1,33]	0,4902 ^b
EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)						
Zmęczenie	152	bd [bd]	151	bd [bd]	0,74 [0,46; 1,19]	bd
EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawowej)						
Kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej	152	bd [bd]	151	bd [bd]	1,10 [0,72; 1,68]	0,6435
Duszność	152	bd [bd]	151	bd [bd]	1,76 [1,05; 2,92]	0,0285
Kaszel	152	bd [bd]	151	bd [bd]	0,88 [0,44; 1,74]	0,7042
Ból w klatce piersiowej	152	bd [bd]	151	bd [bd]	0,51 [0,24; 1,10]	0,0796
Ból ramion/barków	152	bd [bd]	151	bd [bd]	1,43 [0,79; 2,61]	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*) Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 18,6 vs CRZ 17,6. Dane z publikacji Perol 2019, chyba że zaznaczono inaczej. *Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Czas do pogorszenia definiowany jako czas od momentu randomizacji do momentu uzyskania klinicznie istotnego pogorszenia tj. pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*, utrzymywanego przez co najmniej 2 kolejne oceny lub pogorszenia o ≥ 10 pkt względem *baseline*, a następnie zgonu pacjenta w ciągu 5 tyg. od tej oceny.

b) Dane z raportu EUnetHTA 2018.

C.3. Badanie ALESIA

C.3.1. Progresa choroby

Tabela 104.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Ocena badacza						
16,2 vs 15,0	125	NE [20,3 mies.; NE]	62	11,1 mies. [9,1; 13,0]	0,22 [0,13; 0,38]	<0,0001
Ocena niezależnej komisji						
16,2 vs 15,0	125	NE [16,7 mies.; NE]	62	10,7 mies. [7,4 mies.; NE]	0,37 [0,22; 0,61]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.
NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

Tabela 105.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania^a						
16,2 vs 15,0	81	20,3 mies. [bd]	39	12,7 mies. [bd]	0,34 [0,18; 0,65]	bd
Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania^a						
16,2 vs 15,0	44	NE [bd]	23	9,2 mies. [bd]	0,11 [0,05; 0,28]	bd

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

a) Obecność przerzutów wg oceny niezależnej komisji.

Tabela 106.

Czas do progresji choroby (TTP) w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p*
16,2 vs 15,0	TTP w OUN	125	bd	62	bd	0,14 [0,06; 0,30]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 107.

Estymowane odsetki pacjentów z progresją w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Czas od randomizacji	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	125	4% [2; 9]	62	17% [9; 27]
12 mies.	125	7% [4; 13]	62	36% [24; 48]

Czas od randomizacji	ALC		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
18 mies.	125	14% [6; 25]	62	38% [25; 50]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

C.3.1.1 Analiza w warstwach

Tabela 108.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Podgrupa	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	NE [20,3 mies.; NE]	11,1 mies. [9,1; 13,0]	0,24 [0,14; 0,40]	x
Wiek	<65 lat	NE [bd]	0,24 [0,14; 0,42]	0,947
	≥65 lat	NE [bd]	0,21 [0,04; 1,08]	
Płeć	Kobiety	20,3 mies. [bd]	0,35 [0,16; 0,78]	0,445
	Mężczyźni	NE [bd]	0,17 [0,09; 0,34]	
Palenie tytoniu	Obecnie	NE [bd]	<0,01 [0,00; NE]	0,415 ^b
	Nigdy	NE [bd]	0,30 [0,16; 0,55]	
	W przeszłości	NE [bd]	0,15 [0,06; 0,41]	
Stan sprawności wg ECOG	0	NE [bd]	0,40 [0,10; 1,62]	0,750 ^c
	1	NE [bd]	0,20 [0,11; 0,36]	
	2	11,0 mies. [bd]	<0,01 [0,00; NE]	
Przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (baseline) ^a	TAK	NE [bd]	0,11 [0,05; 0,28]	0,202
	NIE	20,3 mies. [bd]	0,34 [0,18; 0,65]	
Przebyta radioterapia	TAK	NE [bd]	0,13 [0,02; 0,70]	0,694
	NIE	NE [bd]	0,25 [0,14; 0,43]	

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

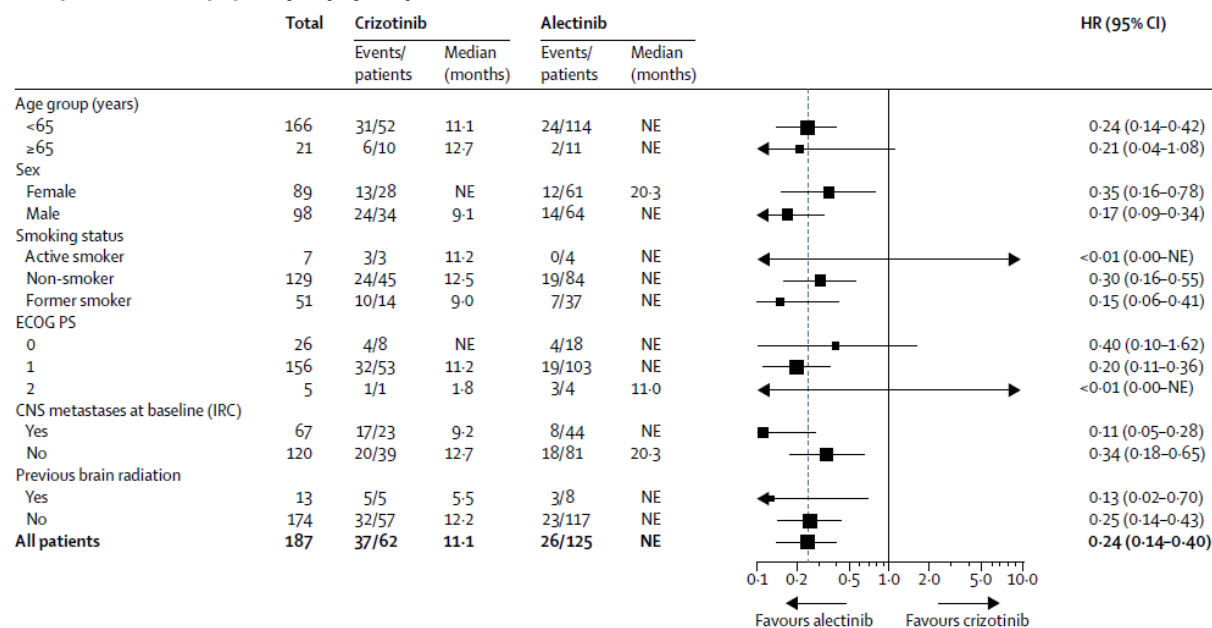
a) Obecność przerzutów wg oceny niezależnej komisji.

b) Wartość p dla interakcji obliczono dla podgrup: palenie tytoniu – nigdy vs w przeszłości.

c) Wartość p dla interakcji obliczono dla podgrup: stan sprawności wg ECOG – 0 vs 1.

Rysunek 5.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej



Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0. Źródło: Zhou 2019

C.3.2. Przeżycie całkowite

Tabela 109.

Przeżycie całkowite (OS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
16,2 vs 15,0	125	NE [bd]	62	NE [19,8; NE]	0,28 [0,12; 0,68]	0,0027

Autorzy badania zaznaczają, że dostępne dane są niedojrzałe i konieczny jest dłuższy okres obserwacji; w momencie cut-off odnotowano 8/125 (6%) i 13/62 (21%) zgonów w grupach ALC i CRZ.

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

C.3.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 110.

Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	114/125 (91%) ^a	48/62 (77%) ^a	1,18 [1,02; 1,36]	NNT = 8 [4; 45]
Całkowita odpowiedź (CR)	5/125 (4%)	3/62 (5%)	0,83 [0,20; 3,35]	-0,01 [-0,07; 0,06]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	109/125 (87%)	45/62 (73%)	1,20 [1,02; 1,42]	NNT = 7 [4; 49]
Stabilna choroba (SD)^b	7/125 (6%)	8/62 (13%)	0,43 [0,16; 1,14]	-0,07 [-0,17; 0,02]
Progresja choroby	2/125 (2%)	4/62 (7%)	0,25 [0,05; 1,32]	-0,05 [-0,11; 0,02]
Brak danych lub odpowiedź nieoceniana	2/125 (2%)	2/62 (3%)	0,50 [0,07; 3,44]	-0,02 [-0,07; 0,03]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

- a) Wartość p raportowana przez autorów badania: 0,0095 (test stratyfikowany); 0,0093 (test bez stratyfikacji). Różnica w odpowiedzi: 14% (95% CI 2; 25).
b) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

Tabela 111.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
16,2 vs 15,0	114 ^a	NE [18,4 mies.; NE]	48 ^a	9,3 mies. [7,4; NE]	0,22 [0,12; 0,40]	<0,0001

* Wartość p raportowana przez autorów badania.

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

a) Dotyczy wyłącznie pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR, CR + PR).

Tabela 112.
Odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania

Punkt końcowy	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania						
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	16/17 (94%) ^a	2/7 (29%) ^a	3,29 [1,01; 10,69]	NNT = 2 [1; 4]		
Całkowita odpowiedź (CR)	6/17 (35%)	0/7 (0%)	5,78 [0,37; 90,67]	NNT = 3 [2; 14]		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) ^b	10/17 (59%)	2/7 (29%)	2,06 [0,60; 7,09]	0,30 [-0,11; 0,71]		
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania						
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	32/44 (73%) ^c	5/23 (22%) ^c	3,35 [1,51; 7,42]	NNT = 2 [2; 4]		
Całkowita odpowiedź (CR)	22/44 (50%)	3/23 (13%)	3,83 [1,28; 11,47]	NNT = 3 [2; 6]		
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) ^b	10/44 (23%)	2/23 (9%)	2,61 [0,62; 10,94]	0,14 [-0,03; 0,31]		

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

RANO – kryteria oceny odpowiedzi w neuroonkologii (ang. *Response Assessment in Neuro-Oncology*)

a) ALC: 95% CI 71; 100. CRZ: 95% CI 4; 71.

b) ORR w oparciu o kryteria RANO wynosił 17/17 (100%) w ramieniu ALC oraz 1/7 (17%) w ramieniu CRZ (dane z publikacji Zhou 2018a).

c) Obliczenia własne na podstawie dostępnych danych dla ORR i CR.

c) ALC: 95% CI 57; 85. CRZ: 95% CI 8; 44.

Tabela 113.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania						
16,2 vs 15,0	16 ^a	NE [bd]	2 ^a	NE [bd]	0,16 [0,01; 1,85] ^b	0,0961 ^b
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN w momencie rekrutacji do badania						
16,2 vs 15,0	32 ^a	NE [bd]	5 ^a	3,7mies. [bd]	0,04 [<0,01; 0,25] ^b	<0,001 ^b

* Wartość p raportowana przez autorów badania.

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

a) Dotyczy wyłącznie pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR, CR + PR).

b) Dane z publikacji Zhou 2018a.

C.3.4. Ekspozycja na leczenie

Tabela 114.
Pacjenci biorący udział w badaniu ALESIA dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Kontynuowanie terapii	ALC	CRZ
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	0/125 (0%)	0/62 (0%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie	125/125 (100%)	62/62 (100%)
Pacjenci, którzy zaprzestali terapii	30/125 (24%)	38/62 (61%)

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

Tabela 115.
Ekspozycja na leczenie dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
16,2 vs 15,0	125	14,7 mies. (bd)	62	12,6 mies. (bd)

C.3.5. Zaprzestanie terapii

Tabela 116.
Zaprzestanie terapii dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Przyczyna zaprzestania terapii	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	30/125 (24%)	38/62 (61%)	0,39 [0,27; 0,57]	NNT = 3 [2; 5]
Progresja choroby	20/125 (16%)	30/62 (48%)	0,33 [0,21; 0,53]	NNT = 4 [3; 6]
AE	7/125 (6%)	5/62 (8%)	0,69 [0,23; 2,10]	-0,02 [-0,10; 0,05]
Zgon	2/125 (2%)	2/62 (3%)	0,50 [0,07; 3,44]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Wycofanie zgody	1/125 (1%)	1/62 (2%)	0,50 [0,03; 7,80]	-0,01 [-0,04; 0,03]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

C.3.6. Zdarzenia niepożądane

Tabela 117.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE ogółem	124/125 (99%)	62/62 (100%)	1,00 [0,97; 1,03]	-0,01 [-0,04; 0,02]
AE 3–5. stopnia	36/125 (29%)	30/62 (48%)	0,60 [0,41; 0,87]	NNT = 6 [3; 21]
SAE ogółem	19/125 (15%)	16/62 (26%)	0,59 [0,33; 1,06]	-0,11 [-0,23; 0,02]
AE prowadzące do zgonu	2/125 (2%) ^a	3/62 (5%) ^b	0,33 [0,06; 1,93]	-0,03 [-0,09; 0,03]

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zgon uznany za związany z leczeniem	0/125 (0%)	2/62 (3%)	0,10 [0,005; 2,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	9/125 (7%)	6/62 (10%)	0,74 [0,28; 2,00]	-0,02 [-0,11; 0,06]
AE prowadzące do redukcji dawki leku	30/125 (24%)	14/62 (23%)	1,06 [0,61; 1,85]	0,01 [-0,11; 0,14]
AE prowadzące do przerwania terapii	32/125 (26%)	17/62 (27%)	0,93 [0,56; 1,54]	-0,02 [-0,15; 0,12]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

a) Przyczyny zgonów: zawał mózgu i niewydolność oddechowa u 1 pacjenta oraz nieznaną przyczyną zgonu u 1 pacjenta

b) Przyczyny zgonów: śródmiąższowa choroba płuc u 2 pacjentów oraz zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) u 1 pacjenta.

Tabela 118.

Zdarzenia niepożądane (AE) których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Punkt końcowy	Ogółem				3-5. stopnia*			
	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zwiększenie stężenia ALT	52/125 (42%)	35/62 (57%)	0,74 [0,55; 0,996]	-0,15 [-0,30; 0,002]	2/125 (2%)	4/62 (7%)	0,25 [0,05; 1,32]	-0,05 [-0,11; 0,02]
Zaparcia	45/125 (36%)	31/62 (50%)	0,72 [0,51; 1,01]	-0,14 [-0,29; 0,01]	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	55/125 (44%)	18/62 (29%)	1,52 [0,98; 2,35]	NNH = 6 [3; 141]	6/125 (5%)	2/62 (3%)	1,49 [0,31; 7,16]	0,02 [-0,04; 0,07]
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	61/125 (49%)	2/62 (3%)	15,13 [3,82; 59,84]	NNH = 2 [1; 2]	1/125 (<1%)	0/62 (0%)	1,50 [0,06; 36,30]	0,01 [-0,02; 0,04]
Anemia	39/125 (31%)	14/62 (23%)	1,38 [0,81; 2,35]	0,09 [-0,05; 0,22]	bd	bd	ND	ND
Bradykardia zatokowa	37/125 (30%)	11/62 (18%)	1,67 [0,92; 3,04]	0,12 [-0,01; 0,24]	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Biegunka	16/125 (13%)	31/62 (50%)	0,26 [0,15; 0,43]	NNT = 3 [2; 5]	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi	33/125 (26%)	8/62 (13%)	2,05 [1,01; 4,16]	NNH = 7 [4; 47]	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zakażenie górnych dróg oddechowych	24/125 (19%)	6/62 (10%)	1,98 [0,86; 4,60]	0,10 [-0,01; 0,20]	bd	bd	ND	ND
Zwiększenie stężenia bilirubiny związanej	33/125 (26%)	2/62 (3%)	8,18 [2,03; 33,00]	NNH = 4 [3; 7]	2/125 (2%)	1/62 (2%)	0,99 [0,09; 10,73]	-0,0001 [-0,04; 0,04]
Nudności	8/125 (6%)	21/62 (34%)	0,19 [0,09; 0,40]	NNT = 4 [3; 7]	1/125 (<1%)	2/62 (3%)	0,25 [0,02; 2,68]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Wymioty	7/125 (6%)	22/62 (36%)	0,16 [0,07; 0,35]	NNT = 4 [3; 6]	0/125 (0%)	2/62 (3%)	0,10 [0,005; 2,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Zmniejszony apetyt	6/125 (5%)	22/62 (36%)	0,14 [0,06; 0,32]	NNT = 4 [3; 6]	0/125 (0%)	3/62 (5%)	0,07 [0,004; 1,36]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Zwiększenie masy ciała	23/125 (18%)	2/62 (3%)	5,70 [1,39; 23,42]	NNH = 6 [4; 14]	4/125 (3%)	1/62 (2%)	1,98 [0,23; 17,38]	0,02 [-0,03; 0,06]
Wysypka	21/125 (17%)	3/62 (5%)	3,47 [1,08; 11,20]	NNH = 8 [4; 28]	1/125 (<1%)	2/62 (3%)	0,25 [0,02; 2,68]	-0,02 [-0,07; 0,02]

Punkt końcowy	Ogółem				3-5. stopnia*			
	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zwiększenie stężenia γ-glutamylotransferazy	5/125 (4%)	17/62 (27%)	0,15 [0,06; 0,38]	NNT = 5 [3; 9]	1/125 (<1%)	0/62 (0%)	1,50 [0,06; 36,30]	0,01 [-0,02; 0,04]
Ból pleców	11/125 (9%)	10/62 (16%)	0,55 [0,25; 1,21]	-0,07 [-0,18; 0,03]	bd	bd	ND	ND
Zmęczenie	11/125 (9%)	10/62 (16%)	0,55 [0,25; 1,21]	-0,07 [-0,18; 0,03]	bd	bd	ND	ND
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	18/125 (14%)	3/62 (5%)	2,98 [0,91; 9,72]	NNH = 10 [5; 70]	bd	bd	ND	ND
Zmniejszenie liczby krwinek białych	6/125 (5%)	15/62 (24%)	0,20 [0,08; 0,49]	NNT = 6 [4; 13]	0/125 (0%)	1/62 (2%)	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Nieukładowe zawroty głowy	7/125 (6%)	13/62 (21%)	0,27 [0,11; 0,64]	NNT = 7 [4; 23]	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	15/125 (12%)	3/62 (5%)	2,48 [0,75; 8,25]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd	bd	ND	ND
Obrzęk obwodowy	8/125 (6%)	10/62 (16%)	0,40 [0,16; 0,96]	-0,10 [-0,20; 0,004]	bd	bd	ND	ND
Ból głowy	7/125 (6%)	10/62 (16%)	0,35 [0,14; 0,87]	NNT = 10 [5; 191]	0/125 (0%)	1/62 (2%)	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	4/125 (3%)	12/62 (19%)	0,17 [0,06; 0,49]	NNT = 7 [4; 18]	0/125 (0%)	7/62 (11%)	0,03 [0,002; 0,57]	NNT = 9 [6; 32]
Zwiększenie stężenia bilirubiny niezwiązanej	14/125 (11%)	0/62 (0%)	14,50 [0,88; 239,15]	NNH = 8 [5; 19]	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND
Hipoalbuminemia	6/125 (5%)	8/62 (13%)	0,37 [0,13; 1,03]	-0,08 [-0,17; 0,01]	bd	bd	ND	ND
Zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi	12/125 (10%)	1/62 (2%)	5,95 [0,79; 44,74]	NNH = 12 [7; 51]	bd	bd	ND	ND
Hiponatremia	4/125 (3%)	9/62 (15%)	0,22 [0,07; 0,69]	NNT = 9 [5; 50]	0/125 (0%)	3/62 (5%)	0,07 [0,004; 1,36]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Ból mięśni	11/125 (9%)	2/62 (3%)	2,73 [0,62; 11,93]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd	bd	ND	ND
Dysgeusja^a	1/125 (<1%)	10/62 (16%)	0,05 [0,01; 0,38]	NNT = 7 [5; 17]	0/125 (0%)	0/125 (0%)	ND	ND
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie	4/125 (3%)	7/62 (11%)	0,28 [0,09; 0,93]	-0,08 [-0,17; 0,004]	bd	bd	ND	ND
Nieostre widzenie	2/125 (2%)	9/62 (15%)	0,11 [0,02; 0,49]	NNT = 8 [5; 26]	0/125 (0%)	0/125 (0%)	ND	ND
Zakażenie płuc	3/125 (2%)	6/62 (10%)	0,25 [0,06; 0,96]	-0,07 [-0,15; 0,01]	bd	bd	ND	ND
Zmniejszenie masy ciała	1/125 (1%)	5/62 (8%)	0,10 [0,01; 0,83]	NNT = 14 [8; 324]	bd	bd	ND	ND
Hipoproteinemia	1/125 (1%)	4/62 (7%)	0,12 [0,01; 1,09]	-0,06 [-0,12; 0,01]	bd	bd	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				3-5. stopnia*			
	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	ALC, n/N (%)	CRZ, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Neutropenia	0/125 (0%)	5/62 (8%)	0,05 [0,003; 0,81]	NNT = 13 [7; 100]	bd	bd	ND	ND
Zmniejszenie stężenia białka całkowitego	0/125 (0%)	4/62 (7%)	0,06 [0,003; 1,02]	-0,06 [-0,13; 0,00002]	bd	bd	ND	ND

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

ALT – aminotransferaza alaninowa.

* Dane dotyczące AE 3-5. stopnia dostępne były dla AE, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ.

a) Dysgeuzja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczalego lub metalicznego posmaku.

Tabela 119.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u ≥ 2 pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Punkt końcowy	ALC	CRZ	ALC vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Bradykardia	0/125 (0%)	2/62 (3%)	0,10 [0,005; 2,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby	0/125 (0%)	2/62 (3%)	0,10 [0,005; 2,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Infekcja płuc	1/125 (1%)	2/62 (3%)	0,25 [0,02; 2,68]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	1/125 (1%)	2/62 (3%)	0,25 [0,02; 2,68]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	3/125 (2%)	1/62 (2%)	1,49 [0,16; 14,01]	0,01 [-0,03; 0,05]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	0/125 (0%)	2/62 (3%)	0,10 [0,005; 2,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Śródmiąższowa choroba płuc	1/125 (1%)	3/62 (5%)	0,17 [0,02; 1,56]	-0,04 [-0,10; 0,02]

Mediana okresu obserwacji [mies.]: ALC 16,2 vs CRZ 15,0.

C.3.7. Jakość życia

Tabela 120.

Czas do pogorszenia objawów raka płuca oraz ogólnej jakości życia dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ w populacji azjatyckiej

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Objawy raka płuca						
16,2 vs 15,0	125	bd	62	bd	0,67 [0,38; 1,18]	bd
Ogólna jakość życia						
16,2 vs 15,0	125	bd	62	bd	0,48 [0,23; 1,04]	bd

Dane z publikacji Zhou 2018a.

Brak informacji o zastosowanym kwestionariuszu oceny jakości życia.

Aneks D. Pozostałe wyniki porównania pośredniego

D.1. Progresa choroby

D.1.1. W zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu

Tabela 121.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu/OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena badacza)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Pacjenci z przerzutami do mózgu/OUN			
24,9 vs 27,8	0,24 [0,12; 0,45]	0,35 [0,22; 0,56]	0,69 [0,31; 1,54]
Pacjenci bez przerzutów do mózgu/OUN			
24,9 vs 27,8	0,57 [0,38; 0,84]	0,47 [0,32; 0,71]	1,21 [0,69; 2,13]

D.1.2. W zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej

Tabela 122.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w grupie pacjentów bez uprzednio stosowanej CHT systemowej

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Ocena niezależnej komisji^a			
11,0 vs 18,6	0,55 [0,34; 0,88]	0,50 [0,36; 0,70]	1,10 [0,62; 1,97]

a) Ocena niezależnej zasłepionej komisji w badaniu ALTA-1L oraz ocena niezależnej komisji (bez zasłepienia) w badaniu ALEX.

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

D.2. Przeżycie całkowite

D.2.1. W zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej

D.3. Odpowiedź na leczenie

D.3.1. W zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu

Tabela 125.

Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX) – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu/OUN w momencie rekrutacji do badania

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]	
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ (IA1, IA2 ocena komisji)	ALC vs CRZ (IA1: ocena komisji, IA2: ocena badacza)	BRG vs ALC
Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs 18,6	2,72 [1,33; 5,59]	1,62 [1,02; 2,58]	1,68 [0,71; 3,97]
Całkowita odpowiedź (CR)	11,0 vs 18,6	5,79 [0,30; 113,26]	8,38 [1,14; 61,37]	0,69 [0,02; 24,75]
Częściowa odpowiedź (PR)	11,0 vs 18,6	2,33 [1,10; 4,94]	0,94 [0,48; 1,85]	2,47 [0,90; 6,79]
Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs 18,6	3,96 [2,04; 7,70]	2,30 [1,42; 3,71]	1,73 [0,76; 3,92]
	24,9 vs 27,8	4,04 [2,07; 7,87]	1,24 [0,99; 1,55]	3,26 [1,61; 6,57]
Całkowita odpowiedź (CR)	11,0 vs 18,6	8,74 [2,13; 35,84]	5,26 [2,18; 12,67]	1,66 [0,32; 8,77]
	24,9 vs 27,8	10,95 [2,72; 44,13]	6,35 [0,34; 120,45]	1,72 [0,07; 44,69]
Częściowa odpowiedź (PR)	11,0 vs 18,6	2,37 [0,99; 5,68]	0,82 [0,36; 1,87]	2,90 [0,87; 9,68]
	24,9 vs 27,8	1,74 [0,69; 4,40]	1,17 [0,93; 1,47]	1,49 [0,57; 3,88]

IA1: Badanie ALTA-1L: odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależną zaslepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1; badanie ALEX: odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.

IA2: Badanie ALTA-1L: odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależną zaślepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1; badanie ALEX: odpowiedź na leczenie wg oceny badacza, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.

D.3.2. W zależności od braku lub przebycia wcześniejszej chemioterapii systemowej

D.4. Zdarzenia niepożądane (wyniki dla pierwszej analizy pośredniej, IA1)

Tabela 127.

Szczegółowe AE niezależnie od stopnia nasilenia^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX; IA1)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Biegunka	0,90 [0,72; 1,13]	0,26 [0,16; 0,42]	3,42 [2,03; 5,76]
Nudności	0,47 [0,34; 0,65]	0,29 [0,19; 0,45]	1,63 [0,95; 2,78]
Zwiększenie stężenia AST	0,92 [0,60; 1,40]	0,56 [0,35; 0,92]	1,63 [0,85; 3,11]
Zwiększenie stężenia ALT	0,60 [0,39; 0,91]	0,51 [0,32; 0,80]	1,17 [0,63; 2,17]
Wymioty	0,47 [0,31; 0,70]	0,19 [0,10; 0,34]	2,48 [1,19; 5,14]
Zmęczenie	0,86 [0,53; 1,41]	1,15 [0,71; 1,87]	0,75 [0,38; 1,49]
Zaparcia	0,35 [0,23; 0,55]	1,05 [0,77; 1,45]	0,34 [0,19; 0,58]
Wysypka	4,70 [1,38; 15,99]	1,21 [0,62; 2,36]	3,90 [0,97; 15,74]
Nieukładowe zawroty głowy	0,62 [0,33; 1,19]	0,57 [0,29; 1,11]	1,10 [0,43; 2,80]
Ból stawów	0,72 [0,33; 1,56]	1,54 [0,74; 3,17]	0,47 [0,16; 1,35]
Obrzęk obwodowy	0,11 [0,05; 0,26]	0,61 [0,40; 0,95]	0,19 [0,07; 0,46]
Dysgeusja ^b	0,23 [0,10; 0,55]	0,14 [0,05; 0,38]	1,70 [0,45; 6,43]
Fotopsja	0,04 [0,005; 0,26]	0,05 [0,003; 0,89]	0,69 [0,02; 21,73]
Zaburzenia widzenia	0,02 [0,001; 0,37]	0,11 [0,03; 0,47]	0,20 [0,01; 4,66]
Ból mięśni	1,34 [0,48; 3,77] ^c	7,95 [2,44; 25,84]	0,17 [0,04; 0,81]
Ból mięśniowo-szkieletowy	0,63 [0,21; 1,88] ^c	3,64 [1,04; 12,80]	0,17 [0,03; 0,91]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa
Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 (ALTA-1L) vs ALC 18,6 (ALEX).

a) W badaniu ALTA-1L przedstawiono AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ, z wyjątkiem bólu mięśni oraz bólu mięśniowo-szkieletowego, które raportowano niezależnie od częstości występowania. W badaniu ALEX przedstawiono AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ.

b) Dysgeusia jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczałego lub metalicznego posmaku.

c) AE raportowane niezależnie od częstości występowania (w badaniu ALTA-1L).

Tabela 128.

Szczegółowe AE ≥ 3 . stopnia^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs ALEX; IA1)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Biegunka	0,67 [0,11; 3,96]	0,14 [0,01; 2,72]	4,73 [0,15; 148,44]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	11,08 [2,66; 46,21]	1,99 [0,37; 10,69]	5,58 [0,61; 50,67]
Nudności	0,50 [0,09; 2,70]	0,20 [0,02; 1,68]	2,53 [0,17; 38,37]
Zwiększenie stężenia AST	0,25 [0,05; 1,16]	0,50 [0,22; 1,13]	0,51 [0,09; 2,88]
Zwiększenie stężenia ALT	0,15 [0,04; 0,67]	0,32 [0,14; 0,72]	0,49 [0,09; 2,64]
Wymioty	0,34 [0,04; 3,19]	0,09 [0,01; 1,62]	3,72 [0,10; 144,92]
Zmęczenie	0,34 [0,01; 8,17]	2,98 [0,12; 72,59]	0,11 [0,001; 10,29]
Zaparcia	0,34 [0,01; 8,17]	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND
Wysypka	ND (0 vs 0 zdarzeń)	2,98 [0,12; 72,59]	ND
Nieukładowe zawroty głowy	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND
Ból stawów	ND (0 vs 0 zdarzeń)	0,20 [0,01; 4,10]	ND
Obrzęk obwodowy	1,01 [0,06; 15,94]	0,33 [0,01; 8,07]	3,04 [0,04; 207,16]
Dysgeusia ^b	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND
Neutropenia	0,08 [0,004; 1,36]	0,08 [0,004; 1,34]	1,01 [0,02; 58,75]
Fotopsja	0,34 [0,01; 8,17]	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND
Zaburzenia widzenia	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND
Ból mięśni	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND
Ból mięśniowo-szkieletowy	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 (ALTA-1L) vs ALC 18,6 (ALEX).

ND (nie dotyczy) w tabeli oznacza 0 zdarzeń w obu grupach, dla takich punktów końcowych nie liczone RR.

a) W badaniu ALTA-1L przedstawiono AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ, z wyjątkiem bólu mięśni oraz bólu mięśniowo-szkieletowego, które raportowano niezależnie od częstości występowania. W badaniu ALEX przedstawiono AE raportowane u $> 2\%$ pacjentów lub AE, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ.

b) Dysgeusia jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczałego lub metalicznego posmaku.

c) AE raportowane niezależnie od częstości występowania (w badaniu ALTA-1L).

Aneks E. Porównanie pośrednie (analiza wrażliwości)

E.1. Wyniki metaanaliz

E.1.1. Progresja choroby

Tabela 129.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH*
PFS wg oceny badacza							
18,6 vs 17,6	ALEX	152	NR [17,7; NR]	151	11,1 mies. [9,1; 13,1]	0,47 [0,34; 0,65]	<0,001
16,2 vs 15,0	ALESIA	125	NR [20,3 mies.; NR]	62	11,1 mies. [9,1; 13,0]	0,22 [0,13; 0,38]	<0,0001
Metaanaliza		277	x	213	x	0,33 [0,16; 0,70]^R	0,02
PFS wg oceny niezależnej komisji							
18,6 vs 17,6	ALEX	152	25,7 mies. [19,9; NR]	151	10,4 mies. [7,7; 14,6]	0,50 [0,36; 0,70]	<0,0001
16,2 vs 15,0	ALESIA	125	NE [16,7 mies.; NE]	62	10,7 mies. [7,4 mies.; NE]	0,37 [0,22; 0,61]	<0,0001
Metaanaliza		277	x	213	x	0,46 [0,35; 0,60]	0,33

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

^R Model losowy (der Simonian&Laird).

Tabela 130.

Czas do progresji choroby (TTP) w OUN wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH*
18,6 vs 17,6	ALEX	152	bd	151	bd	0,16 [0,10; 0,28]	<0,0001
16,2 vs 15,0	ALESIA	125	bd	62	bd	0,14 [0,06; 0,30]	<0,0001
Metaanaliza		277	x	213	x	0,15 [0,10; 0,24]	0,78

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 131.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA) – analiza w warstwach

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC vs CRZ	
		HR [95%CI]	TH*
Pacjenci z przerzutami do OUN			
18,6 vs 17,6	ALEX	0,40 [0,25; 0,64]	x

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC vs CRZ	
		HR [95%CI]	TH*
16,2 vs 15,0	ALESIA	0,11 [0,05; 0,28]	x
Metaanaliza		0,22 [0,06; 0,78] ^R	<0,01
Pacjenci bez przerzutów do OUN			
18,6 vs 17,6	ALEX	0,51 [0,33; 0,80]	x
16,2 vs 15,0	ALESIA	0,34 [0,18; 0,65]	x
Metaanaliza		0,45 [0,31; 0,64]	0,31
Pacjenci nieleczeni uprzednio CHT systemową systemowej (populacja ogółem)			
18,6 vs 17,6	ALEX	0,48 [0,35; 0,66]	x
16,2 vs 15,0	ALESIA	0,24 [0,14; 0,40]	x
Metaanaliza		0,40 [0,30; 0,52] ^R	0,03

* Wynik testu heterogeniczności (TH)

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

Tabela 132.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA) – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH*
Pacjenci z przerzutami do OUN							
18,6 vs 17,6	ALEX	64	NE [9,2; NE]	58	7,4 mies. [6,6; 9,6]	0,40 [0,25; 0,64]	<0,0001
16,2 vs 15,0	ALESIA	44	NE [bd]	23	9,2 mies. [bd]	0,11 [0,05; 0,28]	bd
Metaanaliza		108	x	81	x	0,22 [0,06; 0,78] ^R	<0,01
Pacjenci bez przerzutów do OUN							
18,6 vs 17,6	ALEX	88	NE [NE; NE]	93	14,8 mies. [10,8; 20,3]	0,51 [0,33; 0,80]	0,0024
16,2 vs 15,0	ALESIA	81	20,3 mies. [bd]	39	12,7 mies. [bd]	0,34 [0,18; 0,65]	bd
Metaanaliza		169	x	132	x	0,45 [0,31; 0,64]	0,31

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

E.1.2. Przeżycie całkowite

Tabela 133.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH*
18,6 vs 17,6	ALEX	152	NR [NR; NR]	151	NR [NR; NR]	0,76 [0,48; 1,20]	0,24
16,2 vs 15,0	ALESIA	125	NE [bd]	62	NE [19,8; NE]	0,28 [0,12; 0,68]	0,0027

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P/TH*
Metaanaliza		277	x	213	x	0,50 [0,19; 1,30] ^R	0,05

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe w obu badaniach.

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

E.1.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 134.

Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza)

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC	CRZ	ALC vs CRZ		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)						
18,6 vs 17,6	ALEX	126/152 (83%)	114/151 (75%)	1,10 [0,98; 1,23]	0,07 [-0,02; 0,17]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	114/125 (91%) ^a	48/62 (77%) ^a	1,18 [1,02; 1,36]	NNT = 8 [4; 45]	0,0095 ^a
Metaanaliza		240/277 (87%)	162/213 (76%)	1,13 [1,03; 1,23]	NNT = 11 [6; 41]	0,46

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Wartość p raportowana przez autorów badania: 0,0095 (test stratyfikowany); 0,0093 (test bez stratyfikacji).

Tabela 135.

Odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA) – analiza w podgrupie pacjentów z mierzalnymi przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC	CRZ	ALC vs CRZ		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)						
18,6 vs 17,6	ALEX	17/21 (81%)	11/22 (50%)	1,62 [1,02; 2,58]	NNT = 4 [2; 25]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	16/17 (94%)	2/7 (29%)	3,29 [1,01; 10,69]	NNT = 2 [1; 4]	bd
Metaanaliza		33/38 (87%)	13/29 (45%)	1,97 [1,24; 3,12]	NNT = 3 [2; 5]	0,24
Całkowita odpowiedź (CR)						
18,6 vs 17,6	ALEX	8/21 (38%)	1/22 (5%)	8,38 [1,14; 61,37]	NNT = 3 [2; 10]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	6/17 (35%)	0/7 (0%)	5,78 [0,37; 90,67]	NNT = 3 [2; 14]	bd
Metaanaliza		14/38 (37%)	1/29 (3%)	7,30 [1,46; 36,51]	NNT = 3 [2; 7]	0,83
Częściowa odpowiedź (PR)						
18,6 vs 17,6	ALEX	9/21 (43%)	10/22 (45%)	0,94 [0,48; 1,85]	-0,03 [-0,32; 0,27]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	10/17 (59%)	2/7 (29%)	2,06 [0,60; 7,09]	0,30 [-0,11; 0,71]	bd
Metaanaliza		19/38 (50%)	12/29 (41%)	1,19 [0,66; 2,15]	0,08 [-0,16; 0,32]	0,27

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 136.

Odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA) – analiza w podgrupie pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC	CRZ	ALC vs CRZ		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)						
18,6 vs 17,6	ALEX	38/64 (59%)	15/58 (26%)	2,30 [1,42; 3,71]	NNT = 3 [2; 6]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	32/44 (73%)	5/23 (22%)	3,35 [1,51; 7,42]	NNT = 2 [2; 4]	bd
	Metaanaliza	70/108 (65%)	20/81 (25%)	2,60 [1,72; 3,94]	NNT = 3 [2; 4]	0,42
Całkowita odpowiedź (CR)						
18,6 vs 17,6	ALEX	29/64 (45%)	5/58 (9%)	5,26 [2,18; 12,67]	NNT = 3 [2; 5]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	22/44 (50%)	3/23 (13%)	3,83 [1,28; 11,47]	NNT = 3 [2; 6]	bd
	Metaanaliza	51/108 (47%)	8/81 (10%)	4,65 [2,34; 9,21]	NNT = 3 [3; 4]	0,66
Częściowa odpowiedź (PR)						
18,6 vs 17,6	ALEX	9/64 (14%)	10/58 (17%)	0,82 [0,36; 1,87]	-0,03 [-0,16; 0,10]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	10/44 (23%)	2/23 (9%)	2,61 [0,62; 10,94]	0,14 [-0,03; 0,31]	bd
	Metaanaliza	19/108 (18%)	12/81 (15%)	1,18 [0,59; 2,36]	0,03 [-0,08; 0,13]	0,16

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

E.1.4. Zaprzeszczenie terapii

Tabela 137.

Zaprzeszczenie terapii dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC	CRZ	ALC vs CRZ		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*
Ogółem						
18,6 vs 17,6	ALEX	68/152 (45%)	105/151 (70%)	0,64 [0,52; 0,79]	NNT = 5 [3; 8]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	30/125 (24%)	38/62 (61%)	0,39 [0,27; 0,57]	NNT = 3 [2; 5]	bd
	Metaanaliza	98/277 (35%)	143/213 (67%)	0,51 [0,32; 0,84] ^R	NNT = 4 [3; 6] ^R	0,02
Progresja choroby						
18,6 vs 17,6	ALEX	41/152 (27%)	60/151 (40%)	0,68 [0,49; 0,94]	NNT = 8 [5; 45]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	20/125 (16%)	30/62 (48%)	0,33 [0,21; 0,53]	NNT = 4 [3; 6]	bd
	Metaanaliza	61/277 (22%)	90/213 (42%)	0,48 [0,24; 0,98] ^R	NNT = 5 [3; 36] ^R	0,01
AE						
18,6 vs 17,6	ALEX	17/152 (11%)	19/151 (13%)	0,89 [0,48; 1,64]	-0,01 [-0,09; 0,06]	bd
16,2 vs 15,0	ALESIA	7/125 (6%)	5/62 (8%)	0,69 [0,23; 2,10]	-0,02 [-0,10; 0,05]	bd

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*	
	Metaanaliza	24/277 (9%)	24/213 (11%)	0,84 [0,49; 1,43]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,70	
Zgon							
18,6 vs 17,6	ALEX	2/152 (1%)	6/151 (4%)	0,33 [0,07; 1,61]	-0,03 [-0,06; 0,01]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	2/125 (2%)	2/62 (3%)	0,50 [0,07; 3,44]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	
	Metaanaliza	4/277 (1%)	8/213 (4%)	0,38 [0,11; 1,30]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,75	

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

E.1.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 138.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*	
AE ogółem							
18,6 vs 17,6	ALEX	147/152 (97%)	146/151 (97%)	1,00 [0,96; 1,04]	0,0002 [-0,04; 0,04]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	124/125 (99%)	62/62 (100%)	1,00 [0,97; 1,0633]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	
	Metaanaliza	271/277 (98%)	208/213 (98%)	1,00 [0,97; 1,03]	-0,003 [-0,03; 0,03]	0,85	
AE ≥3. stopnia							
18,6 vs 17,6	ALEX	63/152 (41%)	76/151 (50%)	0,82 [0,64; 1,05]	-0,09 [-0,20; 0,02]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	36/125 (29%)	30/62 (48%)	0,60 [0,41; 0,87]	NNT = 6 [3; 21]	bd	
	Metaanaliza	99/277 (36%)	106/213 (50%)	0,74 [0,61; 0,92]	NNT = 8 [5; 27]	0,16	
AE prowadzące do zaprzestania terapii							
18,6 vs 17,6	ALEX	17/152 (11%)	19/151 (13%)	0,89 [0,48; 1,64]	-0,01 [-0,09; 0,06]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	9/125 (7%)	6/62 (10%)	0,74 [0,28; 2,00]	-0,02 [-0,11; 0,06]	bd	
	Metaanaliza	26/277 (9%)	25/213 (12%)	0,85 [0,50; 1,42]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,76	
AE prowadzące do redukcji dawek leku							
18,6 vs 17,6	ALEX	24/152 (16%)	31/151 (21%)	0,77 [0,47; 1,25]	-0,05 [-0,13; 0,04]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	30/125 (24%)	14/62 (23%)	1,06 [0,61; 1,85]	0,01 [-0,11; 0,14]	bd	
	Metaanaliza	54/277 (19%)	45/213 (21%)	0,88 [0,61; 1,27]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,39	
AE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku							
18,6 vs 17,6	ALEX	29/152 (19%)	38/151 (25%)	0,76 [0,49; 1,16]	-0,06 [-0,15; 0,03]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	32/125 (26%)	17/62 (27%)	0,93 [0,56; 1,54]	-0,02 [-0,15; 0,12]	bd	
	Metaanaliza	61/277 (22%)	55/213 (26%)	0,82 [0,59; 1,14]	-0,05 [-0,12; 0,03]	0,54	
AE prowadzące do zgonu							

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*	
18,6 vs 17,6	ALEX	5/152 (3%)	7/151 (5%)	0,71 [0,23; 2,19]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	2/125 (2%)	3/62 (5%)	0,33 [0,06; 1,93]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd	
Metaanaliza		7/277 (3%)	10/213 (5%)	0,57 [0,22; 1,46]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,47	
SAE ogółem							
18,6 vs 17,6	ALEX	43/152 (28%)	44/151 (29%)	0,97 [0,68; 1,38]	-0,01 [-0,11; 0,09]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	19/125 (15%)	16/62 (26%)	0,59 [0,33; 1,06]	-0,11 [-0,23; 0,02]	bd	
Metaanaliza		62/277 (22%)	60/213 (28%)	0,85 [0,63; 1,15]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,16	

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 139.

Szczegółowe AE niezależnie od stopnia nasilenia^a dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*	
Biegunka							
18,6 vs 17,6	ALEX	18/152 (12%)	68/151 (45%)	0,26 [0,16; 0,42]	NNT = 4 [3; 5]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	16/125 (13%)	31/62 (50%)	0,26 [0,15; 0,43]	NNT = 3 [2; 5]	bd	
Metaanaliza		34/277 (12%)	99/213 (46%)	0,26 [0,18; 0,37]	NNT = 3 [3; 4]	0,94	
Nudności							
18,6 vs 17,6	ALEX	21/152 (14%)	72/151 (48%)	0,29 [0,19; 0,45]	NNT = 3 [3; 5]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	8/125 (6%)	21/62 (34%)	0,19 [0,09; 0,40]	NNT = 4 [3; 7]	bd	
Metaanaliza		29/277 (10%)	93/213 (44%)	0,26 [0,18; 0,38]	NNT = 4 [3; 5]	0,34	
Zwiększenie stężenia ALT							
18,6 vs 17,6	ALEX	23/152 (15%)	45/151 (30%)	0,51 [0,32; 0,80]	NNT = 7 [5; 19]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	52/125 (42%)	35/62 (57%)	0,74 [0,55; 0,996]	-0,15 [-0,30; 0,002]	bd	
Metaanaliza		75/277 (27%)	80/213 (38%)	0,62 [0,48; 0,81]	NNT = 7 [5; 15]	0,16	
Wymioty							
18,6 vs 17,6	ALEX	11/152 (7%)	58/151 (38%)	0,19 [0,10; 0,34]	NNT = 4 [3; 5]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	7/125 (6%)	22/62 (36%)	0,16 [0,07; 0,35]	NNT = 4 [3; 6]	bd	
Metaanaliza		18/277 (6%)	80/213 (38%)	0,18 [0,11; 0,29]	NNT = 4 [3; 5]	0,73	
Zmęczenie							
18,6 vs 17,6	ALEX	29/152 (19%)	25/151 (17%)	1,15 [0,71; 1,87]	0,03 [-0,06; 0,11]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	11/125 (9%)	10/62 (16%)	0,55 [0,25; 1,21]	-0,07 [-0,18; 0,03]	bd	
Metaanaliza		40/277 (14%)	35/213 (16%)	0,94 [0,63; 1,42]	-0,01 [-0,08; 0,06]	0,12	
Zaparcia							
18,6 vs 17,6	ALEX	52/152 (34%)	49/151 (33%)	1,05 [0,77; 1,45]	0,02 [-0,09; 0,12]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	45/125 (36%)	31/62 (50%)	0,72 [0,51; 1,01]	-0,14 [-0,29; 0,01]	bd	

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*	
Metaanaliza		97/277 (35%)	80/213 (38%)	0,90 [0,71; 1,14]	-0,04 [-0,12; 0,05]	0,11	
Wysypka							
18,6 vs 17,6	ALEX	17/152 (11%)	14/151 (9%)	1,21 [0,62; 2,36]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	21/125 (17%)	3/62 (5%)	3,47 [1,08; 11,20]	NNH = 8 [4; 28]	bd	
Metaanaliza		38/277 (14%)	17/213 (8%)	1,71 [0,96; 3,03]	NNH = 18 [9; 714]	0,12	
Nieukładowe zawroty głowy							
18,6 vs 17,6	ALEX	12/152 (8%)	21/151 (14%)	0,57 [0,29; 1,11]	-0,06 [-0,13; 0,01]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	7/125 (6%)	13/62 (21%)	0,27 [0,11; 0,64]	NNT = 7 [4; 23]	bd	
Metaanaliza		19/277 (7%)	34/213 (16%)	0,43 [0,26; 0,73]	NNT = 11 [7; 30]	0,18	
Obrzęk obwodowy							
18,6 vs 17,6	ALEX	26/152 (17%)	42/151 (28%)	0,61 [0,40; 0,95]	NNT = 10 [5; 73]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	8/125 (6%)	10/62 (16%)	0,40 [0,16; 0,96]	-0,10 [-0,20; 0,004]	bd	
Metaanaliza		34/277 (12%)	52/213 (24%)	0,56 [0,38; 0,83]	NNT = 10 [6; 30]	0,38	
Dysgeusja^b							
18,6 vs 17,6	ALEX	4/152 (3%)	29/151 (19%)	0,14 [0,05; 0,38]	NNT = 7 [5; 11]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	1/125 (<1%)	10/62 (16%)	0,05 [0,01; 0,38]	NNT = 7 [5; 17]	bd	
Metaanaliza		5/277 (2%)	39/213 (18%)	0,11 [0,04; 0,27]	NNT = 7 [5; 17]	0,38	
Ból mięśni							
18,6 vs 17,6	ALEX	24/152 (16%)	3/151 (2%)	7,95 [2,44; 25,84]	NNH = 7 [5; 13]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	11/125 (9%)	2/62 (3%)	2,73 [0,62; 11,93]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd	
Metaanaliza		35/277 (13%)	5/213 (2%)	5,49 [2,24; 13,46]	NNH = 9 [6; 16]	0,27	

* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) W badaniu ALEX przedstawiono AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ. W badaniu ALESIA przedstawiono AE których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ.

b) Dysgeusja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczałego lub metalicznego posmaku.

Tabela 140.

Szczegółowe AE ≥ 3 . stopnia^a dla porównania ALC vs CRZ w terapii raka płuca ALK+ (metaanaliza badań ALEX i ALESIA)

Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*	
Biegunka							
18,6 vs 17,6	ALEX	0/152 (0%)	3/151 (2%)	0,14 [0,01; 2,72]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	bd	
Metaanaliza		0/277 (0%)	3/213 (1%)	0,20 [0,02; 2,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,61	
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi							
18,6 vs 17,6	ALEX	4/152 (3%)	2/151 (1%)	1,99 [0,37; 10,69]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	6/125 (5%)	2/62 (3%)	1,49 [0,31; 7,16]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd	
Metaanaliza		10/277 (4%)	4/213 (2%)	1,70 [0,54; 5,35]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,81	

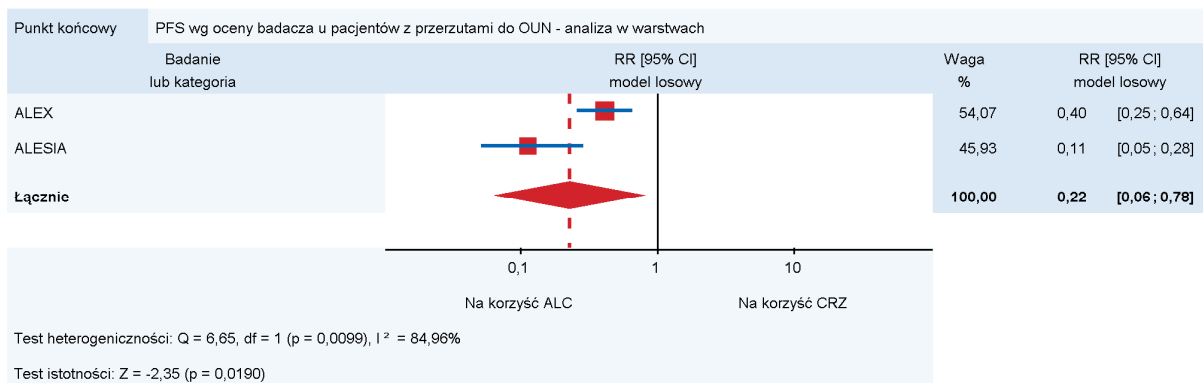
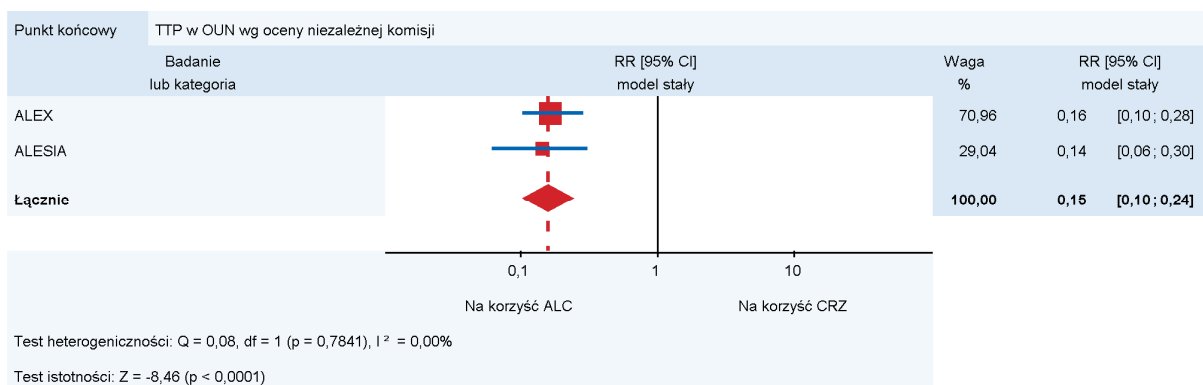
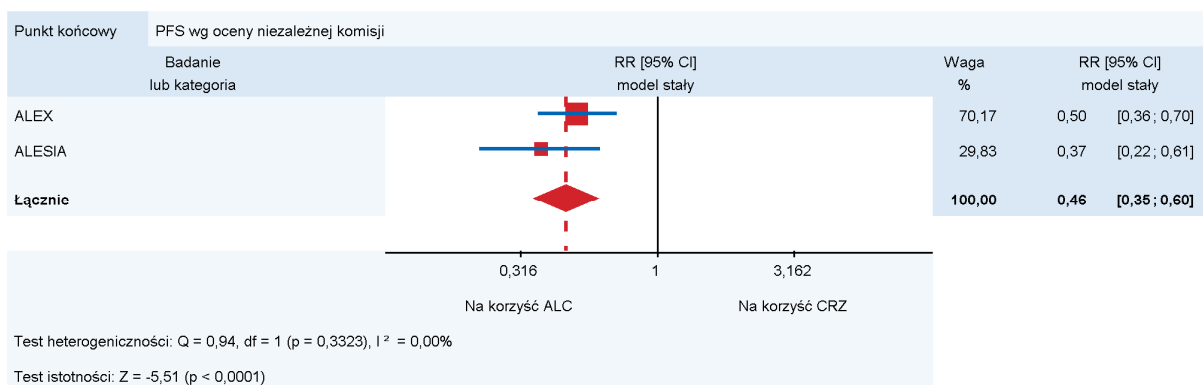
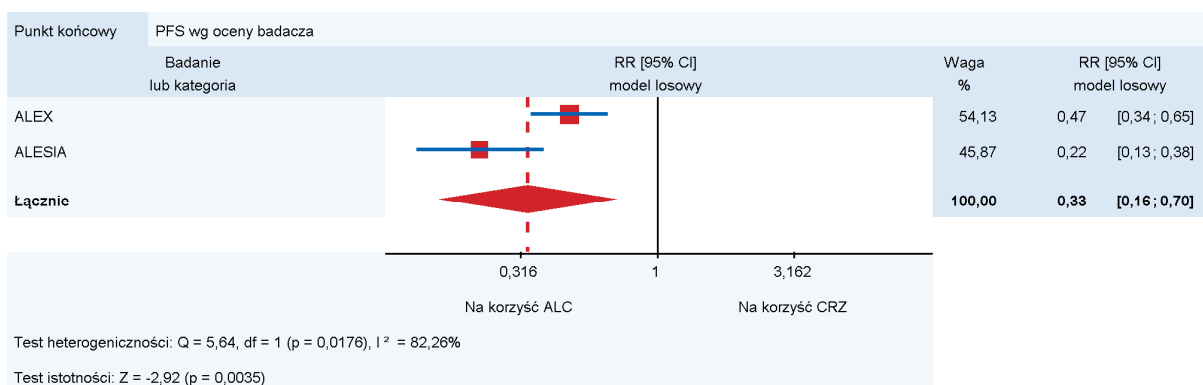
Mediana okresu obserwacji	Badanie	ALC		CRZ		ALC vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P/TH*	
Nudności							
18,6 vs 17,6	ALEX	1/152 (1%)	5/151 (3%)	0,20 [0,02; 1,68]	-0,03 [-0,06; 0,005]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	1/125 (<1%)	2/62 (3%)	0,25 [0,02; 2,68]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd	
	Metaanaliza	2/277 (1%)	7/213 (3%)	0,22 [0,04; 1,07]	-0,03 [-0,05; 0,0004]	0,89	
Zwiększenie stężenia ALT							
18,6 vs 17,6	ALEX	7/152 (5%)	22/151 (15%)	0,32 [0,14; 0,72]	NNT = 11 [7; 30]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	2/125 (2%)	4/62 (7%)	0,25 [0,05; 1,32]	-0,05 [-0,11; 0,02]	bd	
	Metaanaliza	9/277 (3%)	26/213 (12%)	0,30 [0,15; 0,63]	NNT = 13 [8; 30]	0,80	
Wymioty							
18,6 vs 17,6	ALEX	0/152 (0%)	5/151 (3%)	0,09 [0,01; 1,62]	NNT = 31 [16; 482]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	0/125 (0%)	2/62 (3%)	0,10 [0,005; 2,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd	
	Metaanaliza	0/277 (0%)	7/213 (3%)	0,09 [0,01; 0,78]	NNT = 31 [17; 169]	0,96	
Zaparcia							
18,6 vs 17,6	ALEX	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	bd	
	Metaanaliza	0/277 (0%)	0/276 (0%)	ND	ND	ND	
Wysypka							
18,6 vs 17,6	ALEX	1/152 (1%)	0/151 (0%)	2,98 [0,12; 72,59]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	1/125 (<1%)	2/62 (3%)	0,25 [0,02; 2,68]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd	
	Metaanaliza	2/277 (1%)	2/213 (1%)	0,68 [0,14; 3,39]	-0,004 [-0,02; 0,02]	0,22	
Nieukładowe zawroty głowy							
18,6 vs 17,6	ALEX	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	0/125 (0%)	0/62 (0%)	ND	ND	bd	
	Metaanaliza	0/277 (0%)	0/276 (0%)	ND	ND	ND	
Dysgeusja^b							
18,6 vs 17,6	ALEX	0/152 (0%)	0/151 (0%)	ND	ND	bd	
16,2 vs 15,0	ALESIA	0/125 (0%)	0/125 (0%)	ND	ND	bd	
	Metaanaliza	0/277 (0%)	0/276 (0%)	ND	ND	ND	

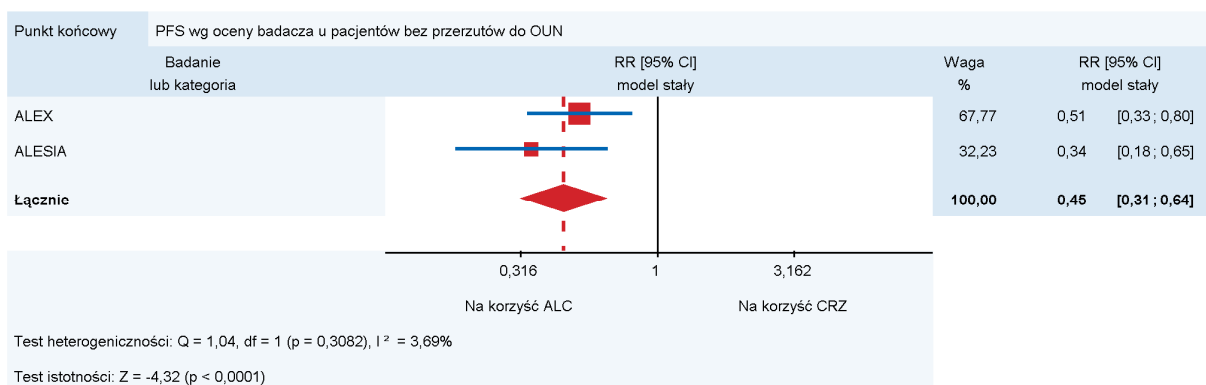
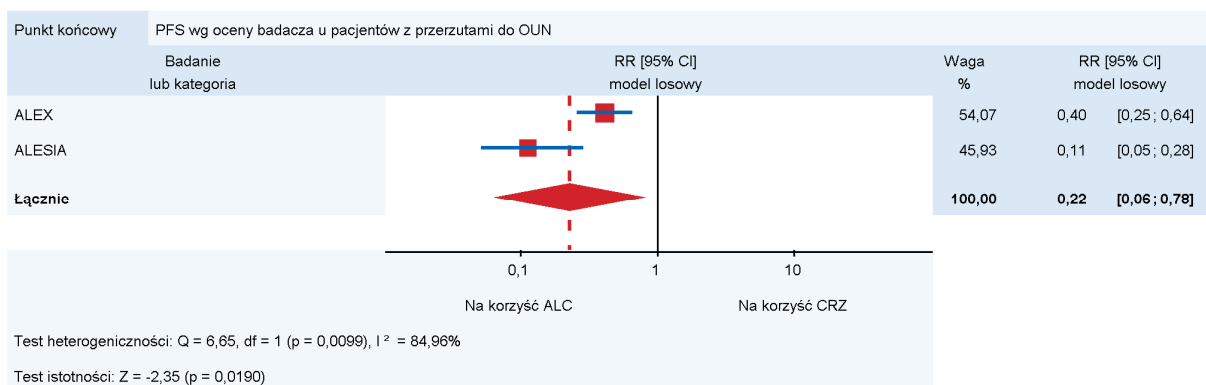
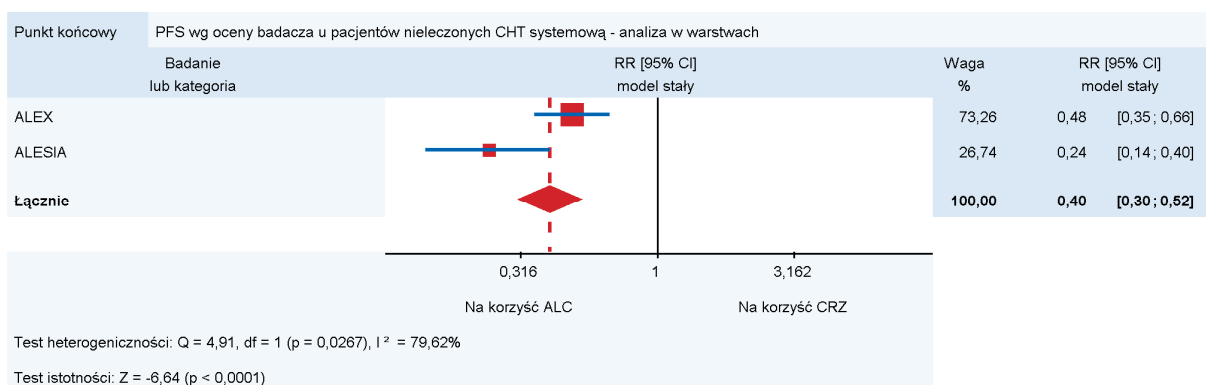
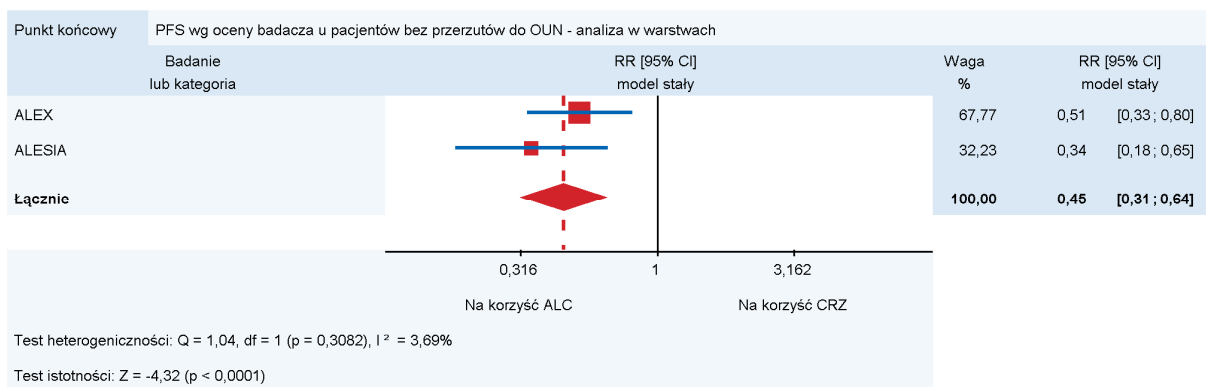
* Wartość p raportowana przez autorów badania, w przypadku MA podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

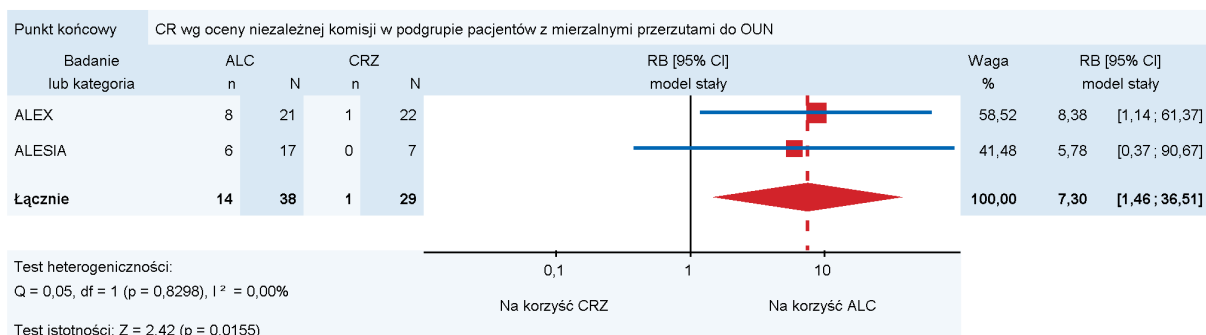
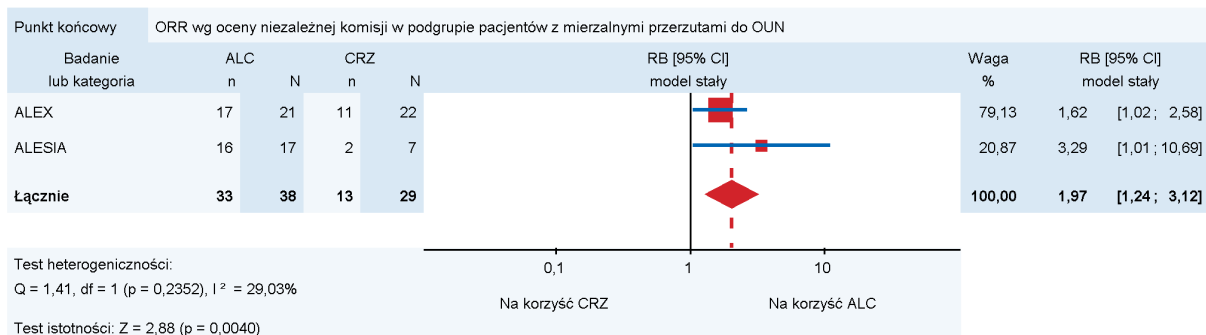
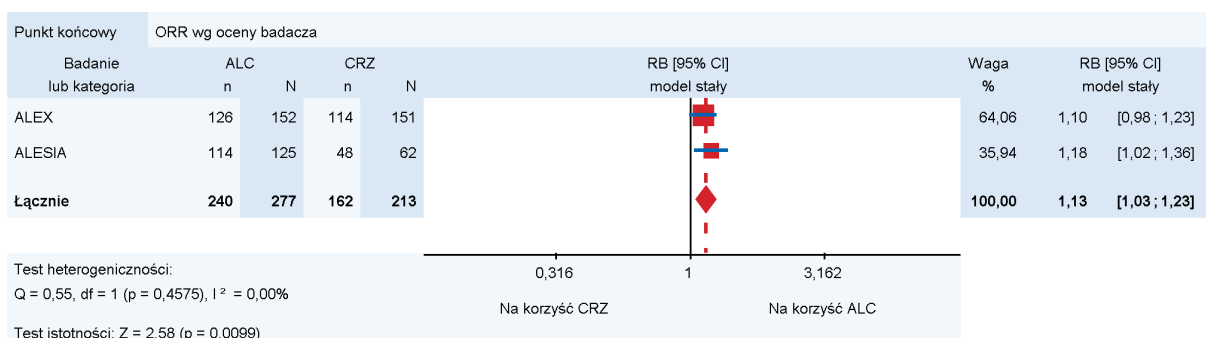
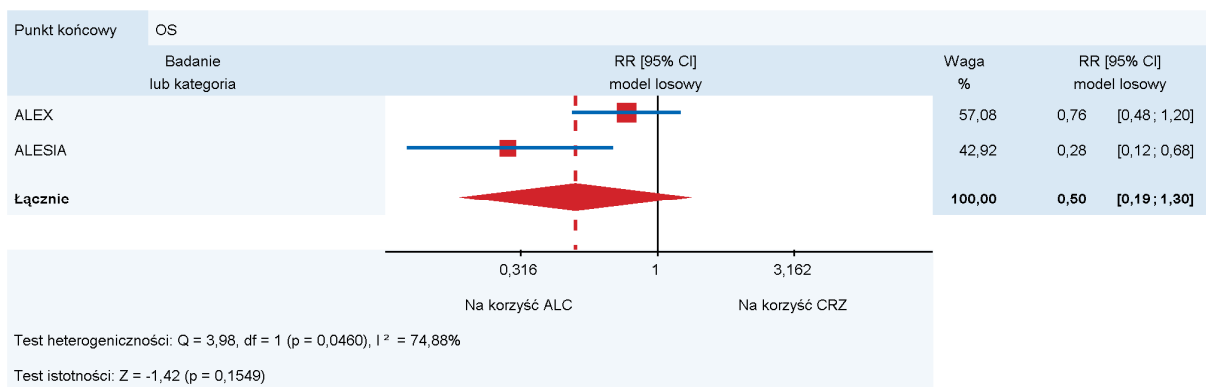
a) W badaniu ALEX przedstawiono AE raportowane u >2% pacjentów lub AE, których częstość występowania różniła się o ≥5% pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ. W badaniu ALESIA przedstawiono AE których częstość występowania różniła się o ≥5% pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ.

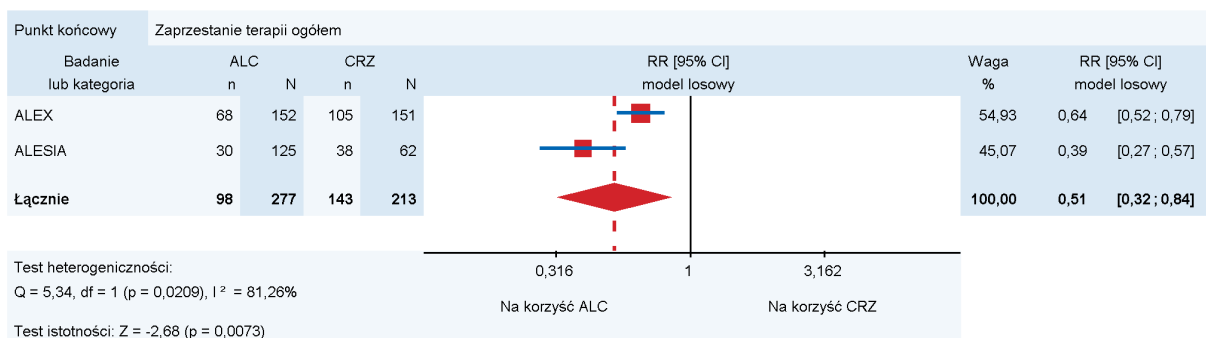
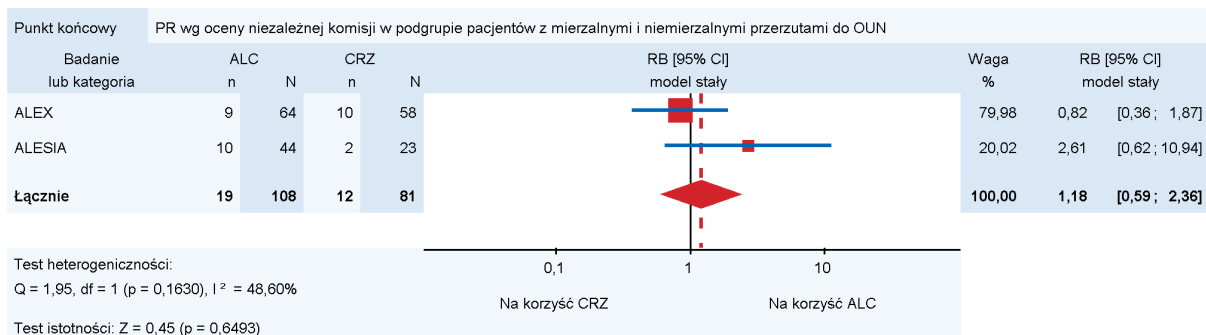
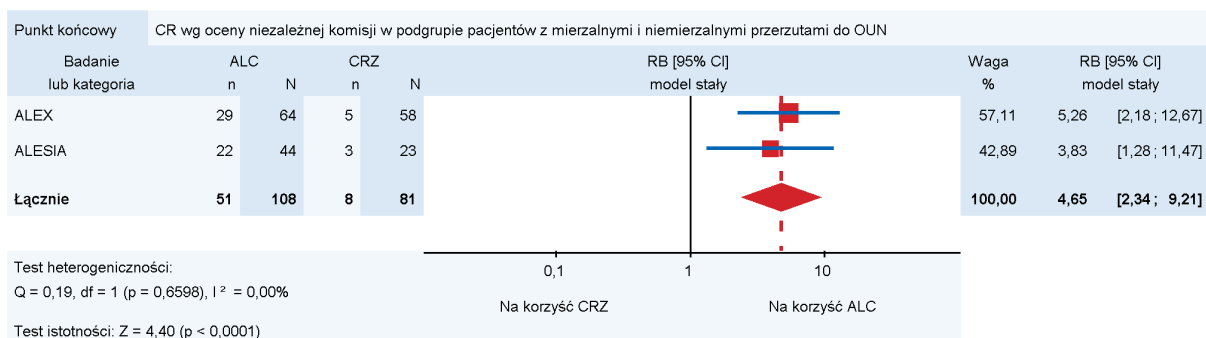
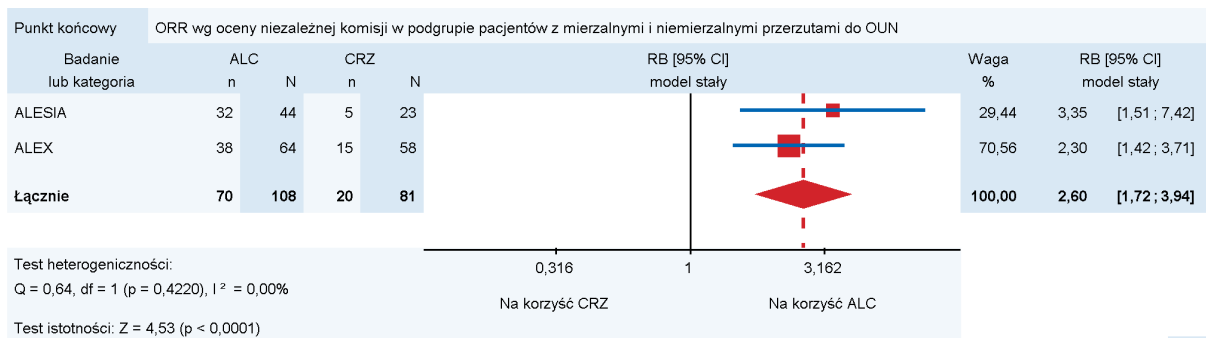
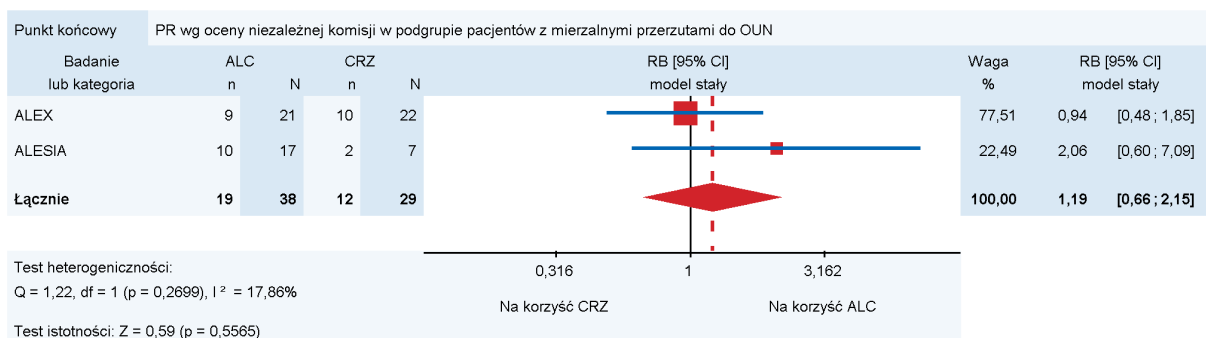
b) Dysgeusja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczalego lub metalicznego posmaku.

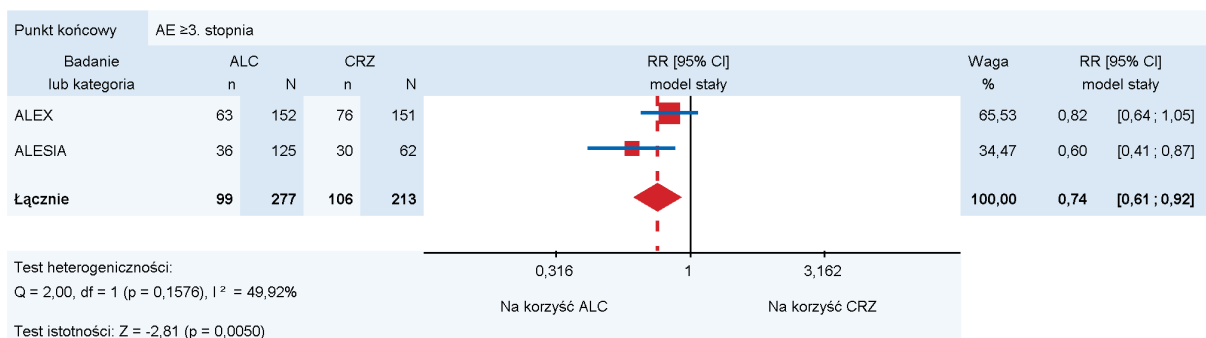
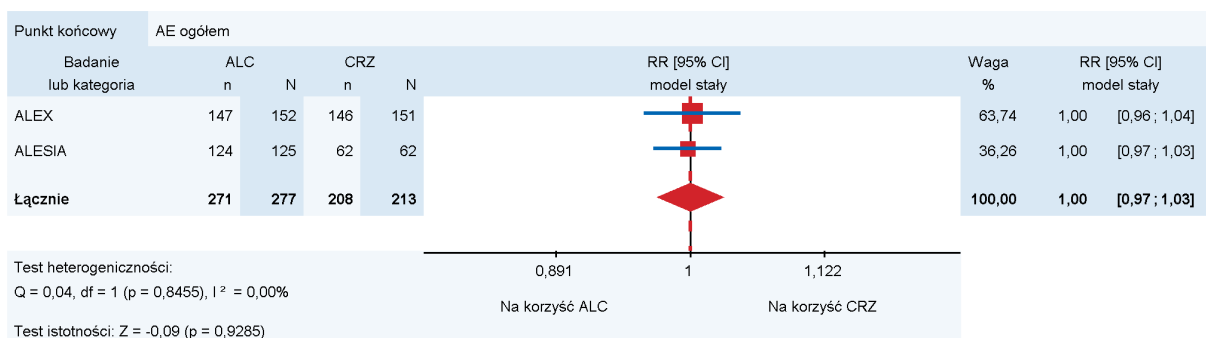
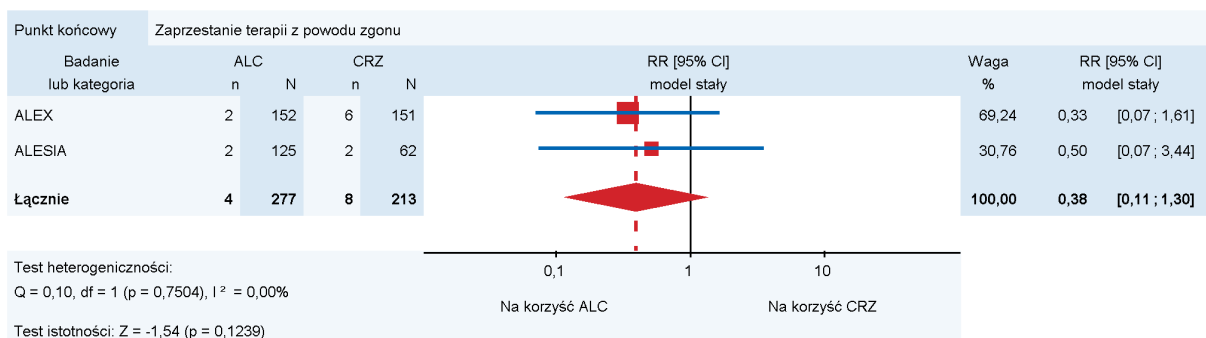
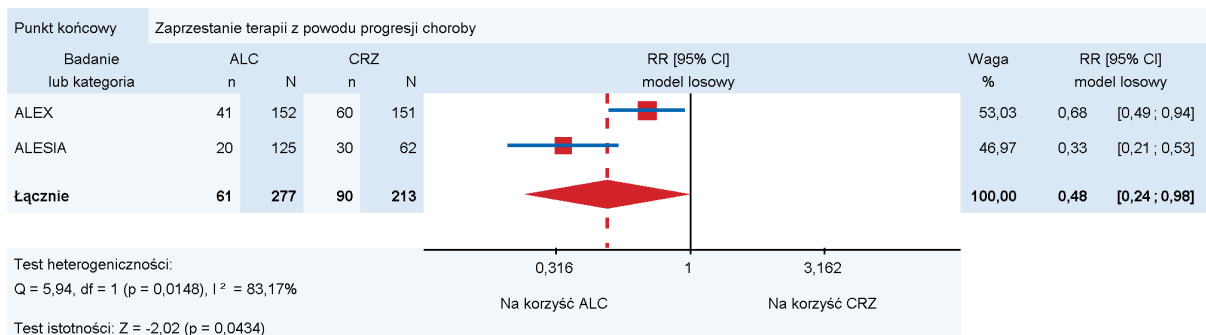
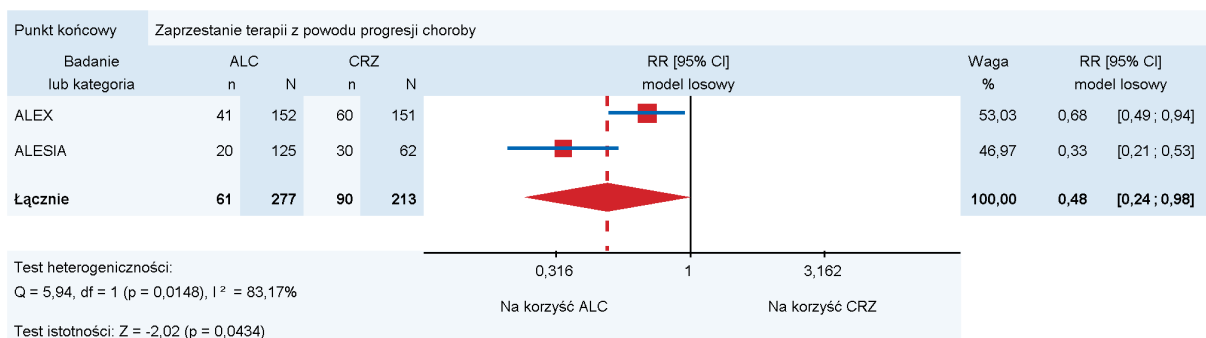
E.1.6. Forest-plot

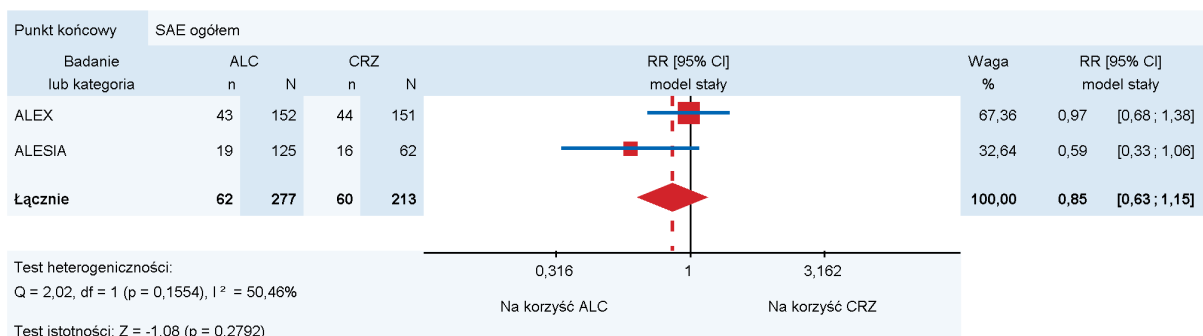
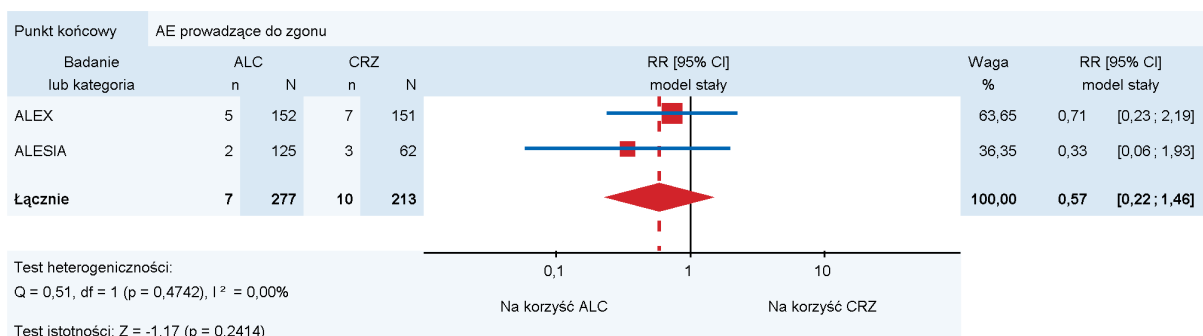
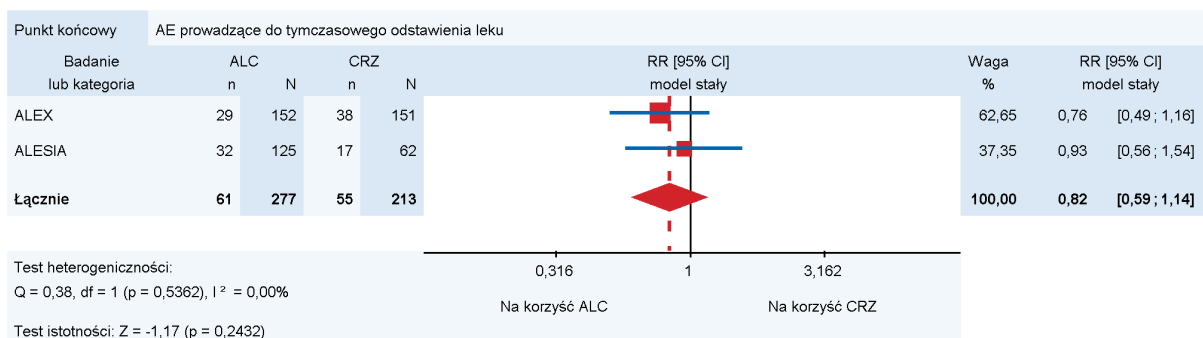
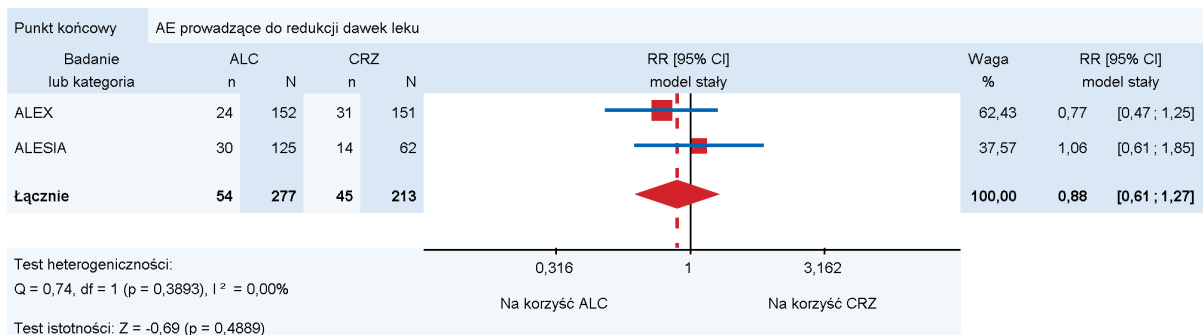
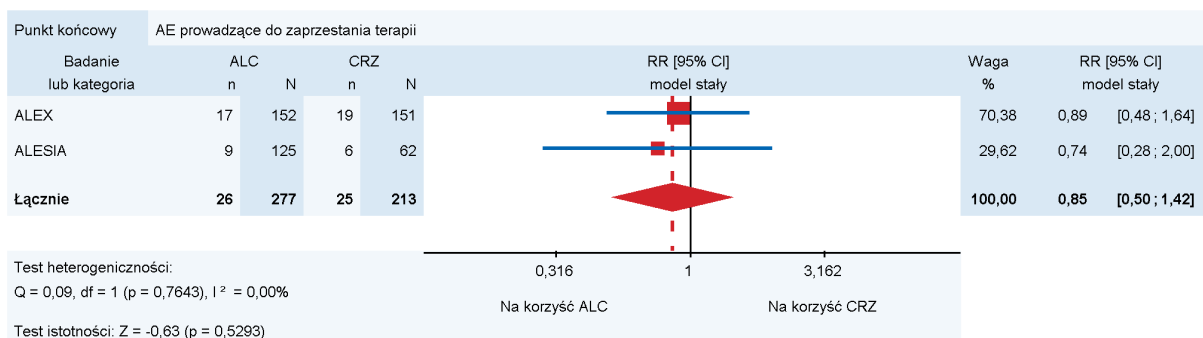


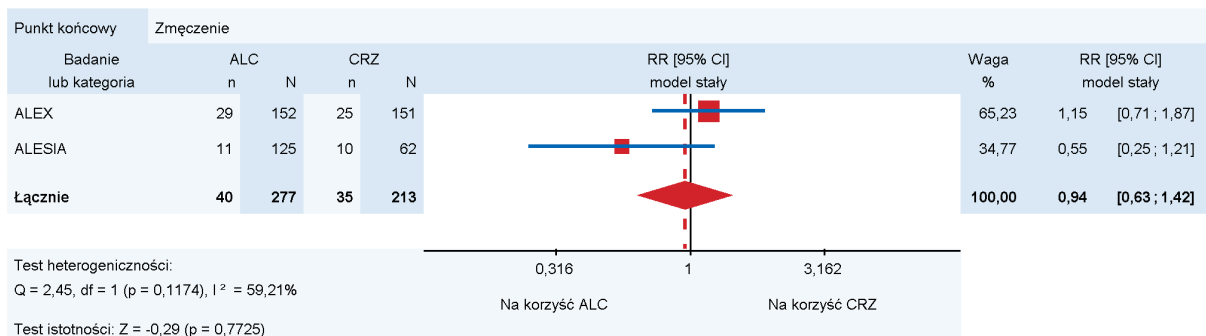
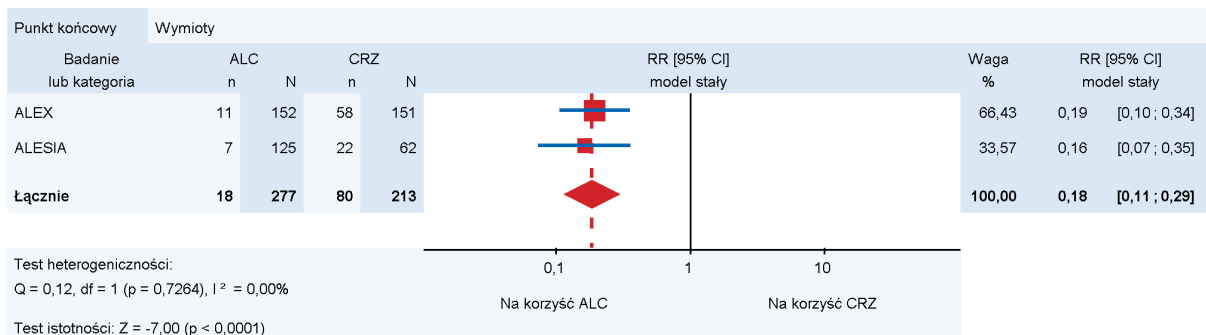
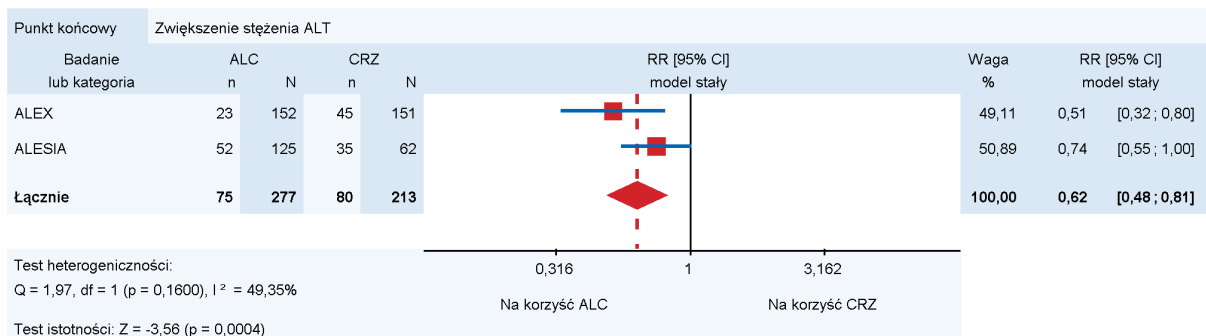
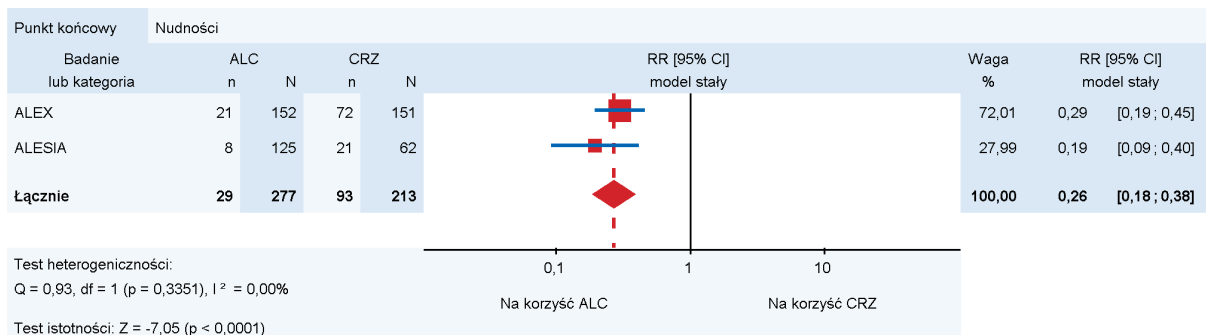
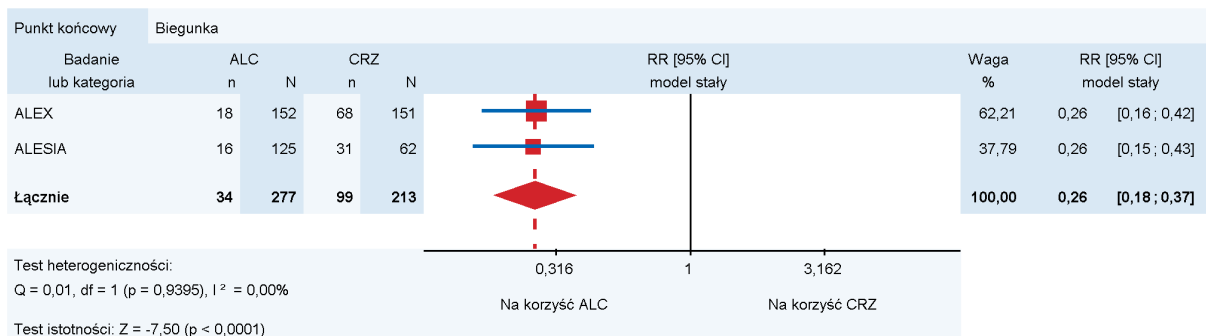


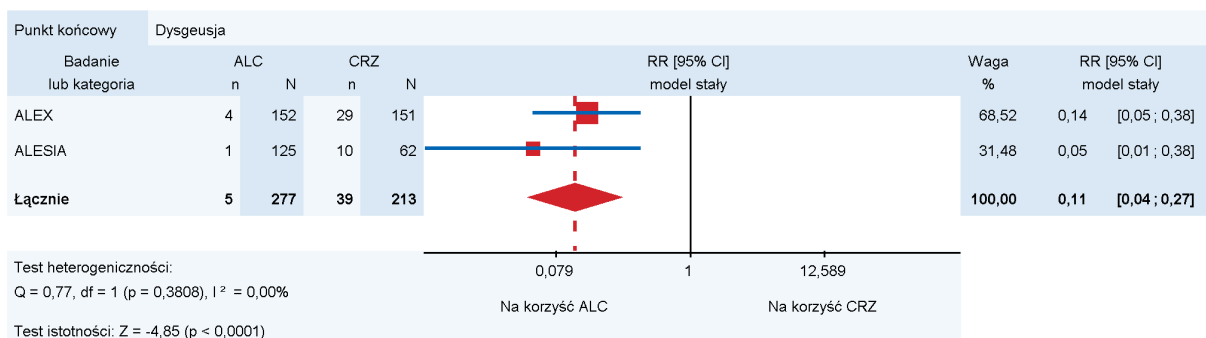
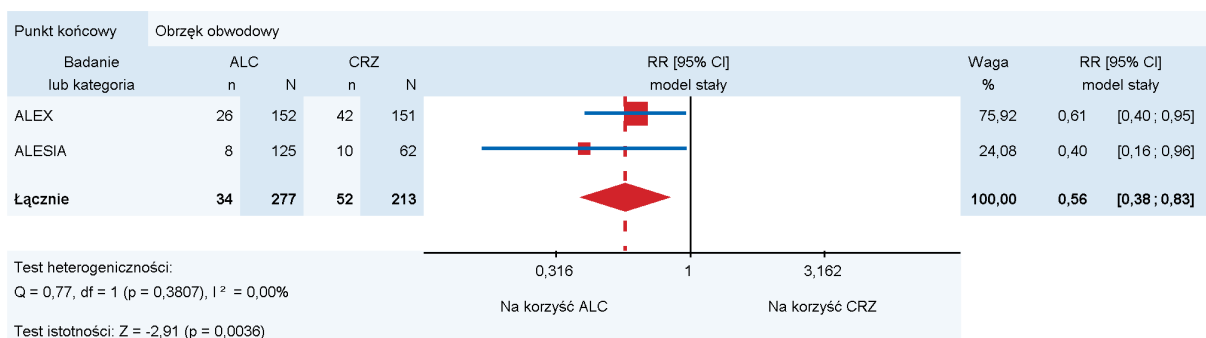
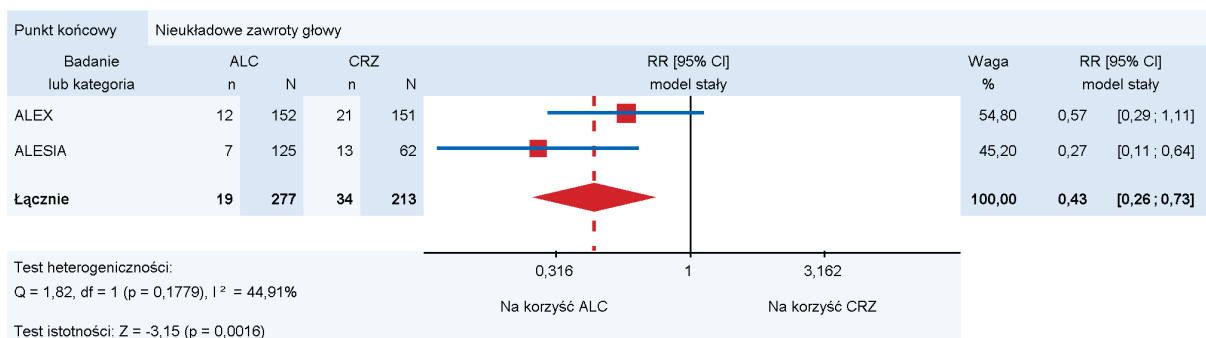
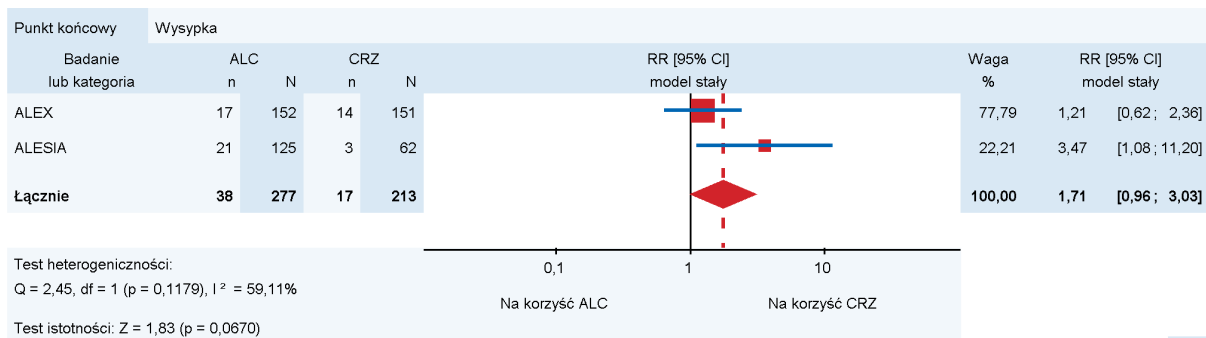
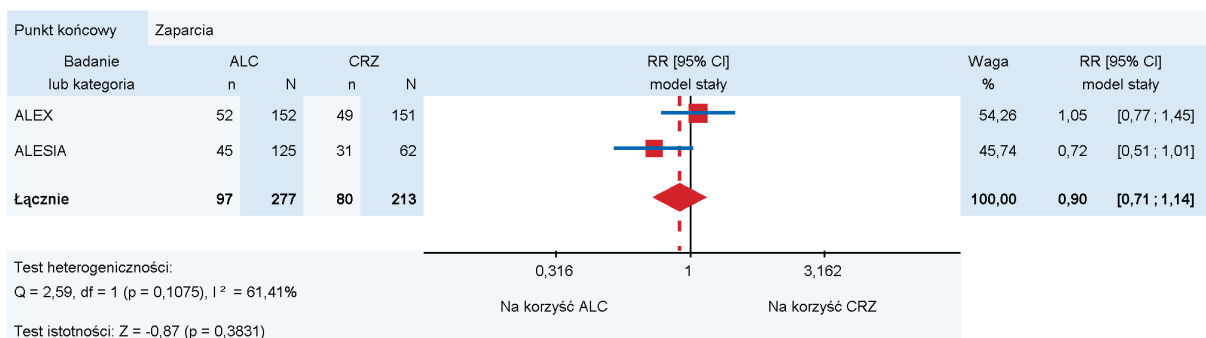


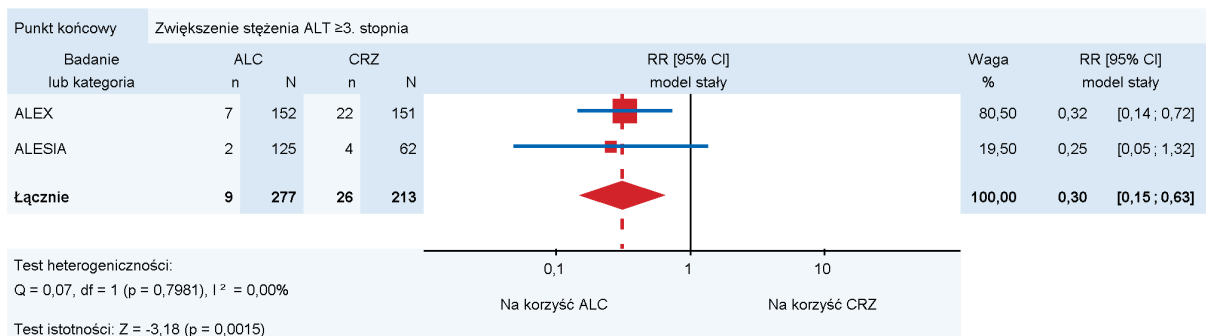
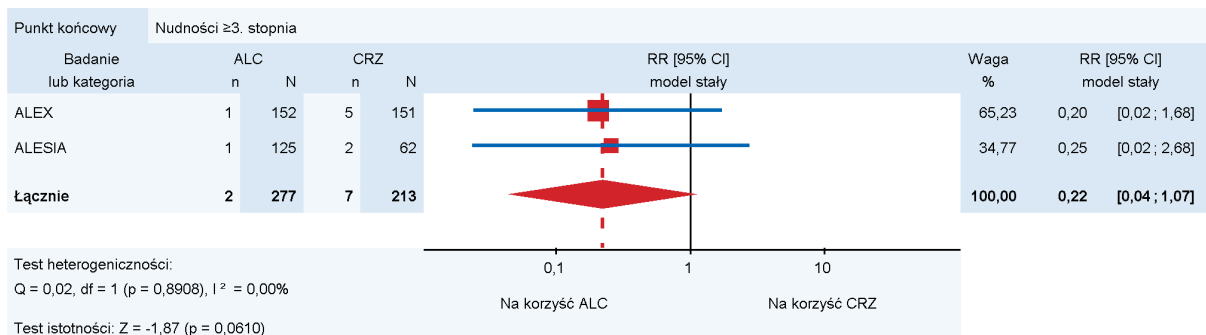
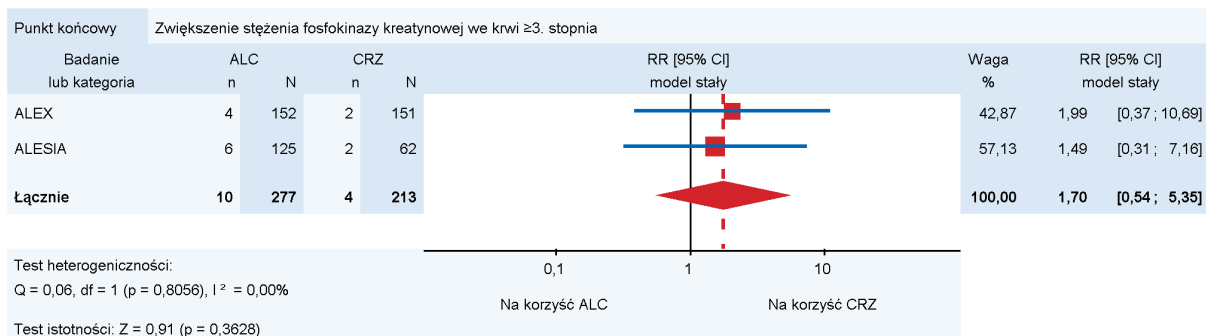
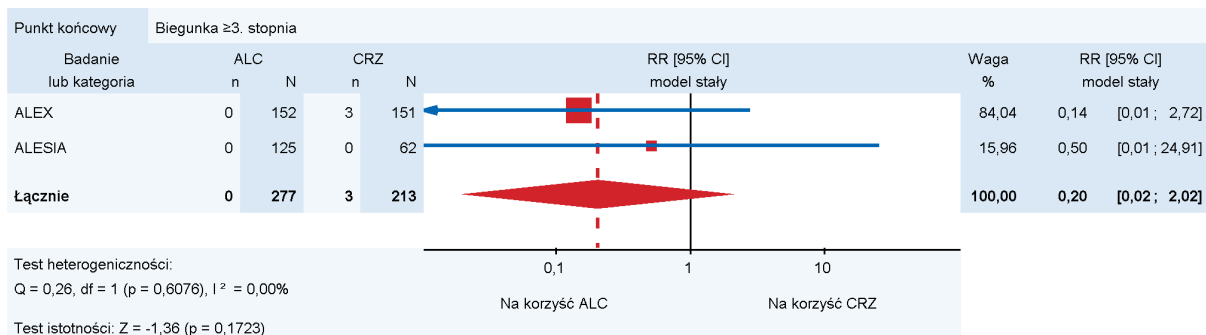
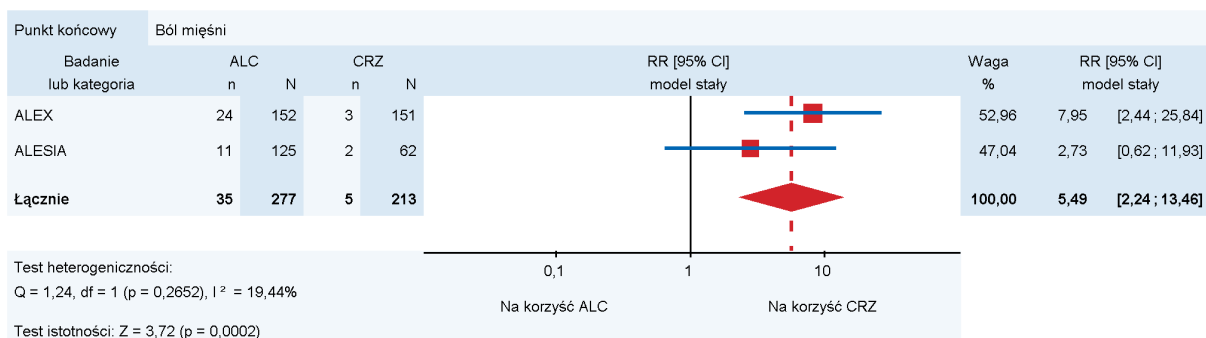


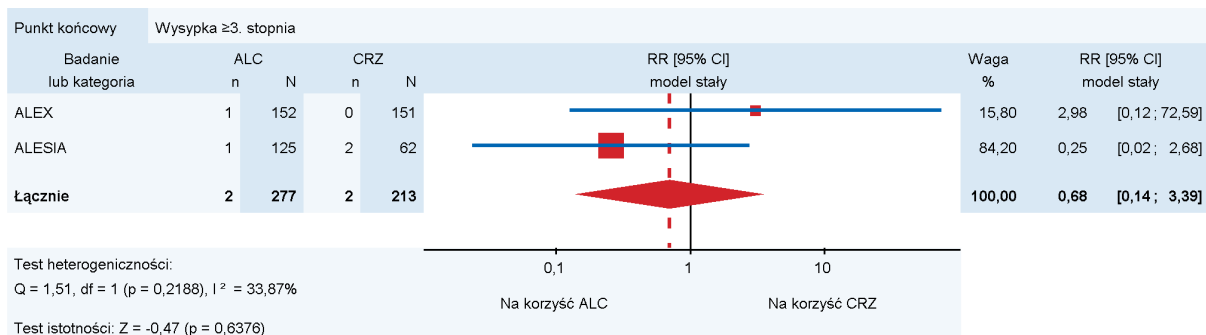
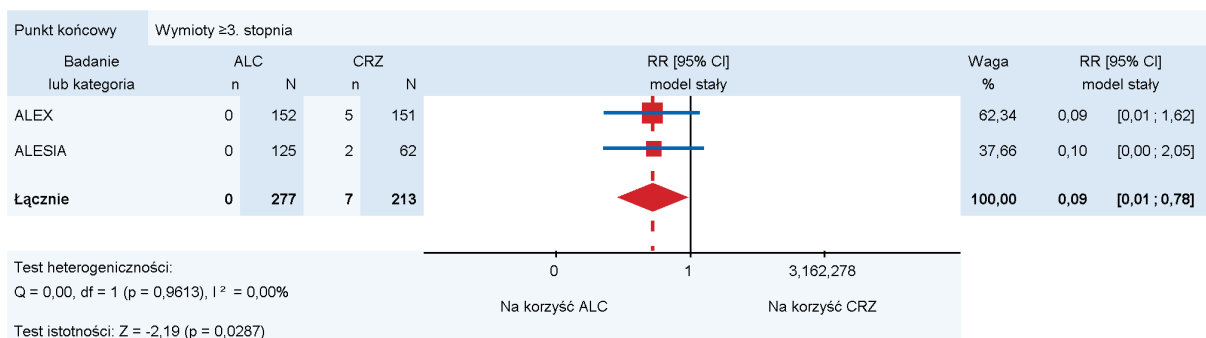












E.2. Wyniki porównania pośredniego ALTA-1L z badaniami ALEX i ALESIA

E.2.1. Progresa choroby

Tabela 141.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)

Punkty końcowe	Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
PFS wg oceny badacza	11,0 vs MA*	0,45 [0,30; 0,68]	0,33 [0,16; 0,70]^R	1,36 [0,59; 3,17]
PFS wg oceny niezależnej komisji^a	11,0 vs MA*	0,49 [0,33; 0,74]	0,46 [0,35; 0,60]	1,07 [0,66; 1,73]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA)

^R Model losowy (der Simonian&Laird).

a) Ocena niezależnej zaślepionej komisji w badaniu ALTA-1L oraz ocena niezależnej komisji (bez zaślepienia) w badaniach ALEX i ALESIA.

Tabela 142.

Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby / progresji w OUN wg oceny niezależnej komisji^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
11,0 vs MA*	0,30 [0,15; 0,60]	0,15 [0,10; 0,24]	2,00 [0,88; 4,54]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA)

a) Ocena niezależnej zaślepionej komisji w badaniu ALTA-1L oraz ocena niezależnej komisji (bez zaślepienia) w badaniach ALEX i ALESIA.

Tabela 143.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA) – analiza w warstwach

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena komisji)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Pacjenci z przerzutami do mózgu/OUN			
11,0 vs MA*	0,20 [0,09; 0,46]	0,22 [0,06; 0,78] ^R	0,91 [0,20; 4,16]
Pacjenci bez przerzutów do mózgu/OUN			
11,0 vs MA*	0,72 [0,44; 1,18]	0,45 [0,31; 0,64]	1,60 [0,87; 2,95]
Pacjenci nieleczeni uprzednio CHT systemową			
11,0 vs MA*	0,55 [0,34; 0,88]	0,40 [0,30; 0,52] ^R	1,38 [0,79; 2,38]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA)

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

Tabela 144.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny badacza dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA) – analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu/OUN w momencie rekrutacji do badania

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena badacza)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Pacjenci z przerzutami do mózgu/OUN			
11,0 vs MA*	0,24 [0,12; 0,45]	0,22 [0,06; 0,78] ^R	1,09 [0,26; 4,62]
Pacjenci bez przerzutów do mózgu/OUN			
11,0 vs MA*	0,57 [0,38; 0,84]	0,45 [0,31; 0,64]	1,27 [0,74; 2,17]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA)

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

Tabela 145.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wg oceny niezależnej komisji^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA) – analiza w grupie pacjentów bez uprzednio stosowanej CHT systemowej

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena komisji)	ALC vs CRZ (ocena komisji)	BRG vs ALC
11,0 vs MA*	0,55 [0,34; 0,88]	0,46 [0,35; 0,60]	1,20 [0,69; 2,07]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA)

a) Ocena niezależnej zaślepionej komisji w badaniu ALTA-1L oraz ocena niezależnej komisji (bez zaślepienia) w badaniach ALEX i ALESIA.

E.2.2. Przeżycie całkowite

Tabela 146.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)

Mediana okresu obserwacji [mies.]		HR [95%CI]	
BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
11,0 vs MA*	0,98 [0,50; 1,93]	0,50 [0,19; 1,30] ^R	1,96 [0,61; 6,35]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA). Dane niedojrzałe dla badań ALTA-1L, ALEX i ALESIA.

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

E.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 147.

Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]	
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena badacza)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs MA*	1,19 [0,99; 1,43]	1,13 [1,03; 1,23]	1,05 [0,86; 1,29]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA)

Badanie ALTA-1L: odpowiedź na leczenie wg oceny badacza potwierdzona ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna z kryteriami RECIST 1.1; badania ALEX i ALESIA: odpowiedź na leczenie wg oceny badacza, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.

Tabela 148.

Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA) – analiza w podgrupach w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu/OUN w momencie rekrutacji do badania

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]	
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena komisji)	ALC vs CRZ (ocena komisji)	BRG vs ALC
Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs MA*	2,72 [1,33; 5,59]	1,97 [1,24; 3,12]	1,38 [0,59; 3,24]
Całkowita odpowiedź (CR)	11,0 vs MA*	5,79 [0,30; 113,26]	7,30 [1,46; 36,51]	0,79 [0,03; 23,19]
Częściowa odpowiedź (PR)	11,0 vs MA*	2,33 [1,10; 4,94]	1,19 [0,66; 2,15]	1,96 [0,75; 5,09]
Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	11,0 vs MA*	3,96 [2,04; 7,70]	2,60 [1,72; 3,94]	1,52 [0,70; 3,33]
Całkowita odpowiedź (CR)	11,0 vs MA*	8,74 [2,13; 35,84]	4,65 [2,34; 9,21]	1,88 [0,39; 9,02]
Częściowa odpowiedź (PR)	11,0 vs MA*	2,37 [0,99; 5,68]	1,18 [0,59; 2,36]	2,01 [0,66; 6,13]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA).

Badanie ALTA-1L: odpowiedź na leczenie potwierdzona przez niezależną zaslepioną komisję ≥ 4 tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1; badania ALEX i ALESIA: odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.

E.2.4. Zaprzeszanie terapii

Tabela 149.

Zaprzeszanie terapii dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]	
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Ogółem	11,0 vs MA*	0,53 [0,39; 0,71]	0,51 [0,32; 0,84] ^R	1,04 [0,59; 1,83]
Progresja choroby	11,0 vs MA*	0,36 [0,24; 0,56]	0,48 [0,24; 0,98] ^R	0,75 [0,33; 1,70]
AE	11,0 vs MA*	2,01 [0,71; 5,74]	0,84 [0,49; 1,43]	2,39 [0,74; 7,74]
Zgon	11,0 vs MA*	1,26 [0,35; 4,59]	0,38 [0,11; 1,30]	3,32 [0,56; 19,73]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA)

^R Model losowy (der Simonian&Laird)

E.2.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 150.

Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]	
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
AE ogółem	11,0 vs MA*	0,97 [0,94; 1,003]	1,00 [0,97; 1,03]	0,97 [0,93; 1,01]
AE ≥3. stopnia	11,0 vs MA*	1,10 [0,90; 1,35]	0,74 [0,61; 0,92]	1,49 [1,11; 1,98]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	11,0 vs MA*	1,34 [0,66; 2,73]	0,85 [0,50; 1,42]	1,58 [0,65; 3,80]
AE prowadzące do redukcji dawek leku	11,0 vs MA*	1,35 [0,89; 2,06]	0,88 [0,61; 1,27]	1,53 [0,88; 2,68]
AE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku	11,0 vs MA*	1,25 [0,97; 1,61]	0,82 [0,59; 1,14]	1,52 [1,01; 2,31]
AE prowadzące do zgonu	11,0 vs MA*	1,01 [0,36; 2,79] ^a	0,57 [0,22; 1,46]	1,77 [0,44; 7,14]
SAE ogółem	11,0 vs MA*	0,76 [0,52; 1,11]	0,85 [0,63; 1,15]	0,89 [0,55; 1,45]

* MA – metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA)

a) W badaniu ALTA-1L raportowano AE prowadzące do zgonu w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Tabela 151.
Szczegółowe AE niezależnie od stopnia nasilenia^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Biegunka	0,90 [0,72; 1,13]	0,26 [0,18; 0,37]	3,46 [2,26; 5,29]
Nudności	0,47 [0,34; 0,65]	0,26 [0,18; 0,38]	1,81 [1,10; 2,96]
Zwiększenie stężenia ALT	0,60 [0,39; 0,91]	0,62 [0,48; 0,81]	0,97 [0,59; 1,59]
Wymioty	0,47 [0,31; 0,70]	0,18 [0,11; 0,29]	2,61 [1,39; 4,92]
Zmęczenie	0,86 [0,53; 1,41]	0,94 [0,63; 1,42]	0,91 [0,48; 1,73]
Zaparcia	0,35 [0,23; 0,55]	0,90 [0,71; 1,14]	0,39 [0,24; 0,64]
Wysypka	4,70 [1,38; 15,99]	1,71 [0,96; 3,03]	2,75 [0,71; 10,63]
Nieukładowe zawroty głowy	0,62 [0,33; 1,19]	0,43 [0,26; 0,73]	1,44 [0,63; 3,28]
Obrzęk obwodowy	0,11 [0,05; 0,26]	0,56 [0,38; 0,83]	0,20 [0,08; 0,49]
Dysgeusja ^b	0,23 [0,10; 0,55]	0,11 [0,04; 0,27]	2,09 [0,58; 7,52]
Ból mięśni	1,34 [0,48; 3,77] ^c	5,49 [2,24; 13,46]	0,24 [0,06; 0,96]

ALT – aminotransferaza alaninowa

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 (ALTA-1L) vs metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA).

a) W badaniu ALTA-1L przedstawiono AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ, z wyjątkiem bólu mięśni, który raportowano niezależnie od częstości występowania. W badaniu ALEX przedstawiono AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ. W badaniu ALESIA przedstawiono AE których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ.

b) Dysgeusja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczałego lub metalicznego posmaku.

c) AE raportowane niezależnie od częstości występowania (w badaniu ALTA-1L).

Tabela 152.
Szczegółowe AE ≥ 3 . stopnia^a dla porównania pośredniego BRG vs ALC w terapii raka płuca ALK+ (ALTA-1L vs MA)

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Biegunka	0,67 [0,11; 3,96]	0,20 [0,02; 2,02]	3,35 [0,18; 62,21]
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	11,08 [2,66; 46,21]	1,70 [0,54; 5,35]	6,52 [1,04; 40,67]
Nudności	0,50 [0,09; 2,70]	0,22 [0,04; 1,07]	2,27 [0,21; 24,19]
Zwiększenie stężenia ALT	0,15 [0,04; 0,67]	0,30 [0,15; 0,63]	0,50 [0,10; 2,43]
Wymioty	0,34 [0,04; 3,19]	0,09 [0,01; 0,78]	3,78 [0,17; 82,90]
Zaparcia	0,34 [0,01; 8,17]	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND
Wysypka	ND (0 vs 0 zdarzeń)	0,68 [0,14; 3,39]	ND
Nieukładowe zawroty głowy	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Dysgeusja ^b	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND (0 vs 0 zdarzeń)	ND

ALT – aminotransferaza alaninowa

Mediana okresu obserwacji [mies.]: BRG 11,0 (ALTA-1L) vs metaanaliza badań ALEX i ALESIA o okresie obserwacji dla ALC wynoszącym: 18,6 mies. (ALEX) oraz 16,2 mies. (ALESIA).

ND (nie dotyczy) w tabeli oznacza 0 zdarzeń w obu grupach, dla takich punktów końcowych nie liczono RR.

a) W badaniu ALTA-1L przedstawiono AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów lub których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi BRG i CRZ. W badaniu ALEX przedstawiono AE raportowane u $> 2\%$ pacjentów lub AE, których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ. W badaniu ALESIA przedstawiono AE których częstość występowania różniła się o $\geq 5\%$ pomiędzy grupami pacjentów leczonymi ALC i CRZ.

b) Dysgeusja jest jedną z odmian zaburzeń smaku, charakteryzującą się utrzymaniem w ustach nieprzyjemnego, słonego, zjełczalego lub metalicznego posmaku.

E.2.6. Jakość życia

W badaniu ALESIA nie podano informacji na podstawie jakiego kwestionariusza oceniano jakość życia pacjentów, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego BRG vs ALC na podstawie badań ALTA-1L i ALESIA nie było możliwe.

Aneks F. Formularz do oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I^o punkt końcowy:

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- **Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
 - Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrecrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<p>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</p>		
<p>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?</p>		
<p>Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...</p>		
<p>5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?</p>		
<p>5.3 ... wielu możliwych analiz danych?</p>		
<p>Ocena ryzyka błędu</p>		
<p>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:</p>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Aneks G. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

G.1. EMA (ADRREPORTS)

Tabela 153.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na czerwiec 2020) [60]

Zdarzenia niepożądane	Brygatynib	Kryzotynib	Alektynib
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	218	5486	1650

G.2. Raporty WHO / Vigibase

Tabela 154.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2020) [61]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Brygatynib	Kryzotynib	Alektynib
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2016	2010	2014
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7	369	104
Zaburzenia serca	19	500	124
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	14	4
Zaburzenia słuchu i błędnika	4	73	19
Zaburzenia endokrynologiczne	1	25	9
Zaburzenia wzroku/oka	16	848	56
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	113	2409	438
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	229	3882	966
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	10	549	150
Zaburzenia układu immunologicznego	1	40	8
Infekcje i infestacje	35	792	192
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	83	686	223
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	143	1355	451
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	26	616	105
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	38	433	336
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	182	2129	180
Zaburzenia układu nerwowego	67	1100	239
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	0	3	6
Problemy z produktem	0	26	7
Zaburzenia psychiczne	25	263	82
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	7	367	90
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	37	14

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	Brygatynib	Kryzotynib	Alektynib
Zaburzenia układu oddechowego	107	1403	455
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	58	397	329
Okoliczności społeczne	3	20	13
Procedury chirurgiczne i medyczne	19	57	33
Zaburzenia naczyniowe	33	380	68