

# Analiza Kliniczna

## Lorviqua<sup>®</sup> (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

[Redacted]

## Konflikt interesów

---

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 sierpnia 2022 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie .....	15
ANALIZA KLINICZNA .....	27
1 Cel opracowania.....	28
2 Metodyka .....	28
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	28
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	29
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	30
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	32
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	34
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	34
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	34
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	35
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	35
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	35
2.5 Analiza statystyczna.....	36
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	38
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	49
5 Lorlatynib versus kryzotynib – porównanie bezpośrednie .....	52
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	52
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	57
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	57
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	60
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna .....	62
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	64
5.4 Skuteczność kliniczna.....	66
5.4.1 Definicje punktów końcowych .....	66
5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	68
5.4.2.1 PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji	71

5.4.3	Przeżycie wolne od progresji choroby w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2).....	73
5.4.4	Przeżycie całkowite (OS).....	74
5.4.5	Odpowiedź na leczenie .....	75
5.4.5.1	Obiektywna odpowiedź (ORR) .....	75
5.4.5.2	Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC-ORR) .....	76
5.4.5.3	Pozostałe kategorie odpowiedzi .....	77
5.4.6	Czas do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-TTP) .....	79
5.4.7	Skumulowana częstość występowania progresji jako pierwsze zdarzenie .....	81
5.4.8	Czas trwania odpowiedzi (DOR) .....	82
5.4.9	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) .....	84
5.4.10	Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs).....	84
5.5	Bezpieczeństwo .....	87
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych .....	87
5.5.2	Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia .....	90
5.5.3	Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia .....	96
5.5.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	101
5.5.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	105
5.5.6	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki .....	107
5.5.7	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia .....	113
5.5.8	Zdarzenia niepożądane związane z OUN.....	119
5.5.8.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z OUN .....	119
5.5.8.2	Zdarzenia niepożądane związane z OUN dla lorlatynibu .....	120
6	Lorlatynib vs inhibitory ALK – metaanaliza sieciowa NMA .....	122
6.1	Włączone badania .....	122
6.2	Analiza heterogeniczności .....	123
6.2.1	Metodyka analizowanych badań.....	123
6.2.2	Populacja uwzględniona w analizowanych badaniach .....	137
6.2.2.1	Kryteria selekcji pacjentów .....	137
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka pacjentów .....	140
6.2.3	Charakterystyka procedur zastosowanych w analizowanych badaniach .....	152
6.2.4	Porównanie populacji analizowanych badań z populacją proponowanego programu lekowego – analiza wiarygodności zewnętrznej.....	157

6.3	Zakres przeprowadzonych analiz .....	164
6.3.1	Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego .....	164
6.3.2	Metodyka porównania pośredniego .....	167
6.4	Skuteczność kliniczna.....	169
6.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	169
6.4.1.1	PFS – wariant podstawowy.....	169
6.4.1.2	PFS – analiza wrażliwości 1 .....	173
6.4.1.3	PFS – analiza wrażliwości 2 .....	176
6.4.1.4	PFS – podgrupa z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN.....	179
6.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	182
6.4.2.1	OS – wariant podstawowy oceny.....	182
6.4.2.2	OS – analiza wrażliwości 1 .....	185
6.4.2.1	OS – analiza wrażliwości 2 .....	188
6.4.2.2	OS – analiza wrażliwości 3 .....	191
6.4.3	Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IC PFS) .....	194
6.4.4	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP CR) ..	197
6.4.5	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	199
6.4.6	Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC ORR) .....	203
6.4.7	Czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza EORTC QLQ-C30.....	205
6.4.8	Czas do pogorszenia jakości życia według złożonego wskaźnika objawów modułu QLQ-LC13	208
6.5	Bezpieczeństwo .....	210
6.5.1	AEs w 3-4 stopniu nasilenia .....	210
6.5.2	Ciężkie AEs (SAEs).....	213
6.5.3	AEs prowadzące do zakończenia leczenia .....	216
6.5.4	AEs prowadzące do zgonu.....	218
7	Lorlatynib – badania bez grupy kontrolnej.....	222
7.1	Opis metodyki włączonych badań .....	222
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	224
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	224
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	226

7.2.3	Wiarygodność zewnętrzna – zgodność włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym .....	228
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	232
7.4	Skuteczność kliniczna.....	232
7.4.1	Odpowiedź na leczenie .....	233
7.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	235
7.5	Bezpieczeństwo .....	235
8	Dodatkowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa na podstawie informacji z rejestrów zdarzeń niepożądanych.....	242
8.1	Metodyka.....	242
8.2	Badanie <i>Omar 2021</i> .....	247
8.3	Badanie <i>Sisi 2022</i> .....	251
8.4	Badanie <i>Waliany 2021</i> .....	256
8.5	Badanie <i>Zhou 2021</i> .....	259
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	261
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	265
11	Badania w toku .....	267
12	Wyniki .....	269
13	Dyskusja .....	278
14	Ograniczenia .....	282
15	Wnioski końcowe .....	284
16	Załączniki.....	285
16.1	Pełna ocena badań klinicznych według skali RoB2 .....	285
16.1.1	CROWN .....	285
16.1.2	ALEX .....	287
16.1.3	ALESIA .....	289
16.1.4	ALTA-1L .....	292
16.1.5	ASCEND-4.....	294
16.1.6	ASCEND-8.....	297
16.1.7	PROFILE 1014.....	299
16.1.8	PROFILE 1029.....	301
16.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	304
16.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	304

16.2.2	Skala Jadad.....	309
16.2.3	Skala NICE .....	309
16.2.4	Skala NOS.....	310
16.2.5	Skala AMSTAR 2 .....	312
16.2.6	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....	319
16.2.7	EORTC-QLQ-LC13.....	319
16.2.8	Kwestionariusz EQ-5D.....	320
16.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	321
16.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	325
16.4.1	Publikacje opisane w rozdziale prezentującym dodatkową ocenę bezpieczeństwa .....	327
16.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 327	
16.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	331
16.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	332
16.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	334
16.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	336
16.9.1	CROWN .....	336
16.9.2	Solomon 2018.....	343
16.9.3	ALESIA .....	352
16.9.4	ALEX .....	358
16.9.5	ALTA-1L .....	365
16.9.6	ASCEND-8.....	373
16.9.7	ASCEND-4.....	377
16.9.8	PROFILE 1014.....	386
16.9.9	PROFILE 1029.....	393
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	399
	Spis Tabel.....	400
	Spis Wykresów.....	407
	Piśmiennictwo .....	410

## Wykaz skrótów

ABPC	Atezolizumab, Bewacyzumab, Paklitaksel, Karboplatyna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
ALE	Alektynib
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Acute Lymphoma Kinase</i> )
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline phosphatase</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine aminotransferase</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophile Count</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AS	Zgodnie z podanym leczeniem (z ang. <i>As Treated</i> )
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate aminotransferase</i> )
AUC	Obszar pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i> )
AWA	Analiza Weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie (z ang. <i>Twice A Day</i> , łac. <i>Bis In Die</i> )
BIRC	Zaślepiąca, niezależna komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> )
BRY	Brygatynib
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CEA	Antygen rakowo-płodowy (z ang. <i>Carcinoembryonic Antigen</i> )
CER	Cerytynib
CHF	Zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>Congestive Heart Failure</i> )
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CM	Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (z ang. <i>Cancerous Meningitis</i> )
CNS	Centralny system nerwowy, ośrodkowy układ nerwowy (z ang. <i>Central Nervous System</i> )
CPK	Kinaza fosfokreatynowa (z ang. <i>Creatine phosphokinase</i> )



CR	Odpowiedź całkowita (z ang. Complete Responce)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Białko cytotoksyczne związane z limfocytami T (ang. <i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4</i> )
DBP	Rozkurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i> )
DCIS	Rak przewodowy in situ, przedinwazyjny rak przewodowy (z ang. <i>Ductal Carcinoma In Situ</i> )
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i> )
DGN	Dolna granica normy
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i> )
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration od Response</i> )
EBGM	Empiryczna bayesowska średnia geometryczna (ang. <i>empirical Bayesian geometric mean</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBUS	Ultrasonografia wewnątrzskrzelowa (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i> )
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EC-TTP	Pozaczaskowy czas do progresji (z ang. <i>Extracranial Time to Progression</i> )
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (z ang. <i>Event Free Survival</i> )
eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EML	<i>Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
EUS	Ultrasonografia wewnątrzprzełykowa (z ang. <i>Esophageal Ultrasound</i> )
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i> )
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Events Reporting System</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FFPE	Próbka utrwalona w formalinie i zatopionej w parafinie (z ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i> )
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> )
FSH	Hormon folikulotropowy, folikulotropina (z ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> )
GGN	Górna granica normy
GGT	Gamma glutamylotransferaza (z ang. <i>Gamma-glutamyltransferase</i> )

GI	Żołądkowo-jelitowy (z ang. <i>GastroInterstinal</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
hCG	Gonadotropina kosmówkowa
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IC	Wewnątrzczaskowo (z ang. <i>IntraCranial</i> )
IC	Komponenta informacyjna (ang. information component)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IC-TTP	Wewnątrzczaskowy czas do progresji (z ang. <i>Intracranial Time to Progression</i> )
IHC	Metoda immunohistochemiczna (z ang. <i>Immunohistochemistry</i> )
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i> )
INV	Badacz (z ang. <i>Investigator</i> )
IPCW	<i>Inverse Probability Of Censoring Weight</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRC	Niezależna komisja rewizyjna (z ang. <i>Independent Review Committee</i> )
IRR	Niezależna ocena radiologiczna (z ang. <i>Independent Radiology Review</i> )
IRT	Interaktywna technologia internetowa (z ang. <i>Interactive Response Technology</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IUD	Urządzenie wewnątrzmaciczne (z ang. <i>Intrauterine Device</i> )
IUS	Systemu wewnątrzmaciczny (z ang. <i>Intrauterine System</i> )
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
IWR	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web-Based Response</i> )
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i> )
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
JLCS	<i>Japanese Lung Cancer Society</i>

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRY	Kryzotynib
LCIS	Rak zrazikowy <i>in Situ</i> (z ang. <i>Lobular Carcinoma In Situ</i> )
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> )
LMD	Karcynomatoza opon mózgowych (z ang. <i>Leptomeningeal Disease</i> )
LOH	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>Loss of Heterozygosity</i> )
LOR	Lorlatynib
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left-Ventricle Ejection Fraction</i> )
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i> )
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MI	Zawał mięśnia sercowego (z ang. <i>Myocardial Infarction</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MR	Rezonans magnetyczny
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MSM	<i>Marginal Structural Model</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, z ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>New-Generation Sequencing</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
NOS	Bez ustalonego podtypu (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i> )

NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>New York Heart Association</i> )
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (CNS, z ang. <i>Central Nervous System</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PAS	<i>PRO analysis set</i> – wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy mają wykonaną ocenę PRO na początku badania i $\geq 1$ po jego rozpoczęciu.
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death 1</i> )
PDC	<i>Platinum Doublet Chemotherapy</i>
PD-L1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i> )
per	Percentyl
PET	Pozytonowa Tomografia Emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
PFS	Czas przeżycia do progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
PL	Program Lekowy
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
PRR	Proporcjonalny wskaźnik raportowania (z ang. <i>Proportional Reporting Ratio</i> )
PS	Przegląd systematyczny
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
QD	Raz dziennie (z ang. <i>Once Daily</i> )
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire–Core 30</i>
QLQ-LC13	<i>Quality of Life Questionnaire–Lung Cancer Module</i>

QT	Odstęp QT jest to odległość (czas) od początku załamka Q, czyli początku zespołu QRS, do końca załamka T. Obejmuje więc cały zespół QRS oraz załamek T.
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCHT	Radiochemioterapia
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
ROR	Iloraz szans zgłoszenia zdarzenia (ang. reporting odds ratio)
RPSFT	Metoda statystyczna (z ang. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RT	Radioterapia
RTG	Radiogram
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i> )
SBRT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i> )
SD	Odczylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLS	Laurylosiarczan sodu
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SBRT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i> )
SRS	Radiochirurgia stereotaktyczna (z ang. <i>Stereotactic Radiosurgery</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i> )
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. <i>T – primary tumor, N – nearby [regional] lymph nodes, M – distant metastasis</i> )
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
TTD	Czas do pogorszenia stanu (z ang. <i>Time to Deterioration</i> )
TTP	Czas do wystąpienia progresji choroby (z ang. <i>Time to Progression</i> )
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi nowotworu (z ang. <i>Time to Tumor Response</i> )

---

UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
WBC	Krwinki białe, erytrocyty (z ang. <i>White Blood Cells</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WHO-UMC	<i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i>
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. *anaplastic lymphoma kinase*), niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny lorlatynibu w analizowanej populacji. Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano informacje na temat porównania lorlatynibu (LOR) z refundowanymi w polskich warunkach inhibitorami ALK (w postaci porównania bezpośredniego lub w postaci porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowej). W przypadku, gdy autorzy włączonych opracowań wtórnych z metaanalizą prezentowali wyniki badań pierwotnych, nie były one zamieszczane w tabeli z charakterystyką przeglądów systematycznych – przedstawiano tylko wyniki porównania pośredniego lorlatynib vs zdefiniowane komparatory. Nie opisywano także PS, w których zaprezentowano tylko wyniki badania *CROWN*, zawierającego porównanie *head-to-head* LOR vs KRY, które zostało szczegółowo opisane w kolejnych rozdziałach, lecz jedynie wymieniono je jako potwierdzające strategię wyszukiwania.

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowego rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS)
  - obecność rearanżacji w genie ALK
  - zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)
  - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego nowotworu

- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca
- wiek powyżej 18 roku życia
- sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotylinib stosowane zgodnie z zapisami ChPL, w porównaniu pośrednim dopuszczono włączenie badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub oceniane inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
  - przeżycie całkowite
  - przeżycie wolne od progresji choroby/czas do progresji choroby
  - odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa)
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie
  - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie
  - odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych
  - przeżycie bez progresji zmian wewnątrzczaszkowych
  - jakość życia
  - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
  - Lorlatynib – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych
  - Porównanie pośrednie – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w postaci pełnotekstowej, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały produkt leczniczy Lorviqua (lorlatynib) w populacji chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji



genu *ALK*. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## Wyniki

Do raportu włączono 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Ando 2021*, *Chuang 2021*, *Ma 2021*, *Peng 2021*, *Zhao 2021*, *Wang 2022* i *Yu 2022*. Ponadto zidentyfikowano też 4 przeglądy systematyczne, w których zaprezentowano tylko wyniki bezpośredniego porównania lorlatynibu z kryzotynibem w oparciu o dane z badania *CROWN: Cameron 2022*, *Cirne 2021*, *Pellegrino 2018* i *Tan 2022*. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

### Lorlatynib versus kryzotynib – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie *CROWN* porównujące bezpośrednio lorlatynib z kryzotynibem w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanzacją genu *ALK*, wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Była to wieloośrodkowa (104 ośrodki w 23 krajach) próba kliniczna z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji, ale punkty końcowe dotyczące PFS i odpowiedzi na leczenie obok oceny lokalnej, były analizowane przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC), co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Badanie zostało opisane w

publikacji *Shaw 2020* (wyniki analizy dla okresu obserwacji o medianie 18,3 miesiący w grupie lorlatynibu i 14,8 miesiący w grupie kryzotynibu dla głównego punktu końcowego [data odcięcia: 20 marzec 2020 r.]) i *Solomon 2022* (ocenę wewnątrzczaszkowej skuteczności i bezpieczeństwa dla tego samego odcięcia danych) oraz dodatkowo w doniesieniach konferencyjnych: *Solomon 2022a* (aktualizacja skuteczności i bezpieczeństwa względem publikacji głównej [data odcięcia: 20 wrzesień 2021 r.] – mediana okresu obserwacji w grupie lorlatynibu wyniosła 36,7 miesiąca, a w grupie kryzotynibu 29,3 miesiąca), *Solomon 2022b* (ocena progresji choroby w trakcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej [PFS2] – data odcięcia: 20 wrzesień 2021 r.), *Mazieres 2021* (ocena jakości życia chorych za pomocą punktów raportowanych przez pacjenta [PROs]).

W wyniku randomizacji do badania *CROWN* włączono 296 pacjentów – 149 do grupy LOR (lorlatynib) i 147 do grupy KRY (kryzotynib). Średni wiek pacjentów był nieco wyższy w pierwszej z tych grup i wynosił odpowiednio 59,1 vs 55,6 lat. W obu grupach interwencji odsetek mężczyzn był niższy niż kobiet i wynosił 44% w grupie lorlatynibu i 38% w grupie kryzotynibu. Większość pacjentów była rasy białej i azjatyckiej (93%) oraz charakteryzował ich stopień 0 lub 1 sprawności ECOG (96%). Najwięcej było osób niepalących (54% w grupie LOR i 64% w grupie KRY). W większości w badaniu uwzględniono pacjentów w IV stadium choroby oraz chorych z rakiem gruczołowym (odpowiednio 93% i 95%). Przerzuty do mózgu odnotowano u 26% pacjentów leczonych LOR i 27% chorych otrzymujących KRY. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa była wdrożona u 7% pacjentów. Autorzy badania zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami.

## Skuteczność kliniczna

**Przeżycie wolne od progresji choroby.** Lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem istotnie wydłużał czas do progresji choroby lub zgonu: mediana PFS nie została osiągnięta w grupie lorlatynibu, natomiast w grupie kryzotynibu wynosiła 9,3 (95% CI: 7,6; 11,1) miesiąca: HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41),  $p < 0,001$  (ocena centralna). Wyniki te potwierdzono w ocenie lokalnej oraz w podgrupach wyróżnionych ze względu na charakterystyki wyjściowe, gdzie obserwowano spójne i znamienne statystycznie wyniki, w tym także wśród pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu: HR = 0,20 (95% CI: 0,10; 0,43), jak również bez wyjściowych przerzutów: HR = 0,32 (95% CI: 0,20; 0,49). Uaktualniona analiza PFS dała praktycznie identyczne i również znamienne wyniki.

Roczne PFS w grupie lorlatynibu wyniosło 78% (95% CI: 70; 84) w porównaniu do 39% (95% CI: 30; 48) w grupie KRY, podobnie w podgrupie pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu wartości te wyniosły odpowiednio 78% (95% CI: 60; 88) versus 22% (95% CI: 9; 39), a u chorych bez wyjściowych przerzutów do mózgu 78% (95% CI: 69; 85) i 45% (95% CI: 34; 55). Trzyletnie PFS u chorych leczonych lorlatynibem wyniosło 63,5% i było ponad 3-krotnie wyższe niż w grupie kryzotynibu – 18,9%

W momencie odcięcia danych 20 września 2021 r.  $\geq 1$  kolejną ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową otrzymało w ramieniu lorlatynibu 33 (22,1%) chorych (z czego jako pierwszą kolejną linię w 63,6% podano inhibitor ALK, a w 36,3% chemioterapię standardową), a w grupie kryzotynibu 103 (70,1%) pacjentów (jako pierwszą kolejną linię praktycznie wszyscy otrzymali ALK TKIs – 93,2%, a CHT – 2,9%).

. Mediana czasu trwania leczenia pierwszą kolejną terapią przeciwnowotworową wyniosła dla grupy lorlatynibu 9,6 miesiący (IQR: 2,9; 18,1) i 13,3 miesiący (IQR: 4,8; 21,2) dla grupy kryzotynibu. Lorlatynib istotnie zmniejszał również ryzyko progresji lub zgonu (liczone od randomizacji) w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2), w porównaniu do kryzotynibu: HR = 0,45 (95% CI: 0,30; 0,67).

**Przeżycie całkowite.** W momencie pierwszego odcięcia danych analizy odnotowano 21 (15%) zgonów w grupie LOR i 28 (19%) w grupie KRY, mediany nie zostały osiągnięte. Oszacowany hazard względny zgonu wyniósł HR = 0,72 (95% CI: 0,41; 1,25). Autorzy zaznaczyli, że dane nie były wystarczająco dojrzałe, żeby przeprowadzić wiarygodną analizę

**Obiektywna odpowiedź na leczenie.** Odnotowano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu lorlatynibu, w porównaniu do kryzotynibu: RB = 1,31 (95% CI: 1,11; 1,55),  $p = 0,0013$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 14). Obserwacje te potwierdzono również w dłuższym okresie obserwacji: RB = 1,32 (95% CI: 1,12; 1,55),  $p = 0,0008$ , NNT = 6 (95% CI: 4; 13).

Lorlatynib zwiększał również istotnie w porównaniu z kryzotynibem prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej, zarówno wśród pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN, RB = 3,29 (95% CI: 1,70; 6,37),  $p = 0,0004$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 4). W grupie pacjentów z mierzalnymi zmianami, RB = 3,57 (95% CI: 1,29; 9,86),  $p = 0,0142$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 4). Istotne wyniki w tych podgrupach na korzyść lorlatynibu obserwowano również w dłuższym okresie obserwacji.

Czas do uzyskania odpowiedzi był zbliżony pomiędzy grupą lorlatynibu i kryzotynibu (mediana około 1,8 miesiąca), ale czas

utrzymywania się odpowiedzi na leczenie był dłuższy wśród pacjentów otrzymujących lorlatynib – w momencie ostatniej analizy mediana tego czasu wciąż nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kryzotynibu wynosiła 9,6 miesięcy. Podobne zależności odnotowano w podgrupach pacjentów z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN (mieralne i niemieralne vs mieralne).

#### **Czas do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-TTP).**

Mediana czasu do wystąpienia IC-TTP w grupie lorlatynibu nie została osiągnięta, a w grupie kryzotynibu wyniosła 16,6 miesiąca. Ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej w danym czasie było istotnie niższe dla lorlatynibu: HR = 0,08 (95% CI: 0,040; 0,174). Wśród pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu odnotowano podobne zależności – lorlatynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej, HR = 0,10 (95% CI: 0,037; 0,268). Również w podgrupie pacjentów bez wyjściowych przerzutów do mózgu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji w grupie chorych otrzymujących lorlatynib względem kryzotynibu: HR = 0,02 (95% CI: 0,002; 0,136).

**Czas do pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC-TTP CR).** Autorzy badania przeprowadzili również analizę typu konkurencyjnego ryzyka (CR, ang. *competitive risk*), w której rozpatrywano czas do wystąpienia a progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia, przed ogólną progresją lub zgonem. Lorlatynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia, HR = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,18). Podobne wyniki obserwowano w podgrupie chorych z wyjściowo obecnymi przerzutami w OUN, HR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,24), jak i bez przerzutów do OUN, HR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,42).

**Jakość życia.** Mediana czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia (QoL, według

kwestionariusza EORTC QLQ-C30) wynosiła 24,0 miesiące dla lorlatynibu i 12,0 miesięcy dla kryzotynibu. Oszacowane ryzyko wystąpienia pogorszenia ogólnego stanu pacjenta nie różniło się znamiennej pomiędzy grupami LOR vs KRY, HR = 0,92 (95% CI: 0,65; 1,29). Nie stwierdzono również znamienych różnic między grupami w ocenie czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTD) objawów raka płuc (kaszel, duszność lub ból w klatce piersiowej), HR = 1,09 (95% CI: 0,82; 1,44; p = 0,5415).

W ocenie ogólnej jakości życia (QoL) wykazano istotną statystycznie poprawę u chorych leczonych lorlatynibem względem kryzotynibu, oszacowana różnica między grupami wyniosła MD = 4,65 (95% CI: 1,14; 8,16), p < 0,01. Nie wykazano istotnych klinicznie i statystycznie różnic pomiędzy grupami LOR vs KRY w poszczególnych składowych domeny funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

#### **Bezpieczeństwo**

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich (100%) pacjentów z grupy lorlatynibu i 98,6% chorych z grupy kryzotynibu. Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono w obu grupach u około 30% pacjentów. Odnotowane zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia leczenia u kilku procent chorych w obu grupach (6,7% LOR vs 9,2 KRY), a u 20,8% vs 15,5% w wyniku stwierdzonych AEs konieczna była redukcja dawki odpowiednio dla lorlatynibu i kryzotynibu. AEs skutkujące zgonem pacjentów raportowano w obu grupach u około 5% pacjentów. Nie stwierdzono różnic pomiędzy lorlatynibem a kryzotynibem w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do zgonu, redukcji dawki lub zakończenia leczenia.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 lub 4 stopnia raportowano u 72,5% chorych w grupie

lorlatynibu i 55,6% chorych z grupy kryzotynibu, a wynik był znamiennej statystycznie: RR = 1,30 (95% CI: 1,09; 1,56), NNH = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0034. W grupie lorlatynibu zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem były najczęściej związane z zaburzeniem gospodarki lipidowej i obejmowały hipertriglicydemię i hipercholesterolemię. Dla większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych o 3 lub 4 stopniu nasilenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Stosowanie lorlatynibu, w porównaniu do kryzotynibu skutkowało istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia następujących AEs 3-4 stopnia:

- Hipercholesterolemia: 16,1% vs 0,0%, RR = 46,71 (95% CI: 2,87; 760,97), NNH = 7 (95% CI: 5; 10), p = 0,0069;
- Hipertrójglicydemia: 20,1% vs 0,0%, RR = 58,15 (95% CI: 3,59; 942,10), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), p = 0,0042;
- Zwiększenie masy ciała: 16,8% vs 2,1%, RR = 7,94 (95% CI: 2,45; 25,72), NNH = 7 (95% CI: 5; 13), p = 0,0005;
- Nadciśnienie tętnicze: 10,1% vs 0,0%, RR = 29,55 (95% CI: 1,78; 489,32), NNH = 10 (95% CI: 7; 20), p = 0,0181.

Natomiast w przypadku następujących AEs 3-4 stopnia spowodowanych leczeniem lorlatynibem zamiast kryzotynibem ryzyko ich wystąpienia było znamiennej statystycznie mniejsze:

- Neutropenia: 0,7% vs 8,5%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,60), NNT = 13 (95% CI: 8; 34), p = 0,0143;
- Zmniejszona liczba neutrofilów: 0,0% vs 7,0%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,77), NNT = 15 (95% CI: 9; 38), p = 0,0321.

### Lorlatynib vs inhibitory ALK – metaanaliza sieciowa

Ze względu na brak badań porównujących lorlatynib z inhibitorami ALK II generacji – alektynibem (ALE), brygatynibem (BRY) oraz cerytynibem w dawce 450 mg (CER 450), przeprowadzono porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej. Włączono do niej, poza badaniem CROWN (porównanie bezpośrednie z kryzotynibem [KRY]), 7 kolejnych badań RCT, przy czym dopuszczono włączenie badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego:

- ALEX [BO28984, NCT02075840] – ALE 600 mg tid vs KRY 250 mg tid – publikacje Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020;
- ALESIA [NCT02838420] – ALE 600 mg tid vs KRY 250 mg tid – publikacja Zhou 2019;
- ALTA-1L [NCT02737501] – BRY 180 mg qd vs KRY 250 mg tid – publikacje Camidge 2018, Camidge 2020, Camidge 2021, Garcia Campelo 2021;
- ASCEND-4 [NCT01828099] – CER 750 mg qd vs CHT – publikacja Soria 2017;
- ASCEND-8 [NCT02299505] – CER 450 mg qd vs CER 750 mg qd – publikacja Cho 2019;
- PROFILE 1014 [NCT01154140] – KRY 250 mg tid vs CHT – publikacje Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018a;
- PROFILE 1029 [NCT01639001] – KRY 250 mg tid vs CHT – publikacja Wu 2018;

Jak wspomniano, badania ASCEND-4, PROFILE 1014 oraz PROFILE 1029 nie oceniały (poza kryzotynibem) poszukiwanych komparatorów i

zostały uwzględnione w sieci jedynie celem umożliwienia porównania pośredniego lorlatynibu z cerytynibem w dawce 450 mg (przez porównania pośrednie LOR → KRY → CHT → CER 750 → CER 450). Włączono również doniesienie konferencyjne *Peters 2020*, które prezentowało dodatkowe (uaktualniona ocena w dłuższym okresie obserwacji) wyniki dla badania *ALEX*.

Analizowane badania były ogólnie spójne pod względem ocenianej populacji. Były to względnie duże próby kliniczne z randomizacją, obejmujące populację przynajmniej 140 chorych. W każdym z analizowanych badań uwzględniono dorosłych pacjentów a mediany wieku były bardzo zbliżone – w zakresie 48-61 lat. W badaniach uwzględniano nieco więcej kobiet – ich odsetek wynosił przeciętnie około 60%. W każdym z analizowanych badań dopuszczono udział chorych z przerzutami w OUN, pod warunkiem, że były one bezobjawowe lub odpowiednio kontrolowane – odsetki pacjentów z takimi przerzutami mieściły się w zakresie od 20% do 42%. Znaczna większość pacjentów ocenianych w badaniach (powyżej 90%) uzyskała ocenę sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. W każdym z ocenianych badań uwzględniono chorych w 1 linii leczenia (nie otrzymujących wcześniej leczenia w chorobie zaawansowanej), ale w przypadku 2 prób (*ALTA-1L* oraz *ASCEND-8*) uwzględniono również pacjentów, którzy mogli otrzymywać takie leczenie – o ile w badaniu *ASCEND-8* wyróżniono podgrupę chorych leczonych w 1 linii, to w przypadku próby *ALTA-1L* oceniano pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia inhibitorami ALK TKI, którzy mogli jednak otrzymać chemioterapię w chorobie zaawansowanej – ogólnie, wcześniejszą chemioterapię (w tym w chorobie zaawansowanej) otrzymało około 27% chorych. Wpływ tego potencjalnego ograniczenia na wyniki przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Pacjenci rasy azjatyckiej stanowili około 41% populacji

analizowanych w badaniach, ale 2 badania (*ALESIA*, *PROFILE 1029*) uwzględnili jedynie pacjentów rasy azjatyckiej. Większość pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach nie paliła nigdy papierosów – odsetki takich pacjentów wahały się od 54% do 75%. Ogółem, kryzotynib był najczęściej ocenianą interwencją w analizowanych badaniach, w związku z czym został wybrany jako leczenie referencyjne w prowadzonej sieci porównań.

### Skuteczność kliniczna

#### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

W porównaniu z inhibitorami I i II generacji refundowanymi w polskich warunkach, lorlatynib istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie:

- LOR vs KRY: **HR = 0,28 (95% CrI: 0,19; 0,41);**
- LOR vs ALE: **HR = 0,61 (95% CrI: 0,38; 0,98);**
- LOR vs BRY: **HR = 0,54 (95% CrI: 0,31; 0,93);**
- LOR vs CER 450: **HR = 0,31 (95% CrI: 0,15; 0,66).**

Wyniki te potwierdzono w przeprowadzonych analizach wrażliwości. W podgrupie chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN obserwowano spójny trend, ale istotne statystycznie wyniki odnotowano jedynie dla porównania z kryzotynibem: **HR = 0,21 (95% CrI: 0,10; 0,44)**. W porównaniu z alektynibem oraz brygatynibem wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, odpowiednio: HR = 0,57 (95% CI: 0,24; 1,36) oraz HR = 0,84 (95% CI: 0,32; 2,18).

**Przeżycie całkowite.** W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych



statystycznie różnic (ze względu na brak danych porównanie z CER 450 nie było możliwe):

- LOR vs KRY: HR = 0,72 (95% CrI: 0,41; 1,26);
- LOR vs ALE: HR = 1,24 (95% CrI: 0,64; 2,38);
- LOR vs BRY: HR = 0,89 (95% CrI: 0,44; 1,78).

Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdziły obserwowane wyniki. Należy pamiętać, że dane dotyczące przeżycia całkowitego w większości badań, w tym dotyczących lorlatynibu, nie były jeszcze wystarczająco dojrzałe.

**Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IC PFS).** Dostępne dane pozwalały na porównanie lorlatynibu z kryzotynibem (**HR = 0,17 [95% CrI: 0,10; 0,29]**) oraz brygatynibem (HR = 0,55 [95% CI: 0,24; 1,23]). Ryzyko wewnątrzczaszkowej progresji choroby lub zgonu było mniejsze w przypadku zastosowania lorlatynibu, ale znamienne różnice odnotowano tylko w porównaniu z kryzotynibem.

**Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP CR).** Lorlatynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia progresji w porównaniu z kryzotynibem: **HR = 0,06 (95% CrI: 0,02; 0,18)** oraz brygatynibem: **HR = 0,20 (95% CrI: 0,05; 0,73)**; liczbą redukcję odnotowano także versus alektynib: HR = 0,39 (95% CrI: 0,12; 1,27), ale różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Porównanie z cerytynibem nie było możliwe.

**Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).** W porównaniu z rozpatrywanymi komparatorami, lorlatynib istotnie zwiększał szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z kryzotynibem: **OR = 2,42 (95% CrI: 1,46; 4,03)**. W porównaniu z pozostałymi

komparatorami – alektynibem: OR = 1,25 (95% CI: 0,62; 2,51); brygatynibem: OR = 1,36 (95% CI: 0,66; 2,82) i cerytynibem 450: OR = 1,36 (95% CI: 0,45; 4,09) obserwowano spójnie zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ale obserwowany efekt nie uzyskał znamienności statystycznej.

**Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC ORR).** W porównaniu lorlatynibu z kryzotynibem odnotowano istotne zwiększenie szansy uzyskania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie: **OR = 9,11 (95% CrI: 3,20; 28,19)**, w przypadkach pozostałych komparatorów, dla których była możliwa analiza, wyniki nie były znamienne statystycznie: vs alektynib: OR = 1,62 (95% CI: 0,47; 5,91); vs brygatynib: OR = 0,73 (95% CI: 0,16; 3,26).

**Jakość życia.** Zarówno w ocenie czasu do pogorszenia jakości życia według **ogólnego** wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30, jak i w ocenie czasu do pogorszenia **złożonego** wyniku oceny objawów duszności, kaszlu lub bólu w klatce piersiowej, nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy lorlatynibem, a kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem.

### Bezpieczeństwo

Terapia lorlatynibem wiązała się z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3-4, w porównaniu do kryzotynibu: OR = 2,38 (95% CrI: 1,44; 3,95) oraz alektynibu: OR = 3,40 (95% CrI: 1,83; 6,37). W porównaniu z brygatynibem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: OR = 1,31 (95% CI: 0,65; 2,67). Należy podkreślić, że w przypadku lorlatynibu większość działań 3-4 stopnia dotyczyła zaburzeń gospodarki lipidowej i nie prowadziła do zwiększenia ryzyka konieczności zakończenia leczenia lub obniżenia jakości życia w porównaniu do komparatorów.

Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy lorlatynibem a pozostałymi komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (porównanie z kryzotynibem oraz alektynibem), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia (porównanie z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem), oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (porównanie z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem).

### Lorlatynib – badania bez grupy kontrolnej

W badaniu klinicznym NCT01970865 prowadzonym w populacji chorych z NDRP i rearanżacją genów *ALK* lub *ROS1*, składającym się z pierwszej i drugiej fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo lorlatynibu. Wyniki drugiej części badania, uwzględnionej w raporcie, przedstawia publikacja *Solomon 2018*. W badaniu tym wyróżniono kilka kohort chorych ze zmianami w genach *ALK* lub *ROS1*, spośród których tylko kohorta pierwsza (EXP1) dotyczyła populacji zgodnej z ocenianą w niniejszym raporcie: pacjentów z NDRP i rearanżacją genu *ALK*, nie otrzymujących wcześniejszego leczenia (ang. *treatment-naive*). W ramach tej kohorty oceniano 30 chorych o średnim wieku 57,4 lat, spośród których odsetek mężczyzn wynosił 57%. Wszyscy chorzy mieli status sprawności ECOG oceniony na 0.

### Skuteczność kliniczna

W ocenianej kohorcie pacjentów w okresie obserwacji o medianie około 7 miesięcy **całkowita odpowiedź na leczenie** wystąpiła u 3% chorych, natomiast **odpowiedź częściową** stwierdzono u 87% chorych. Spośród 30 pacjentów kohorty wcześniej nieleczonej u 27 (90,0%; 95% CI: 73,5%; 97,9%) uzyskano obiektywną odpowiedź. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie

została osiągnięta (95% CI: 10,0; NO), a mediana okresu obserwacji dla oceny odpowiedzi wynosiła 6,9 miesiący (IQR: 5,6; 12,5). W danym okresie obserwacji **mediana czasu przeżycia bez progresji choroby** nie została osiągnięta (95% CI: 11,4; NO).

### Bezpieczeństwo

W publikacji *Solomon 2018* dane na temat bezpieczeństwa obejmowały poza kohortą pacjentów z obecną rearanżacją genu *ALK* nie otrzymujących wcześniej leczenia (EXP1), także wszystkie pozostałe kohorty badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu. Przedstawiono również aktualizację danych bezpieczeństwa z datą odcięcia 2 lutego 2018 r. (poster i doniesienie konferencyjne *Besse 2018*). W badaniu tym większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Do najczęstszych TRAEs należały hipercholesterolemia (81%), hipertriglicydemia (60,4%), obrzęk (43,3%) oraz neuropatia obwodowa (29,8%). Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia należały hipercholesterolemia i hipertriglicydemia (po około 16% chorych). Ciężkie TRAEs wystąpiły u 6,9% chorych. Do najczęstszych z nich należał wpływ na funkcje poznawcze (0,7% w ocenie bez względu na stopień nasilenia, jak i dla TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia). Podawanie lorlatynibu czasowo wstrzymano u 30% chorych, a u 22% pacjentów konieczna była redukcja dawki. Nie odnotowano żadnych zgonów związanych z prowadzonym leczeniem. W aktualizacji danych na temat bezpieczeństwa (z datą odcięcia 2 lutego 2018 r.) dane były zbliżone do wyników z poprzedniego odcięcia danych.

## Wnioski

---

Obecnie w polskich warunkach u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu *ALK* niepoddanych leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego nowotworu w ramach pierwszej linii refundowane są inhibitory kinazy tyrozynowej *ALK* I i II generacji. Przy ich zastosowaniu z czasem jednak dochodzi do pojawienia się mutacji warunkujących oporność na leczenie Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* III generacji charakteryzującym się wysoką efektywnością w ośrodkowym układzie nerwowym oraz szerokim spektrum działania przeciwko najbardziej znanym mutacjom oporności na domenę kinazy *ALK*. Wprowadzenie do refundacji lorlatynibu w I linii leczenia stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów – najbardziej skuteczne leczenie na początku choroby, obejmujące również zmiany wewnątrzczaszkowe, które maksymalnie wydłuża czas do pierwszej progresji choroby, jednocześnie zapewniając pacjentom dobrą jakość życia.

W badaniu klinicznym z randomizacją oraz w przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą metaanalizy sieciowej obserwowano wysoką skuteczność lorlatynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP i obecną rearanżacją genu *ALK*. W porównaniu z lekami poprzednich generacji (I oraz II) lek ten istotnie zmniejszył ryzyko progresji lub zgonu, przy czym najsilniejszy efekt obserwowano przy ocenie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia progresji. Nie wykazano znamienych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy interwencjami, przy czym należy zaznaczyć, że wyniki dotyczące tego punktu końcowego są mocno niedojrzałe. Lorlatynib wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, nie prowadząc do obniżenia jakości życia,

a spośród zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia głównie występowały zaburzenia gospodarki lipidowej, a częstość zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia była liczbowo niższa w porównaniu do komparatorów.

Podsumowując należy stwierdzić, że lorlatynib stanowi nowoczesną i skuteczną terapię o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pacjentów.



Podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa lorlatynibu w porównaniu z inhibitorami ALK I i II generacji refundowanymi w polskich warunkach w na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA).

Punkt końcowy	LOR versus			
	KRY	ALE	BRY	CER 450
<b>Skuteczność kliniczna</b>				
<b>HR (95% CrI)</b>				
PFS	<b>0,28 (0,19; 0,41)</b>	<b>0,61 (0,38; 0,99)</b>	<b>0,54 (0,31; 0,93)</b>	<b>0,31 (0,15; 0,66)</b>
OS	0,72 (0,41; 1,26)	1,24 (0,64; 2,38)	0,89 (0,44; 1,78)	–
Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IC PFS)	<b>0,17 (0,10; 0,29)</b>	–	0,55 (0,24; 1,23)	–
Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP CR)	<b>0,06 (0,02; 0,18)</b>	0,39 (0,12; 1,27)	<b>0,20 (0,05; 0,73)</b>	–
Czasu do pogorszenia ogólnego wskaźnika jakości życia (TTD QoL)	0,92 (0,65; 1,30)	1,28 (0,61; 2,66)	1,31 (0,80; 2,16)	–
Czasu do pogorszenia złożonego wskaźnika objawów oddechowych (TTD CS)	1,09 (0,82; 1,44)	0,99 (0,60; 1,65)	1,34 (0,83; 2,18)	–
<b>OR (95% CrI)</b>				
ORR	<b>2,42 (1,46; 4,03)</b>	1,25 (0,62; 2,51)	1,36 (0,66; 2,82)	1,36 (0,45; 4,09)
Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC ORR)	<b>9,11 (3,20; 28,19)</b>	1,62 (0,47; 5,91)	0,73 (0,16; 3,26)	–

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Punkt końcowy	LOR versus			
	KRY	ALE	BRY	CER 450
<b>Bezpieczeństwo</b>				
OR (95% CrI)				
AEs 3-4*	2,38 (1,44; 3,95)	3,40 (1,83; 6,37)	1,31 (0,65; 2,67)	–
SAEs	1,38 (0,50; 3,78)	1,49 (0,44; 5,45)	–	–
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0,72 (0,31; 1,65)	0,79 (0,29; 2,15)	0,45 (0,14; 1,40)	–
<b>Legenda:</b> LOR istotnie lepszy    LOR liczbowo lepszy    LOR liczbowo gorszy    LOR istotnie gorszy				

\* - należy podkreślić, że w przypadku lorlatynibu większość działań 3-4 stopnia dotyczyła zaburzeń gospodarki lipidowej i nie prowadziła do wzrostu ryzyka zakończenia leczenia lub obniżenia jakości życia w porównaniu do komparatorów.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib, LOR) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. *anaplastic lymphoma kinase*), niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 26 sierpnia 2022 r.):

- *ASCO Annual Meeting* – z lat 2016-2022;
- *ESMO Congress* – z lat 2017-2021;
- *IASLC World Conference on Lung Cancer* – z lat 2019-2021;
- *IASLC North American Conference on Lung Cancer* – z lat 2019-2020;
- *IASLC Targeted Therapies in Lung Cancer* – z lat 2019-2022;
- *AACR Annual Meeting* – z lat 2019-2022;
- *AACR Tumor Immunology and Immunotherapy* – z lat 2019-2021;
- *AACR-IASLC International Joint Conference: Lung Cancer Translational Science from the Bench to the Clinic* – z roku 2020;
- *EORTC-NCI-AACR Molecular Targets and Cancer Therapeutics* – z lat 2019-2021;
- *CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference: Translating Science into Survival* – z roku 2019;
- *SITC Annual Meeting & Pre-Conference Programs* – z lat 2019-2021;
- *ISPOR 2022: The Future of HEOR in Patient-Driven Digital Healthcare* – z roku 2022;
- *the Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting* – z roku 2022;
- *1st Croatian Virtual Congress of Oncology Pharmacy* – z roku 2022.

## 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii uwzględniono także wyszukiwanie prób RCT dla wszystkich komparatorów. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	"non small cell lung cancer"[all]
2	"NSCLC"[tw]
3	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]
4	#1 OR #2 OR #3
5	lorlatinib[nm] OR lorlatinib[all]
6	#5 AND #4
7	alectinib[nm] OR alectinib[all]
8	ceritinib[nm] OR ceritinib[all]
9	brigatinib[nm] OR brigatinib[all]
10	crizotinib[mh] OR crizotinib[all]
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#11 AND #4
13	randomized controlled trial[pt]
14	random allocation[mh]

Nr	Kwerendy
15	random*[tiab]
16	controlled[tiab]
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16
18	#12 AND #17
19	#6 OR #18

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

Nr	Kwerendy
1	'non small cell lung cancer'/dm AND [embase]/lim
2	'nsccl' AND [embase]/lim
3	'non small cell lung cancer'/mj AND [embase]/lim
4	#1 OR #2 OR #3
5	('lorlatinib' OR 'lorlatinib'/exp) AND [embase]/lim
6	#4 AND #5
7	('alectinib'/exp OR 'alectinib') AND [embase]/lim
8	('ceritinib'/exp OR 'ceritinib') AND [embase]/lim
9	('brigatinib'/exp OR 'brigatinib') AND [embase]/lim
10	('crizotinib'/exp OR 'crizotinib') AND [embase]/lim
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#4 AND #11
13	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
14	random*:ab,ti AND [embase]/lim
15	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
16	randomization:de AND [embase]/lim
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16
18	#12 AND #17
19	#6 OR #18

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

Nr	Kwerendy
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]
2	NSCLC
3	"non small cell lung cancer"
4	#1 OR #2 OR #3

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Nr	Kwerendy
5	lorlatinib
6	#5 AND #4
7	alectinib in Trials
8	ceritinib in Trials
9	brigatinib in Trials
10	crizotinib OR [mh "crizotinib"] in Trials
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10 in Trials
12	#11 AND #4 in Trials
13	#6 OR #12

Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 sierpnia 2022 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Lorviqua 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS)</li> <li>obecność rearanżacji w genie ALK</li> <li>zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV)</li> <li>brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego nowotworu</li> <li>obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych</li> <li>nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedrobnokomórkowy rak płuca bez rearanżacji genu kinazy ALK</li> <li>wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego nowotworu (dopuszczano w porównaniu pośrednim badania, gdzie pacjenci mogli stosować wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego nowotworu, poszukując następnie wyników w podgrupie nie poddanej takiemu postępowaniu – ale wyjątek ten dotyczył tylko możliwości uprzedniego zastosowania chemioterapii)</li> <li>obecność przeciwwskazań do stosowania lorlatinibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> </ul>



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 roku życia</li> <li>sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG</li> </ul>	
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie niezgodne z ChPL Lorviqua</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>alektynib</li> <li>brygatynib</li> <li>cerytynib</li> <li>kryzotynib</li> <li>stosowane zgodnie z zapisami ChPL</li> <li>w porównaniu pośrednim dopuszczono włączenie badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub oceniane inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>komparator nie był wymagany w przypadku badań bez grupy kontrolnej dla lorlatynibu</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby/czas do progresji choroby</li> <li>odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa)</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie</li> <li>odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych</li> <li>przeżycie wolne od progresji zmian wewnątrzczaszkowych</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lorlatynib – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych</li> <li>Porównanie pośrednie – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w postaci pełnotekstowej, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej</li> </ul>

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

#### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

#### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

#### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa lorlatynibu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano informacje na temat porównania lorlatynibu (LOR) z refundowanymi w polskich warunkach inhibitorami ALK (w postaci porównania bezpośredniego lub w postaci porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowej). W przypadku, gdy autorzy włączonych opracowań wtórnych z metaanalizą prezentowali wyniki badań pierwotnych, nie były one zamieszczane w tabeli z charakterystyką przeglądów systematycznych – przedstawiano tylko wyniki porównania pośredniego lorlatynib vs zdefiniowane komparatory. Nie opisywano także PS, w których zaprezentowano tylko wyniki badania *CROWN*, zawierającego porównanie *head-to-head* LOR vs KRY, które zostało szczegółowo

opisane w kolejnych rozdziałach, lecz jedynie wymieniono je jako potwierdzające strategię wyszukiwania.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały produkt leczniczy Lorviqua (lorlatynib) w populacji chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019*,

Higgins 2022). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2022). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2022).

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

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa).

Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 24 sierpnia 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 441 w Pubmed, 1414 w Embase oraz 414 w Cochrane (łącznie 2207, w tym 608 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 600 opracowań wtórnych, spośród których 24 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano informacje na temat porównania lorlatynibu (LOR) z refundowanymi w polskich warunkach inhibitorami ALK (w postaci porównania bezpośredniego lub w postaci porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowej). W przypadku, gdy autorzy włączonych opracowań wtórnych z metaanalizą prezentowali wyniki badań pierwotnych, nie były one zamieszczane w tabeli z charakterystyką przeglądów systematycznych – przedstawiano tylko wyniki porównania pośredniego lorlatynibu vs zdefiniowane komparatory. Nie opisywano także PS, w których zaprezentowano tylko wyniki badania *CROWN*, zawierającego porównanie *head-to-head* LOR vs KRY, które zostało szczegółowo opisane w kolejnych rozdziałach, lecz jedynie wymieniono je jako potwierdzające strategię wyszukiwania.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Ando 2021*, *Chuang 2021*, *Ma 2021*, *Peng 2021*, *Zhao 2021*, *Wang 2022* i *Yu 2022*. Ponadto zidentyfikowano też 4 przeglądy systematyczne, w których zaprezentowano tylko wyniki bezpośredniego porównania lorlatynibu z kryzotynibem w oparciu o dane z badania *CROWN*: *Cameron 2022* (ocena leczenia ALK TKIs w terapii NDRP z rearanżacją ALK), *Cirne 2021* (analiza częstości bradykardii podczas leczenia ALK TKIs), *Pellegrino 2018* (ocena toksyczności płucnej podczas leczenia ALK TKIs) i *Tan 2022* (porównanie wyników skuteczności między jednoramiennymi próbami wczesnej fazy, a badaniami z randomizacją fazy późniejszej). Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Ando 2021</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chuang 2021</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Ma 2021</i>	+	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Peng 2021</i>	–	+/-	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Zhao 2021</i>	+	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Wang 2022</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Yu 2022</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych, wszystkie te przeglądy otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności. Ogółem we włączonych przeglądach systematycznych w ramach oceny skuteczności klinicznej analizowano PFS, OS i ORR. W większości przedstawiono też dane na temat oceny bezpieczeństwa – informacji takich nie zaprezentowano w opracowaniach *Wang 2022* i *Zhao 2021*.

Rezultaty z włączonych przeglądów systematycznych wskazują przeważnie, że:

- w ramach oceny PFS LOR w odniesieniu do:
  - CHT (*Ando 2021, Ma 2021, Peng 2021, Zhao 2021*), KRY (*Ando 2021, Chuang 2021, Ma 2021, Peng 2021, Zhao 2021*), CER (*Ando 2021, Ma 2021, Zhao 2021*) i BRY (*Ando 2021, Chuang 2021, Yu 2022*) istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu;
  - ALE nie wykazuje istotnych różnic (*Ando 2021, Chuang 2021*);
- w ramach analizy OS LOR względem:
  - CHT, KRY, CER, ALE i BRY nie wykazuje znamienych różnic (*Ando 2021, Ma 2021, Peng 2021, Zhao 2021*; w przypadku BRY także *Yu 2022*);
- w ramach oceny ORR LOR względem:
  - CHT, KRY, CER, ALE i BRY nie wykazuje istotnych różnic (*Ando 2021, Ma 2021*; w przypadku BRY także *Yu 2022*);
  - KRY charakteryzuje się większą częstością takiej odpowiedzi (*Chuang 2021*);
- w ramach oceny AEs ogółem LOR w porównaniu do:
  - KRY, ALE i BRY charakteryzuje się podobną częstością (*Ando 2021*);
- w ramach analizy AEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia LOR odnośnie do:
  - BRY nie wykazuje znamienych różnic (*Ando 2021, Chuang 2021, Ma 2021, Yu 2022*);

- KRY (*Ando 2021, Chuang 2021*) i ALE (*Ando 2021, Chuang 2021, Peng 2021*) charakteryzuje się znanymi większą częstością takich zdarzeń;
- w ramach oceny SAEs ogółem LOR względem:
  - KRY nie różni się istotnie (*Ando 2021*);
  - ALE charakteryzuje się istotnie większą częstością takich zdarzeń (*Ando 2021*).

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz głównych wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.



Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie lorlatynibu w leczeniu chorych na NDRP z rearanżacją ALK.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Ando 2021</b></p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa LOR i ALE u pacjentów z NDRP i rearanżacją genu ALK</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<p><b>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</b></p> <p><b>Przeszukane bazy danych:</b> PubMed, Cochrane Library, EMBASE, SCOPUS (do 6 maja 2021 r.).</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy.</p> <p>Nie zastosowano restrykcji językowych.</p> <p><b>Oceniana populacja:</b> pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK i co najmniej 1 zmianą mierzalną oraz ECOG 0-2 i bez wcześniejszego leczenia systemowego</p> <p><b>Oceniana interwencja:</b> LOR, BRY, ALE, CER, KRY i CHT</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> PFS, OS, ORR i ocena bezpieczeństwa</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> RCT III fazy</p> <p><b>AMSTAR 2:</b> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania dla LOR: <i>CROWN</i> (Shaw 2020).</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniały kryteria niniejszego raportu: <i>ASCEND 4</i> (CER, Soria 2017), <i>PROFILE 1014</i> (KRY, Solomon 2014), <i>ALEX</i> (ALE, Peters 2017), <i>ALTA-1L</i> (BRY, Camidge 2018), <i>PROFILE 1029</i> (KRY, Wu 2018), <i>ALESIA</i> (ALE, Zhou 2019).</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <p><b>PFS:</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,121 (95% CrI: 0,078; 0,187)</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,280 (95% CrI: 0,191; 0,411)</b></p> <p><b>LOR vs CER: HR = 0,220 (95% CrI: 0,131; 0,367)</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,742 (95% CrI: 0,466; 1,180)</p> <p><b>LOR vs BRY: HR = 0,572 (95% CrI: 0,326; 0,997)</b></p> <p><b>PFS – pacjenci z przerzutami do OUN:</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,108 (95% CrI: 0,047; 0,248)</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,200 (95% CrI: 0,097; 0,414)</b></p> <p><b>LOR vs CER: HR = 0,115 (95% CrI: 0,060; 0,398)</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,542 (95% CrI: 0,299; 1,285)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 1,003 (95% CrI: 0,333; 2,979)</p> <p><b>PFS – pacjenci bez przerzutów do OUN:</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,135 (95% CrI: 0,081; 0,226)</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,320 (95% CrI: 0,205; 0,501)</b></p> <p><b>LOR vs CER: HR = 0,283 (95% CrI: 0,152; 0,523)</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,705 (95% CrI: 0,402; 1,234)</p> <p><b>LOR vs BRY: HR = 0,445 (95% CrI: 0,227; 0,864)</b></p> <p><b>OS:</b></p> <p>LOR vs CHT: HR = 0,590 (95% CrI: 0,292; 1,185)</p> <p>LOR vs KRY: HR = 0,721 (95% CrI: 0,413; 1,256)</p> <p>LOR vs CER: HR = 0,810 (95% CrI: 0,363; 1,792)</p> <p>LOR vs ALE: HR = 1,180 (95% CrI: 0,590; 2,354)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,736 (95% CrI: 0,305; 1,759)</p>	<p>Nie wykazano znamienych różnic w ocenie PFS i OS między LOR, a ALE, jednak podczas terapii LOR istotnie częstsze były AEs w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia i SAEs ogółem.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><b>ORR:</b></p> <p>LOR vs CHT: OR = 10,49 (95% CrI: 5,583; 19,61)</p> <p>LOR vs KRY: OR = 2,292 (95% CrI: 1,391; 3,768)</p> <p>LOR vs CER: OR = 1,454 (95% CrI: 0,668; 3,140)</p> <p>LOR vs ALE: OR = 1,102 (95% CrI: 0,572; 2,115)</p> <p>LOR vs BRY: OR = 1,424 (95% CrI: 0,699; 2,886)</p> <p><b>AEs ogółem:</b></p> <p>LOR vs KRY: OR = 1,010 (95% CrI: 0,985; 1,035)</p> <p>LOR vs ALE: OR = 1,018 (95% CrI: 0,985; 1,051)</p> <p>LOR vs BRY: OR = 1,041 (95% CrI: 1,001; 1,083)</p> <p><b>AEs ≥ 3 stopnia nasilenia:</b></p> <p><b>LOR vs KRY: OR = 1,300 (95% CrI: 1,085; 1,554)</b></p> <p><b>LOR vs ALE: OR = 1,918 (95% CrI: 1,486; 2,475)</b></p> <p>LOR vs BRY: OR = 1,181 (95% CrI: 0,900; 1,546)</p> <p><b>SAEs ogółem:</b></p> <p>LOR vs KRY: OR = 1,249 (95% CrI: 0,881; 1,768)</p> <p><b>LOR vs ALE: OR = 1,614 (95% CrI: 1,042; 2,503)</b></p> <p><b>SAEs ≥ 3 stopnia nasilenia:</b></p> <p>LOR vs KRY: OR = 1,219 (95% CrI: 0,816; 1,818)</p> <p>LOR vs ALE: OR = 1,255 (95% CrI: 0,737; 2,146)</p>	
<p><b>Chuang 2021</b></p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa systemowych opcji terapeutycznych pierwszej linii stosowanych w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov (do 12 grudnia 2020 r.).</p> <p>Ponadto przeszukano doniesienia konferencji ASCO, AACR, ESMO i WCLC.</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.</p>	<p>Badania dla LOR: <i>CROWN</i> (Shaw 2020).</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniały kryteria niniejszego raportu: <i>ALEX</i> (ALE, Camidge 2019), <i>ALTA-1L</i> (BRY, Camidge 2020), <i>ALESIA</i> (ALE, Zhou 2019).</p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <p><b>PFS:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,68 (95% CI: 0,42; 1,08)</p> <p><b>LOR vs BRY: HR = 0,57 (95% CI: 0,34; 0,95)</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41)</b></p> <p><b>PFS z wyjściowymi przerzutami do mózgu:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,75 (95% CI: 0,34; 1,66)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,79 (95% CI: 0,33; 1,94)</p>	<p>Lorlatynib istotnie wydłuża medianę PFS w porównaniu do BRY i KRY, natomiast nie różni się pod tym względem wobec ALE. Lorlatynib okazał się najlepszym lekiem z analizowanym pod względem oceny ORR w ramach analizy SUCRA.</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania:</u> badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<p><u>Oceniana populacja:</u> dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z rearanżacją genu ALK, wcześniej nieleczenie ALK TKIs</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> ALK TKIs</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> skuteczność i ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT II i III fazy, analizujące różne ALK TKIs</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p><b>LOR vs KRY: HR = 0,20 (95% CI: 0,10; 0,40)</b></p> <p><b>PFS bez wyjściowych przerzutów do mózgu:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,74 (95% CI: 0,42; 1,30)</p> <p><b>LOR vs BRY: HR = 0,49 (95% CI: 0,27; 0,91)</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,32 (95% CI: 0,20; 0,51)</b></p> <p><b>ORR:</b></p> <p>LOR vs ALE: Response Ratio = 1,16 (95% CI: 0,96; 1,40)</p> <p>LOR vs BRY: Response Ratio = 1,11 (95% CI: 0,88; 1,42)</p> <p><b>LOR vs KRY: Response Ratio = 1,31 (95% CI: 1,11; 1,55)</b></p> <p><b>AEs ≥ 3 stopnia nasilenia:</b></p> <p><b>LOR vs ALE: Risk Ratio = 1,62 (95% CI: 1,24; 2,12)</b></p> <p>LOR vs BRY: Risk Ratio = 1,07 (95% CI: 0,84; 1,37)</p> <p><b>LOR vs KRY: Risk Ratio = 1,27 (95% CI: 1,07; 1,52)</b></p>	
<p><b>Ma 2021</b></p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa systemowych opcji terapeutycznych pierwszej linii stosowanych w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov (do 10 września 2021 r.).</p> <p>Ponadto przeszukano doniesienia konferencji ASCO, ESMO, ECC i WCLC z lat 2016-2021.</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy.</p> <p>Nie zastosowano restrykcji językowych.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie zaawansowanym (stadium II/IV/nawrót) NDRP z rearanżacją genu ALK</p>	<p>Badania dla LOR: <i>CROWN (Shaw 2020)</i>.</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniały kryteria niniejszego raportu: <i>ASCEND 4 (CER, Soria 2017)</i>, <i>PROFILE 1014 (KRY, Solomon 2017 i Solomon 2018)</i>, <i>ALEX (ALE, Peters 2017 i Mok 2020)</i>, <i>ALTA-1L (BRY, Camidge 2018 i Camidge 2020)</i>, <i>PROFILE 1029 (KRY, Wu 2018)</i>, <i>ALESIA (ALE, Zhou 2019)</i>.</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu</p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <p><b>PFS:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,68 (95% CI: 0,23; 2,12)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,57 (95% CI: 0,16; 2,05)</p> <p><b>LOR vs CER: HR = 0,22 (95% CI: 0,05; 0,89)</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,36)</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,28 (95% CI: 0,11; 0,69)</b></p> <p><b>OS:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 1,06 (95% CI: 0,44; 2,6)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,77 (95% CI: 0,31; 1,98)</p> <p>LOR vs CER: HR = 0,79 (95% CI: 0,3; 2,15)</p> <p>LOR vs CHT: HR = 0,58 (95% CI: 0,26; 1,31)</p>	<p>Alektynib i lorlatynib charakteryzują się najlepszą skutecznością terapeutyczną w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu ALK.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p><u>Oceniana interwencja:</u> CER, KRY, ALE, BRY, Ensartynib, LOR i inne ALK TKIs</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> PFS, OS, ORR i zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT II i III fazy, porównujące co najmniej 2 ALK TKIs pierwszej linii leczenia (w tym zestawienie dwóch różnych dawek tego samego leku); nie włączano również porównań chemioterapii oraz nieopublikowanych danych lub analiz przypadków</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.	<p>LOR vs KRY: HR = 0,72 (95% CI: 0,36; 1,43)</p> <p><b>ORR:</b></p> <p>LOR vs ALE: OR = 1,10 (95% CI: 0,07; 14,24)</p> <p>LOR vs BRY: OR = 1,35 (95% CI: 0,06; 27,46)</p> <p>LOR vs CER: OR = 1,63 (95% CI: 0,05; 56,95)</p> <p>LOR vs CHT: OR = 11,84 (95% CI: 0,87; 176)</p> <p>LOR vs KRY: OR = 2,29 (95% CI: 0,25; 18,63)</p> <p><b>AEs <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia:</b></p> <p>LOR vs ALE: OR = 3,46 (95% CI: 0,35; 38,24)</p> <p>LOR vs BRY: OR = 1,67 (95% CI: 0,12; 24,25)</p> <p>LOR vs CER: OR = 0,46 (95% CI: 0,02; 8,59)</p> <p>LOR vs CHT: OR = 1,01 (95% CI: 0,10; 10,17)</p> <p>LOR vs KRY: OR = 2,12 (95% CI: 0,32; 13,88)</p> <p><b>PFS u pacjentów bez wyjściowych przerzutów do OUN:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,15 (95% CI: 0,02; 1,25)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,1 (95% CI: 0,01; 1,04)</p> <p><b>LOR vs CER: HR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,51)</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,21)</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,37)</b></p>	
<p><b>Peng 2021</b></p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych pierwszej linii stosowanych w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov (do 30 czerwca 2021 r.).</p> <p>Podano słowa kluczowe. Nie zastosowano restrykcji językowych.</p> <p>Nie podano zastosowanych kwerend.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie lub</p>	<p>Badania dla LOR: <i>CROWN (Shaw 2020)</i>.</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniały kryteria niniejszego raportu: <i>ALEX (ALE, Peters 2017)</i>, <i>ALESIA (ALE, Zhou 2019)</i>, <i>ALTA-1L (BRY, Camidge 2018)</i>, <i>ASCEND-4 (CER, Soria 2017)</i>, <i>PROFILE 1014 (KRY, Solomon 2014)</i>,</p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <p><b>PFS:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,82 (95% CI: 0,26; 2,98)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,57 (95% CI: 0,13; 2,58)</p> <p>LOR vs CER: HR = 0,22 (95% CI: 0,04; 1,14)</p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,28 (95% CI: 0,10; 0,80)</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,43)</b></p>	<p>Terapia lorlatynibem charakteryzuje się największą skutecznością w zakresie PFS i posiada najmniejsze ryzyko progresji w OUN u pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK w porównaniu z innymi lekami pierwszej linii, ale</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano źródeł finansowania</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> ALE, BRY, CER, KRY, Ensartynib, LOR</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> PFS, OS, progresja w OUN, zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia oraz SAEs</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT III fazy, porównujące co najmniej 2 różne ALK TKIs w pierwszej linii leczenia; wykluczano publikacje, które przedstawiały wyniki jedynie analiz w podgrupach, badanie, gdzie terapia ALK TKIs była stosowana jako leczenie adjuwantowe, neoadjuwantowe oraz podtrzymujące lub jako sekwencyjne leczenie z chemioterapią oraz próby prezentujące dane na temat leczenia niezaakceptowanego przez FDA</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>cytologicznie zaawansowanym (stadium III/IV/nawrót) NDRP z rearanżacją genu ALK</p>	<p><i>PROFILE 1029</i> (KRY, Wu 2018).</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p><b>OS:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 1,08 (95% CI: 0,25; 5,55)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,79 (95% CI: 0,12; 5,15)</p> <p>LOR vs CER: HR = 0,80 (95% CI: 0,10; 6,44)</p> <p>LOR vs KRY: HR = 0,72 (95% CI: 0,19; 2,73)</p> <p>LOR vs CHT: HR = 0,59 (95% CI: 0,12; 3,02)</p> <p><b>Ryzyko progresji w OUN:</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,35 (95% CI: 0,07; 1,82)</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,20 (95% CI: 0,03; 1,34)</p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,26)</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,20)</b></p> <p><b>AEs <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia:</b></p> <p><b>LOR vs ALE: OR = 4,26 (95% CI: 1,22; 15,53)</b></p> <p>LOR vs BRY: OR = 1,69 (95% CI: 0,36; 7,91)</p> <p>LOR vs CER: OR = 0,84 (95% CI: 0,13; 5,53)</p> <p>LOR vs KRY: OR = 2,12 (95% CI: 0,71; 6,41)</p> <p>LOR vs CHT: OR = 1,88 (95% CI: 0,41; 8,67)</p> <p><b>SAEs:</b></p> <p>LOR vs ALE: OR = 1,63 (95% CI: 0,59; 4,75)</p> <p>LOR vs KRY: OR = 1,38 (95% CI: 0,57; 3,33)</p>	<p>wiąże się z większą toksycznością.</p>
<p><b>Wang 2022</b></p> <p>Celem przeglądu jest porównanie lorlatynibu, alektynibu i brygatynibu w zaawansowanym NDRP u pacjentów nieleczonych inhibitorem ALK lub u pacjentów nieleczonych z rearanżacją genu ALK</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Przeegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Cochrane Controlled Trial Register, EMBASE, Medline, Science Citation Index (do stycznia 2021 r.).</p> <p>Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</p> <p>Nie podano zastosowanych kwerend.</p>	<p>Badania dla LOR: <i>CROWN</i> (Shaw 2020)</p> <p>Badania dla komparatorów: <i>ALTA-1L</i> (BRY, Camidge 2018, Camidge 2020), <i>ALEX</i> (ALE, Peters 2017, Camidge 2019), <i>ALESIA</i> (ALE, Zhou 2019).</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu</p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <p><b>Pacjenci nieleczeni (nie przyjmujący inhibitorów ALK oraz chemioterapii):</b></p> <p><b>LOR vs BRY: HR = 0,54 (95% CI: 0,31; 0,94)</b></p> <p><b>LOR vs ALE: HR = 0,59 (95% CI: 0,37; 0,94)</b></p> <p><b>Pacjenci nieleczeni inhibitorami ALK:</b></p> <p><b>LOR vs BRY: HR = 0,57 (95% CI: 0,34; 0,95)</b></p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,65 (95% CI: 0,42; 1,01)</p>	<p>W zakresie PFS lorlatynib jest najlepszym wyborem leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP nieleczonych inhibitorem ALK lub nieleczonych (nieleczonych inhibitorami ALK i chemioterapią). Spośród lorlatynibu, alektynibu, brygatynibu i kryzotynibu, lorlatynib miał</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci nieleczeni inhibitorem ALK/nieleczony ALK-dodatni zaawansowany NDRP</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> BRY, ALE, LOR, KRY (wspólny komparator)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> PFS, OS, odsetek odpowiedzi, zdarzenia niepożądane; wykluczano próby bez takich punktów końcowych oraz publikacje bez analiz głównych z badań</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p><b>Pacjenci z przerzutami do OUN:</b> LOR vs BRY: HR = 0,80 (95% CI: 0,31; 2,06) LOR vs ALE: HR = 0,67 (95% CI: 0,29; 1,56)</p> <p><b>Pacjenci bez przerzutów do OUN:</b> <b>LOR vs BRY: HR = 0,49 (95% CI: 0,27; 0,90)</b> LOR vs ALE: HR = 0,72 (95% CI: 0,40; 1,28)</p>	<p>największe prawdopodobieństwo osiągnięcia najlepszych wskaźników potwierdzonej odpowiedzi ogólnej (48%) i potwierdzonej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (44%).</p>
<p><b>Yu 2022</b></p> <p>Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa BRY z innymi ALK TKIs jako I linii leczenia u pacjentów z NDRP i rearanżacją genu ALK</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Cochrane, CNKI i WangFang (od stycznia 2010 r. do października 2021 r.).</p> <p>Dodatkowo przeszukano także konferencje ASCO, ESMO, WCLC i CSCO.</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy.</p> <p>Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <p>Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania.</p> <p>Oceniana populacja: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (IIIB-IV) NDRP z rearanżacją genu ALK, wcześniej nieleczony ALK TKIs</p> <p>Oceniana interwencja: ALK TKIs</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> PFS, OS, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT (faza III)</p>	<p>Badania dla LOR: <i>CROWN (Shaw 2020)</i></p> <p>Badania dla komparatorów: <i>ASCEND-4 (CER, Soria 2017), PROFILE 1014 (KRY, Solomon 2014), PROFILE 1029 (KRY, Wu 2018), ALESIA (ALE, Zhou 2019), ALTA-1L (BRY, Camidge 2018), ALEX (ALE, Peters 2017)</i></p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <p><b>PFS:</b> <b>LOR vs BRY: HR = 0,58 (95% CI: 0,35; 0,96)*</b></p> <p><b>PFS u pacjentów z przerzutami do mózgu:</b> LOR vs BRY: HR = 0,8 (95% CI: 0,31; 2,04)*</p> <p><b>OS:</b> LOR vs BRY: HR = 1,45 (95% CI: 0,65; 3,23)*</p> <p><b>ORR:</b> LOR vs BRY: OR = 1,30 (95% CI: 0,64; 2,63)*</p> <p><b>ORR u pacjentów z przerzutami do mózgu:</b> LOR vs BRY: OR = 1,43 (95% CI: 0,14; 14,29)*</p> <p><b>AEs ≥ 3 stopnia nasilenia:</b> LOR vs BRY: OR = 1,10 (95% CI: 0,53; 2,33)*</p> <p><b>AEs prowadzące do przerwania leczenia:</b> LOR vs BRY: OR = 0,51 (95% CI: 0,16; 1,59)*</p> <p><b>AEs wymagające redukcji dawki:</b></p>	<p>Ryzyko progresji lub zgonu było znamienne niższe podczas terapii LOR w odniesieniu do BRY. Nie stwierdzono istotnych różnic między BRY a LOR w pozostałych analizowanych w PS punktach końcowych</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<u>AMSTAR 2</u> : Krytycznie niska wiarygodność		LOR vs BRY: OR = 0,64 (95% CI: 0,29; 1,41)*	
<p><b>Zhao 2021</b></p> <p>Celem przeglądu jest porównanie skuteczności obecnie stosowanych terapii w przypadku NDRP z rearanżacją genu ALK i z przerzutami do mózgu oraz ustalenie właściwej ścieżki terapeutycznej</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: Przeszukane bazy danych: Cochrane Library, EMBASE, PubMed i ClinicalTrials.gov (do grudnia 2020 r.).</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <p>Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencji ASCO, ESMO, IASLC oraz SNO.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: dorośli (≥ 18 lat), których status ECOG wynosił 0 lub 1, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym NDRP (w tym zaawansowanym, tj. III/IV/nawracający/przerzuty odległe [np. mózg, wątroba, kości]) wraz z rearanżacją genu ALK oraz bezobjawowymi i neurologicznie stabilnymi przerzutami do mózgu, a także przewidywaną długością życia co najmniej 3 miesiące oraz odpowiednimi funkcjami poszczególnych narządów</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: systemowe terapie, w tym farmakologiczne, operacyjne, radiologiczne oraz ich skojarzenia</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: OS, PFS i bezpieczeństwo</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT II/III fazy; wykluczano próby z udziałem pacjentów z potwierdzonymi przerzutami do rdzenia kręgowego lub opon miękkich,</p>	<p>Badania dla LOR: <i>CROWN</i> (Shaw 2020)</p> <p>Badania dla komparatorów: <i>ASCEND-4</i> (CER, Soria 2017), <i>PROFILE 1014</i> (KRY, Solomon 2018), <i>PROFILE 1029</i> (KRY, Wu 2018), <i>ALESIA</i> (ALE, Zhou 2019), <i>ALTA-1L</i> (BRY, Camidge 2020), <i>ALEX</i> (ALE, Mok 2020).</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <p><b>PFS pacjentów z przerzutami do mózgu:</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,010 (95% CI: NO; 0,13)*</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,022 (95% CI: NO; 0,17)*</b></p> <p><b>LOR vs CER: HR = 0,022 (95% CI: NO; 0,30)*</b></p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,151 (95% CI: NO; 2,44)*</p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,185 (95% CI: 0,02; 2,5)*</p> <p><b>ORR pacjentów z przerzutami do mózgu:</b></p> <p><b>LOR vs CHT: OR = NO (95% CI: 10; NO)*</b></p> <p><b>LOR vs CER: OR = NO (95% CI: 1,67; NO)*</b></p> <p>LOR vs KRY: OR = 8,33 (95% CI: 0,103; 1000)*</p> <p>LOR vs ALE: OR = 1,92 (95% CI: NO; 1000)*</p> <p>LOR vs BRY: OR = 0,77 (95% CI: 0,002; NO)</p> <p><b>PFS:</b></p> <p><b>LOR vs CHT: HR = 0,05 (95% CI: 0,020; 0,128)*</b></p> <p><b>LOR vs CER: HR = 0,137 (95% CI: 0,051; 0,405)*</b></p> <p><b>LOR vs KRY: HR = 0,158 (95% CI: 0,072; 0,351)*</b></p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,44 (95% CI: 0,15; 1,35)*</p> <p>LOR vs ALE: HR = 0,53 (95% CI: 0,21; 1,35)*</p> <p><b>OS:</b></p> <p>LOR vs CHT: HR = 0,41 (95% CI: 0,04; 4,17)*</p> <p>LOR vs KRY: HR = 0,55 (95% CI: 0,08; 3,57)*</p> <p>LOR vs BRY: HR = 0,63 (95% CI: 0,04; 9,09)*</p> <p>LOR vs CER: HR = 0,65 (95% CI: 0,03; 12,5)*</p> <p>LOR vs ALE: HR = 1,43 (95% CI: 0,17; 18,25)*</p>	<p>Alektynib jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu, a następnie lorlatynib, szczególnie po wystąpieniu oporności na alektynib.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>których oczekiwana długość życia wynosiła mniej niż 3 miesiące, a także opisy przypadków, badania podstawowe oraz przeglądy i metaanalizy</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 24 sierpnia 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 441 w Pubmed, 1414 w Embase oraz 414 w Cochrane (łącznie 2269). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 607.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1662) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1610 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 50;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 14;
- brak odpowiednich komparatorów: 1;
- nieodpowiednia metodyka badania: 425.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (21), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (499), opracowania wtórne (600). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (52) rekordy, spośród których 33 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 6;
- nieprawidłowa interwencja: 4;
- nieodpowiednia populacja: 9;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 13.

Do raportu włączono więc 19 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

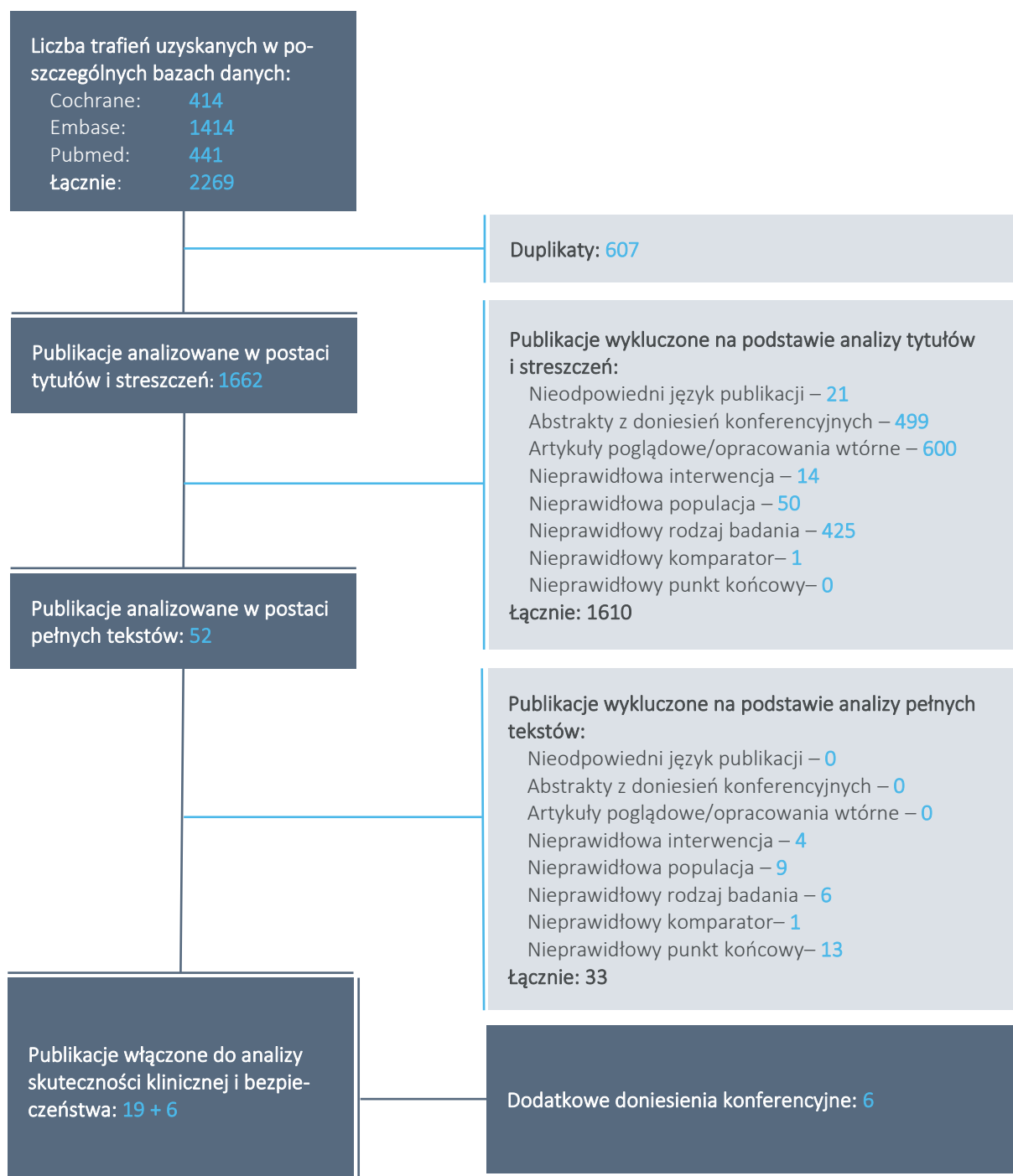
- badania oceniające lorlatynib (LOR):
  - badanie RCT *CROWN* [NCT03052608] – LOR 100 mg QD [1 raz dziennie] vs KRY 250 mg BID [2 razy dziennie] – publikacje *Shaw 2020* oraz *Solomon 2022*;

- badanie obserwacyjne *Solomon 2018* [NCT01970865] – LOR 100 mg QD;
- badania RCT oceniające komparatory uwzględnione w porównaniu pośrednim:
  - *ALEX* [BO28984, NCT02075840] – ALE 600 mg BID vs KRY 250 mg BID – publikacje *Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020*;
  - *ALESIA* [NCT02838420] – ALE 600 mg BID vs KRY 250 mg BID – publikacja *Zhou 2019*;
  - *ALTA-1L* [NCT02737501] – BRY 180 mg QD vs KRY 250 mg BID – publikacje *Camidge 2018, Camidge 2020, Camidge 2021, Garcia Campelo 2021*;
  - *ASCEND-4* [NCT01828099] – CER 750 mg QD vs CHT – publikacja *Soria 2017*;
  - *ASCEND-8* [NCT02299505] – CER 450 mg QD vs CER 750 mg QD – publikacja *Cho 2019*;
  - *PROFILE 1014* [NCT01154140] – KRY 250 mg BID vs CHT – publikacje *Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018a*;
  - *PROFILE 1029* [NCT01639001] – KRY 250 mg BID vs CHT – publikacja *Wu 2018*.

Przeprowadzono wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów), w wyniku którego uwzględniono 6 abstraktów: trzy prezentowały dodatkowe dane do badania *CROWN* (*Mazieres 2021, Solomon 2022a, Solomon 2022b*), natomiast kolejne prezentowało uaktualnione wyniki oceny przeżycia w badaniu *ALEX* (*Peters 2020*), a także dwa doniesienia do badania obserwacyjnego *Solomon 2018* (*Solomon 2017a* i *Besse 2018*).

Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Lorlatynib versus kryzotynib – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją porównujące lorlatynib z kryzotynibem w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK, wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu: badanie *CROWN*, opisane w publikacjach *Shaw 2020* (główna publikacja wraz z suplementem i protokołem próby) i *Solomon 2022* (ocena wewnętrzzaskkowej skuteczności i bezpieczeństwa) oraz dodatkowo w doniesieniach konferencyjnych: *Solomon 2022a* (aktualizacja skuteczności i bezpieczeństwa względem publikacji głównej), *Solomon 2022b* (ocena progresji choroby w trakcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej [PFS2]), *Mazieres 2021* (ocena jakości życia chorych za pomocą punktów raportowanych przez pacjenta [PROs]).

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W badaniu *CROWN* oceniano terapię lorlatynibem (LOR) u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecną rearanżacją ALK, wcześniej nieleczonego systemowo, w porównaniu do kryzotynibu (KRY).

Była to wieloośrodkowa (104 ośrodki w 23 krajach) próba kliniczna z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. Głównym celem badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) była ocena wyższości (*superiority*) lorlatynibu nad kryzotynibem w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (BIRC, z ang. *Blinded Independent Central Review*). Kluczowym drugorzędowym celem była ocena wpływu lorlatynibu na przeżycie całkowite (OS) względem kryzotynibu.

W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji – pacjenci i badacze byli świadomi podawanych leków. Należy jednak zaznaczyć, że punkty końcowe dotyczące PFS i odpowiedzi na leczenie (oprócz oceny lokalnej) były oceniane przez niezależną zaślepioną komisję centralną [BIRC], co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Badanie finansowane było przez firmę Pfizer.

Szczegółowe informacje o metodyce badania *CROWN* zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *CROWN*; LOR vs KRY.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CROWN</i> (NCT03052608, <i>superiority Shaw 2020</i> ,		IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 36,7 mies. dla LOR i	Tak	149 vs 147 (LOR vs KRY)	skuteczności: ITT;	104 w 23 krajach (w	Pfizer

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Solomon 2022, Solomon 2022a)			29,3 mies. dla KRY <sup>^</sup>			bezpieczeństwa: AS; PROs: PAS	tym 4 w Polsce)	

<sup>^</sup> w publikacjach *Shaw 2020* i *Solomon 2022* przedstawiono dane z datą odcięcia danych 20 marca 2020 r. (mediana okresu obserwacji 18,3 mies. dla LOR i 14,8 mies. dla KRY), natomiast dłuższa, wskazana w tabeli mediana okresu obserwacji pochodzi z dodatkowego doniesienia konferencyjnego *Solomon 2022a*, gdzie przyjęto datę odcięcia danych 20 września 2021 r.,

ITT (*intention to treat*) – wszyscy pacjenci poddani randomizacji;

AS (*as treated*) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku;

PAS (*PRO analysis set*) – wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy mają wykonaną ocenę PRO na początku badania i  $\geq 1$  po jego rozpoczęciu.

W badaniu wykonano ocenę mocy statystycznej. Wielkość próby została oszacowana na 280 pacjentów (po 140 w każdej z grup) na podstawie przyjęcia HR = 0,611, zakładającego 11-miesięczną medianę PFS w grupie z kryzotynibem i 18-miesięczną medianę PFS w grupie z lorlatynibem. Oszacowano, że do wykrycia HR = 0,611 dla oceny PFS z mocą statystyczną na poziomie 90% z użyciem jednostronnego testu log-rank przy poziomie istotności  $\alpha = 0,025$  wymagane jest wystąpienie 180 zdarzeń progresji. Aby utrzymać założony poziom istotności wprowadzono sekwencyjne testowanie przy wykorzystaniu funkcji Lan-DeMets oraz użyto metody granic O'Brien-Fleming w celu określenia granic skuteczności. Przyjęto 15% odsetek utraty pacjentów (ang. *dropout rate*) dla 30-miesięcznej oceny PFS w każdej z grup oraz nierówny nabór pacjentów przez około 15 miesięcy (obserwacja trwająca przez około 18 miesięcy po włączeniu ostatniego pacjenta). Dla OS przyjęto również 15% odsetek utraty pacjentów dla 120-miesięcznej oceny OS oraz obserwację trwającą około 110 miesięcy po włączeniu ostatniego pacjenta. Przeżycie całkowite było analizowane hierarchicznie w czasie analizy okresowej (*interim*) i końcowej przeżycia wolnego od progresji, zakładając, że pierwszorzędowy punkt końcowy był istotny statystycznie. Okresową (*interim*) analizę zaplanowano po wystąpieniu 75% (n = 133) z 177 przewidywanych zdarzeń PFS.

Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji (ITT), analizę bezpieczeństwa wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (AS), natomiast analizę punktów ocenianych przez pacjenta (PROs) – w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy oprócz początkowej oceny PRO mieli wykonaną przynajmniej jedną ocenę PRO po rozpoczęciu badania (PAS).

Chorzy kontynuowali leczenie do czasu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby w ocenie BIRC lub badacza. Jednakże pacjenci z PD, u których w ocenie badacza występowała korzyść kliniczna ze stosowanego leczenia, mogli kontynuować leczenie lorlatynibem lub kryzotynibem po uprzednim oszacowaniu relacji korzyści do ryzyka. Przyczynami przerwania leczenia mogły być również: ogólne pogorszenie stanu zdrowia wymagające zakończenia leczenia, wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności,

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

stwierdzenie ciąży, istotne złamanie protokołu, utrata z obserwacji, decyzja pacjenta o zakończeniu leczenia (z wyrażeniem zgody na kontynuację obserwacji), zakończenie badania przez sponsora lub zgon pacjenta. Pacjenci mogli zakończyć badanie również w trakcie dalszego okresu obserwacji z powodu zakończenia badania przez sponsora, utraty z obserwacji, decyzji własnej pacjenta lub jego zgonu.

Chorzy z radiologiczną progresją potwierdzoną przez BIRC, ale odnoszący dalsze korzyści kliniczne z przyjmowanego leczenia mogli kontynuować przydzieloną terapię, pod warunkiem że lekarz prowadzący ocenił stosunek korzyści do ryzyka.

Zmiana interwencji między grupami (*cross-over*) była zabroniona.

W wyniku randomizacji do badania *CROWN* włączono 296 pacjentów – 149 do grupy LOR i 147 do grupy KRY. Wszyscy chorzy w grupie lorlatynibu otrzymali przynajmniej jedną dawkę tego leku, natomiast w grupie kryzotynibu lek otrzymało 142 (96,6%) chorych. Leczenie przedwcześnie zakończyło 30,9% pacjentów w grupie LOR i 75,5% w grupie KRY, głównie z powodu progresji choroby (odpowiednio 17,4% vs 56,5%) lub zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 6,7% vs 8,2%). Szczegółowy przepływ pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *CROWN*.

	<i>CROWN</i>		
	LOR	KRY	
Randomizacja	296		
	149 (100%)	147 (100%)	
Otrzymanie leczenia	149 (100%)	142 (96,6%)	
Przedwczesne zakończenie leczenia	46 (30,9%)	111 (75,5%)	
▪ PD	26 (17,4%)	83 (56,5%)	
▪ AEs	10 (6,7%)	12 (8,2%)	
▪ wycofanie zgody	4 (2,7%)	8 (5,4%)	
▪ zgon	6 (4,0%)	4 (2,7%)	
▪ ogólne pogorszenie stanu zdrowia	0 (0%)	3 (2,0%)	
▪ inne przyczyny	0 (0%)	1 (0,7%)	
Kontynuacja leczenia	103 (69,1%)	31 (21,1%)	
Obserwacja OS po zakończeniu leczenia	19 (12,8%)	68 (46,3%)	
Odcięcie danych: 20 marca 2020 r.	Zgon	23 (15,4%)	28 (19,0%)
	Wycofanie zgody	4 (2,7%)	18 (12,2%)
	Utrata z obserwacji	0 (0%)	2 (1,4%)

	CROWN	
	LOR	KRY
Analiza ITT	149 (100%)	147 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	149 (100%)	142 (96,6%)
Analiza PROs	148 (99,3%)	140 (95,2%)

W momencie odcięcia danych prezentowanego w głównej publikacji (20 marca 2020 r.) 103 (69,1%) pacjentów w grupie LOR i 31 (21,1%) w grupie KRY kontynuowało leczenie przydzieloną terapią, a mediana okresu obserwacji dla przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 18,3 miesiący w grupie lorlatynibu i 14,8 miesiący w grupie kryzotynibu.

Badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością – uzyskując 3 z 5 możliwych punktów w skali Jadad. Punktacja została obniżona za brak zaślepienia stosowanych interwencji. Pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do grup lorlatynibu i kryzotynibu za pomocą interaktywnego systemu internetowego. Podczas randomizacji uwzględniono czynniki stratyfikacji (obecność lub brak przerzutów do mózgu oraz pochodzenie etniczne – azjatyckie lub inne). Szczegółowy opis zawiera tabela poniżej.

Tabela 9. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu CROWN.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
CROWN	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja centralna, do grup w stosunku 1:1 za pomocą technologii IRT (z ang. <i>Interactive Response Technology</i> ) i interaktywnego systemu internetowego IWR (z ang. <i>Interactive Web-Based Response</i> ); stratyfikacja względem: obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz grupy etnicznej (azjatycka vs inna)	Zaślepienie: brak; Badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak większość punktów końcowych była oceniana przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC), co zmniejszyło ryzyko popełnienia błędu systematycznego (oprócz oceny lokalnej)	Tak, przedstawiono szczegółowo na diagramie

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania CROWN przeprowadzono również przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik tej analizy został przedstawiony w tabeli poniżej – ocenie poddano punkty końcowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz dodatkowo ocenę jakości życia.

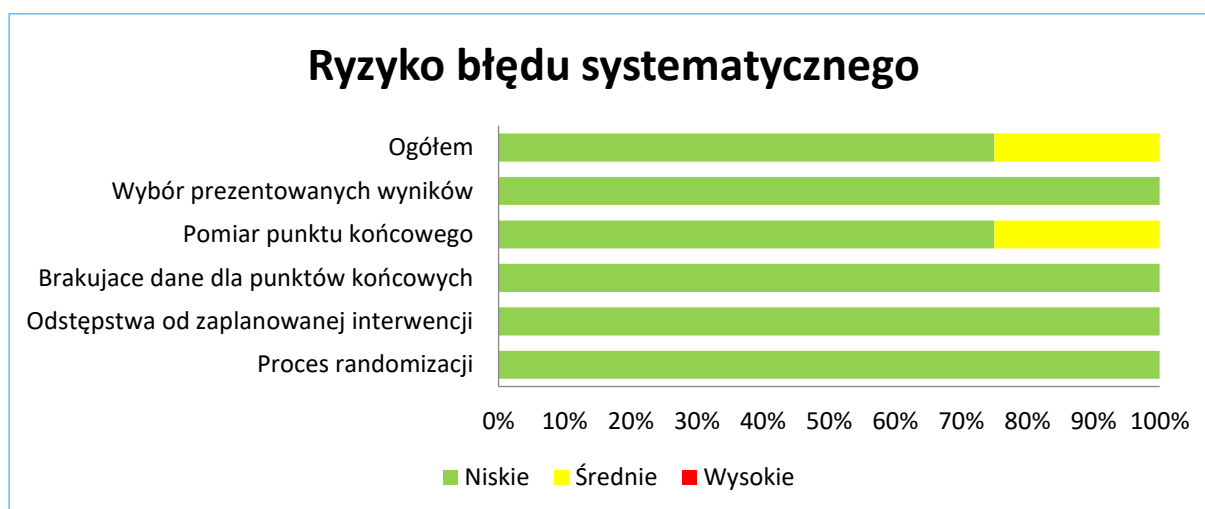
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *CROWN* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IC PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP CR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Odpowiedź na leczenie (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

W badaniu *CROWN* zastosowano randomizację centralną do grup w stosunku 1:1 za pomocą technologii IRT i interaktywnego systemu internetowego IWR oraz z wykorzystaniem stratyfikacji względem: obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz grupy etnicznej (azjatycka vs inna). Z uwagi na dobry opis randomizacji i poprawną metodę jej przeprowadzenia oraz utajenia, ryzyko wynikające z nieprawidłowości randomizacji oceniono na niskie. Jako niskie określono także ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – wynikały one z przyczyn typowych dla badania klinicznego. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji (ITT), a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę terapii stosowanych w badaniu. Z obserwacji utracono tylko 2 chorych w grupie KRY. W badaniu nie zastosowano co prawda zaślepienia, ale z uwagi na definicje punktów końcowych, a szczególnie analizę większości z nich przez niezależną zaślepioną komisję, ryzyko związane z ich oceną określono przeważnie (poza bezpieczeństwem i analizą jakością życia) jako niskie. Nie stwierdzono, by przedstawione dane zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół analizowanej próby, który był przestrzegany – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.



Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *CROWN*; LOR vs KRY.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *CROWN* włączono pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną rearanżacją genu *ALK*. U pacjentów musiała występować co najmniej 1 mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1., która nie była wcześniej napromieniana. Przerzuty do mózgu były dopuszczalne, jeżeli były bezobjawowe lub wymagały zastosowania stabilnej/zmniejszającej się dawki glikokortykosteroidów lub zostały poddane radioterapii lub leczeniu chirurgicznemu. Pacjenci nie mogli otrzymywać wcześniej leczenia systemowego NDRP m.in. leków ukierunkowanych molekularnie, inhibitorów angiogenezy, immunoterapii lub chemioterapii, a terapia adjuwantowa/neoadjuwantowa NDRP była dozwolona, jeśli została zakończona ponad 12 miesięcy przed randomizacją. Poza tym wymagany był stan sprawności ECOG 0-2 oraz prawidłowa czynność układu krwiotwórczego, trzustki, nerek i wątroby, którą definiowano konkretnymi wartościami parametrów laboratoryjnych. Dodatkowo pacjentki w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego, a chore po okresie rozrodczym spełnić co najmniej jedno kryterium wskazujące na brak możliwości zajścia w ciążę, np. przejście histerektomii lub obustronnej owariektomii.

Wśród chorób towarzyszących, które wykluczały możliwość udziału pacjentów w badaniu wymienić należy: ucisk na rdzeń kręgowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV), klinicznie istotną chorobę sercowo-naczyniową, a także rozległe, rozsiane, obustronne lub śródmiąższowe zwłóknienie płuc stopnia 3 lub 4 lub śródmiąższową chorobę płuc w wywiadzie, aktywną chorobę nowotworową w czasie ostatnich 3 lat (z określonymi

wyjatkami), jak i istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy oraz znana lub podejrzewana ciężka nadwrażliwość na badane leki lub jakikolwiek element ich składu. W ramach wcześniejszej terapii kryterium wykluczenia stanowiły m.in. radioterapia w okresie 2 tyg. przed randomizacją, duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tyg. przed randomizacją, równoczesne stosowanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawkę lorlatynibu lub kryzotynibu silnych inhibitorów CYP3A, silnych aktywatorów CYP3A, substratów P-gp mających wąski indeks terapeutyczny oraz substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym. Dodatkowo do badania nie mogli zostać włączeni chorzy, u których stwierdzono inne ciężkie ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne, kobiety w ciąży oraz pacjenci, którzy uczestniczyli w innych badaniach z udziałem leków będących w fazie badań w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania lub w jego trakcie.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia w analizowanej próbie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania CROWN.

Kategoria	Kryteria selekcji
<b>Kryteria włączenia</b>	
<b>Kryteria ogólne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stopień sprawności ECOG: 0-2</li> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> (lub <math>\geq 20</math> lat w zależności od lokalnych przepisów)</li> </ul>
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną rearanżacją genu ALK (oznaczone metodą Ventana ALK [D5F3] CDx)</li> <li>▪ Kryteria dotyczące guza: <math>\geq 1</math> mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1, która wcześniej nie była napromieniana. Przerzuty do OUN są dopuszczalne, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przerzuty są bezobjawowe: nie wymagają leczenia kortykosteroidami albo pacjent przyjmuje stabilną lub zmniejszającą się dawkę <math>\leq 10</math> mg/dzień prednizonu, lub</li> <li>○ leczenie wcześniej zdiagnozowanych przerzutów zostało zakończone z pełnym ustąpieniem ostrych powikłań radioterapii lub zabiegu chirurgicznego przed randomizacją oraz jeśli leczenie kortykosteroidami tych przerzutów zostało wycofane na co najmniej 4 tygodnie przy zachowaniu stabilności neurologicznej, lub</li> <li>○ występuje karcynomatoza opon mózgowych (LMD) lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (CM) widoczna w MRI, lub jeżeli dodatni wynik cytologiczny płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) jest dostępny</li> </ul> </li> <li>▪ Zachowana próbka tkanki utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie (FFPE, z ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i>) pobrana przed randomizacją- w innym przypadku obowiązkowo wymagana jest ponowna biopsja</li> </ul>
<b>Wcześniejsze leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak wcześniejszego leczenia systemowego NDRP, w tym leków ukierunkowanych molekularnie, inhibitorów angiogenezy, immunoterapii lub chemioterapii. Leczenie adiuwantowe/neoadiuwantowe NDRP było dozwolone, jeśli zostało zakończone ponad 12 miesięcy przed randomizacją</li> <li>▪ Ustąpienie ostrych powikłań wcześniejszej radioterapii do wyjściowego nasilenia lub zmniejszenie ich nasilenia do stopnia <math>\leq 1</math> wg CTCAE, z wyłączeniem AEs, które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta</li> </ul>
<b>Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math> lub <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Kategoria	Kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o liczba płytek krwi <math>\geq 100000/\text{mm}^3</math> lub <math>\geq 100 \times 10^9/\text{l}</math></li> <li>o stężenie hemoglobiny <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math></li> <li>▪ Prawidłowa czynność trzustki: <ul style="list-style-type: none"> <li>o aktywność całkowitej amylazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math> (w przypadku aktywności całkowitej amylazy <math>&gt; 1,5 \times \text{GGN}</math> i jednoczesnej aktywności amylazy trzustkowej w zakresie do górnej granicy normy, pacjent mógł zostać włączony)</li> <li>o aktywność lipazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> </ul> </li> <li>▪ Prawidłowa czynność nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>o stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math> lub <math>\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min}</math></li> </ul> </li> <li>▪ Prawidłowa czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>o stężenie bilirubiny w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>o aktywność ALT, AST <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math> (<math>\leq 5 \times \text{GGN}</math> w przypadku przerzutów w wątrobie)</li> </ul> </li> </ul>

<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ujemny test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym w momencie skryningu. Wśród kobiet po okresie rozrodczym wymagane jest spełnienie co najmniej jednego kryterium (pozostałe pacjentki [w tym pacjentki z podwiązanymi jajowodami] są uważane za kobiety w wieku rozrodczym): <ul style="list-style-type: none"> <li>o osiągnięty stan pomenopauzalny (brak regularnych miesiączek <math>\geq 12</math> kolejnych miesięcy bez alternatywnej przyczyny patologicznej lub fizjologicznej; może być potwierdzony stężeniem FSH)</li> <li>o udokumentowane przeprowadzenie histerektomii lub obustronnej ovariectomii</li> <li>o medycznie potwierdzona niewydolność jajników</li> </ul> </li> <li>▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> <li>▪ Chęć i możliwość podporządkowania się zaplanowanym wizytom, planom leczenia, badaniom laboratoryjnym i pozostałym procedurom</li> </ul>
------------------	---

	Kryteria wykluczenia
<b>Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ucisk na rdzeń kręgowy, z wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu osiągniętą przez terapię, która prowadzi do stabilizacji lub ustąpienia objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed randomizacją</li> <li>▪ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym niezdolność do przyjmowania leków doustnych; konieczność odżywiania dożylnego; wcześniejsze zabiegi chirurgiczne wpływające na wchłanianie, w tym całkowita resekcja żołądka lub założenie opaski na żołądek; aktywna choroba zapalna przewodu pokarmowego, przewlekła biegunka, objawowa choroba uchyłkowa jelit; leczenie aktywnej choroby wrzodowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; zespoły złego wchłaniania</li> <li>▪ Znana lub podejrzana ciężka nadwrażliwość na badane leki lub jakiegokolwiek element ich składu</li> <li>▪ Aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe, w tym HBV, HCV, HIV lub AIDS</li> <li>▪ Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, tj. aktywna lub w okresie <math>&lt; 3</math> mies. przed włączeniem: udar naczyniowy mózgu/udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca (klasa klasyfikacji NYHA <math>\geq</math> II), blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stymulacji) lub dowolny blok przedsionkowo-komorowy z PR <math>&gt; 220</math> ms; lub trwające zaburzenia rytmu serca stopnia <math>\geq 2</math> według NCI CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków dowolnego stopnia, bradykardia zdefiniowana jako <math>&lt; 50</math> uderzeń na minutę (chyba, że pacjent stan wyjściowy pacjenta jest wyjściowo odmienny, np. biegacze długodystansowi itp.), EKG odczytane maszynowo z odstępem QTc <math>&gt; 470</math> ms, lub wrodzony zespół długiego odstępu QT</li> <li>▪ Istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy (np. niekontrolowana hiperglikemia, obecna kamica żółciowa) w ciągu miesiąca przed randomizacją</li> <li>▪ Rozległe, rozsiane, obustronne lub śródmiąższowe zwłóknienie płuc stopnia 3 lub 4 lub śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, w tym zapalenie płuc w wywiadzie, zapalenie płuc z</li> </ul>

Kategoria	Kryteria selekcji
<b>Wcześniejsze leczenie i procedury medyczne</b>	<p>nadwrażliwością, śródmiąższowe zapalenie płuc, choroba śródmiąższowa płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików i zwłóknienie płuc</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyjątkiem: NDRP, nieczerniakowy nowotwór skóry, raka szyjki macicy <i>in situ</i>, brodawkowego raka tarczycy, przewodowego raka piersi <i>in situ</i> (LCIS/DCIS), lub zlokalizowanego raka prostaty</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radioterapia w okresie 2 tyg. przed randomizacją. Nie włączano również pacjentów, którzy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją ukończyli napromieniowanie całego mózgu lub radioterapię paliatywną poza OUN w ciągu 48 godzin przed randomizacją</li> <li>▪ Duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tyg. przed randomizacją, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas wymagany do dostatecznego zagojenia się rany</li> <li>▪ Równoczesne stosowanie któregośkolwiek z następujących produktów spożywczych lub leków w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu lub kryzotynibu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ silnych inhibitorów CYP3A (np. atazanawir, boceprewir, klarytromycyna, koniwaptan, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir, mibefradil, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, rytinawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol, sok z grejfruta lub owoców pokrewnych); dozwolone miejscowe stosowanie tych leków (jeśli dotyczy), takich jak 2% krem z ketokonazolem</li> <li>○ silnych aktywatorów CYP3A (np. awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna, ziele dziurawca)</li> <li>○ substratów P-gp mających wąski indeks terapeutyczny (np. digoksyna)</li> </ul> </li> <li>▪ Równoczesne stosowanie substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym w ciągu 12 dni przed podaniem pierwszej dawki lorlatynibu lub kryzotynibu (np. alfentanyl, astemizol*, cyzapryd*, cyklosporyna, dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, w tym plastry transdermalne, pimozyd, chinidyna, sirolimus, takrolimus, terfenadyna* [*wycofane z rynku USA])</li> </ul>
<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inne ciężkie ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne, w tym niedawne (w ciągu poprzedniego roku) lub aktywne zachowania lub myśli samobójcze lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub podawaniem badanego produktu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania i, w ocenie badacza, sprawiłoby, że pacjent nie nadawałby się do włączenia do badania</li> <li>▪ Pracownicy ośrodka badawczego bezpośrednio zaangażowani w próbę oraz członkowie ich rodzin lub personel medyczny nadzorowany w inny sposób bądź pacjenci będący pracownikami firmy Pfizer, w tym członkowie ich rodzin, bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania</li> <li>▪ Uczestnictwo w innych badaniach z udziałem leków będących w fazie badań w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania i/lub w jego trakcie</li> <li>▪ Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią; płodni mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy nie chcą lub nie mogą stosować dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie badania i <math>\geq 90</math> dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu</li> </ul>

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie w badaniu *CROWN* uwzględniono 296 chorych – 149 w grupie LOR i 147 w grupie KRY. Średni wiek pacjentów był nieco wyższy w pierwszej z tych grup i wynosił odpowiednio 59,1 vs 55,6 lat. W obu grupach interwencji odsetek mężczyzn był niższy niż kobiet i wynosił 44% w grupie lorlatynibu i 38% w grupie kryzotynibu. Większość pacjentów była rasy białej i azjatyckiej (93%) oraz charakteryzował ich stopień 0 lub 1 sprawności ECOG (96%). Osoby niepalące stanowiły odpowiednio 54% w grupie LOR

i 64% w grupie KRY. W większości w badaniu uwzględniono pacjentów w IV stadium choroby oraz chorych z rakiem gruczołowym (odpowiednio 93% i 95%). Przerzuty do mózgu odnotowano u 26% pacjentów leczonych LOR i 27% chorych otrzymujących KRY. Wcześniejszą terapię przeciwnowotworową wdrożono u 7% pacjentów (przeważnie była to dopuszczona w protokole terapia adjuwantowa/neoadjuwantowa, zakończona 12 tygodni przed randomizacją – tylko u 1 chorego stwierdzono stosowanie chemioterapii w ramach choroby przerzutowej i uznano, że w jego przypadku nastąpiło złamanie protokołu), a radioterapię mózgu u 6% chorych.

Autorzy badania zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami. Szczegółowe informacje o nich zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania CROWN.

Charakterystyka		LOR (N = 149)	KRY (N = 147)
Wiek [lata]	Średnia (SD)	59,1 (13,1)	55,6 (13,5)
	Mediana (IQR)	61 (51; 69)	56 (45; 66)
Liczba mężczyzn, n (%)		65 (44%)	56 (38%)
Rasa, n (%)	biała	72 (48%)	72 (49%)
	azjatycka	65 (44%)	65 (44%)
	czarna	0	1 (1%)
	brak danych	12 (8%)	9 (6%)
Status ECOG, n (%)	0	67 (45%)	57 (39%)
	1	79 (53%)	81 (55%)
	2	3 (2%)	9 (6%)
Status palenia, n (%)	niepalący	81 (54%)	94 (64%)
	w przeszłości	55 (37%)	43 (29%)
	aktualnie	13 (9%)	9 (6%)
Aktualne stadium choroby <sup>^</sup> , n (%)	IIIA	1 (1%)	0
	IIIB	12 (8%)	8 (5%)
	IV	135 (91%)	139 (95%)
	inny	1 (1%)	0
Typ histologiczny, n (%)	Rak gruczołowy	140 (94%)	140 (95%)
	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	6 (4%)	5 (3%)
	Rak wielkokomórkowy	0	1 (1%)
	Rak płaskonabłonkowy	3 (2%)	1 (1%)
Wcześniejsze stosowanie terapii przeciwnowotworowej, n (%)		12 (8%)	9 (6%)

Charakterystyka	LOR (N = 149)	KRY (N = 147)
Wcześniejsza radioterapia mózgu, n (%)	9 (6%)	10 (7%)
Przerzuty do mózgu na początku badania, n (%)	38 (26%)	40 (27%)

^ zgodnie z AJCC, wersja 8.0.

### 5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu







pacjenta. Pacjenci mogli zakończyć udział w badaniu również w trakcie dalszego okresu obserwacji z powodu zakończenia badania przez sponsora, utraty z obserwacji, decyzji własnej pacjenta lub jego zgonu.

W przypadku istotnej toksyczności opóźniano podanie dawki i (lub) zmniejszano jej wielkość. W przypadku konieczności przerwania podawania leku na dłużej niż 6 tyg., leczenie było trwale przerywane. Redukcja dawki lorlatynibu następowała do 75 mg QD lub 50 mg QD, a dawki kryzotynibu do 200 mg BID lub 250 mg QD, w zależności od rodzaju i nasilenia toksyczności. W próbie określono również szczegółowo jakie terapie dodatkowe były dozwolone, a jakie zabronione.

Chorzy z radiologiczną progresją potwierdzoną przez BIRC, ale odnoszący dalsze korzyści kliniczne z przyjmowanego leczenia mogli kontynuować przydzieloną terapię, pod warunkiem, że lekarz prowadzący ocenił stosunek korzyści do ryzyka.

Podsumowanie opisu interwencji stosowanych w próbie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniu CROWN.

	Interwencja	Kontrola
Lek	<b>Lorlatynib (LOR)</b> doustnie w dawce 100 mg 1 × dziennie (QD), w cyklach 28-dniowych	<b>Kryzotynib (KRY)</b> doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg), w cyklach 28-dniowych
Podanie	Leki mogły być przyjmowane z pokarmem lub bez	
Modyfikacja dawkowania	W przypadku istotnej toksyczności opóźniano dawki i (lub) je zmniejszano. W przypadku konieczności przerwania podawania leku powyżej 6 tyg., leczenie było trwale przerywane. Redukcja dawki lorlatynibu do 75 mg QD lub 50 mg QD, a dawki kryzotynibu do 200 mg BID lub 250 mg QD w zależności od rodzaju i nasilenia toksyczności	
Zmiana interwencji	Zmiana interwencji między grupami ( <i>cross-over</i> ) była zabroniona	
Czas trwania leczenia	Do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez BIRC, wycofania zgody przez pacjenta, nieakceptowalnej toksyczności, w zależności które wystąpiło pierwsze; w przypadku stwierdzenia korzyści klinicznej w ocenie badacza i sponsora leczenie mogło być kontynuowane mimo stwierdzonej PD wg RECIST. Po wystąpieniu PD chorzy mogli otrzymać kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego.	
Leki zabronione	Leki zabronione wymieniono w kryteriach wykluczenia. Konieczność ich zastosowania skutkowałą zakończeniem leczenia lub badania	
Leki dozwolone	Leki przeznaczone wyłącznie do leczenia podtrzymującego (np. leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe, octan megestrolu na anoreksję, bisfosfoniary lub ligandy RANK na przerzutową chorobę kości lub osteoporozę)	

U pacjentów leczonych lorlatynibem lub kryzotynibem w badaniu CROWN w przypadku stwierdzenia obiektywnej progresji choroby (w ocenie BIRC lub badacza) pacjenci kończyli stosowanie interwencji przypisanej w badaniu i mogli rozpocząć kolejną terapię przeciwnowotworową, w trakcie której

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ponownie oceniano PFS. W momencie odcięcia danych 20 września 2021 r. 91 z 149 (61,1%) w grupie lorlatynibu vs 12 z 147 pacjentów (8,2%) w grupie kryzotynibu kontynuowało leczenie. W ramieniu lorlatynibu 33 (22,1%) chorych, a w grupie kryzotynibu 103 (70,1%) otrzymało  $\geq 1$  kolejną ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową. Pośród chorych otrzymujących kolejną terapię przeciwnowotworową, większość pacjentów w obu ramionach otrzymało ALK TKIs jako pierwszą kolejną terapię, 63,6% vs 93,2% odpowiednio w grupach LOR vs KRY; chemioterapię otrzymało odpowiednio 36,3% vs 2,9% chorych. Mediana czasu trwania leczenia pierwszą kolejną terapią przeciwnowotworową wyniosła dla grupy lorlatynibu 9,6 miesięcy (IQR: 2,9; 18,1) i 13,3 miesięcy (IQR: 4,8; 21,2) dla grupy kryzotynibu.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności w badaniu *CROWN* została wykonana w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), czyli u wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji. W ocenie ORR wyróżniono również podgrupy w zależności od obecności mierzalnych przerzutów do mózgu, podobnie było w ocenie IC-TTP, DOR oraz TTR. Analizę punktów ocenianych przez pacjentów (PROs) wykonano w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy mieli wykonaną ocenę PRO na początku badania i przynajmniej jeden raz po jego rozpoczęciu. W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki punktów końcowych ocenianych w powyższym badaniu.

W badaniu *CROWN* pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Wszystkie istotne statystycznie wyniki przedstawiano pogrubioną czcionką.

### 5.4.1 Definicje punktów końcowych

W poniższej tabeli przedstawiono definicje wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu *CROWN* wraz z opisem narzędzia służącego do oceny danego punktu.

Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniu *CROWN* (Shaw 2020).

Punkt końcowy	Opis
<b>PFS (<i>Progression-Free Survival</i>)</b>	
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BIRC</b>	Czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 w ocenie BIRC lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena lokalna</b>	Czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 w ocenie lokalnej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Punkt końcowy	Opis
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby w trakcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2)</b>	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
<b>OS (Overall Survival)</b>	
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>ORR (Objective Response Rate)</b>	
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), ocena BIRC</b>	Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią w postaci całkowitej (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) według RECIST 1.1 odnotowany przez niezależną, zaślepią komisję (BIRC) w okresie od randomizacji do progresji choroby lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej. Ocena CR i PR musi być potwierdzona w kolejnych pomiarach wykonanych nie wcześniej niż 4 tygodnie po pierwszym spełnieniu kryteriów wystąpienia odpowiedzi. Odpowiedź całkowitą (CR) definiowano jako całkowite ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych.
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), ocena lokalna</b>	Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią w postaci całkowitej lub częściowej odpowiedzi według RECIST 1.1 odnotowany przez badacza w okresie od randomizacji do progresji choroby lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej. Odpowiedź całkowitą (CR) definiowano jako całkowite ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych.
<b>Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC-ORR), ocena BIRC</b>	Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią wewnątrzczaszkową w postaci całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) w ocenie choroby wewnątrzczaszkowej w podgrupie uczestników z co najmniej 1 zmianą wewnątrzczaszkową wg RECIST 1.1, w okresie od randomizacji do progresji choroby lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej. CR definiowano jako całkowite ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych
<b>DOR (Duration of Response)</b>	
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR), ocena BIRC</b>	Ocena w populacji pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) w postaci całkowitej lub częściowej odpowiedzi według RECIST 1.1, zdefiniowana jako czas od pierwszej udokumentowanej ORR do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
<b>Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-DOR), ocena BIRC</b>	Ocena w populacji pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią wewnątrzczaszkową w postaci całkowitej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi według RECIST 1.1, zdefiniowana jako czas od pierwszej udokumentowanej wewnątrzczaszkowej ORR do pierwszej udokumentowanej wewnątrzczaszkowej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
<b>IC-TTP (Intracranial Time to Progression)</b>	
<b>Czas do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-TTP), ocena BIRC</b>	Czas od daty randomizacji do daty pierwszego udokumentowanego zdarzenia progresji choroby wewnątrzczaszkowej, na podstawie nowych przerzutów do mózgu lub progresji istniejących przerzutów do mózgu.
<b>Cumulative Incidence of CNS and Non-CNS Progression</b>	
<b>Skumulowana częstość występowania progresji w OUN i poza OUN oraz zgonu jako pierwsze zdarzenie, ocena BIRC</b>	Prawdopodobieństwo, że pierwszym zdarzeniem będzie progresja w OUN (na podstawie oceny wewnątrzczaszkowej BIRC), progresja poza OUN (na podstawie oceny ogólnej BIRC) lub zgon, oceniano przy użyciu konkurencyjnego ryzyka poprzez oszacowanie funkcji skumulowanej częstości występowania według grup leczenia. Do tej analizy włączono wszystkich pacjentów w populacji ITT, niezależnie od ich wyjściowego statusu przerzutów do OUN.

Punkt końcowy	Opis
<b>TTR (Time to Tumor Response)</b>	
<b>Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) , ocena BIRC</b>	Ocena w populacji pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią, zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź), potwierdzonej w kolejnych pomiarach.
<b>Czas do odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-TTR) , ocena BIRC</b>	Ocena w populacji pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią wewnątrzczaszkową, zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź), potwierdzonej w kolejnych pomiarach.
<b>PROs (Patient Reported Outcomes)</b>	
<b>Punkty oceniane przez pacjenta (PROs)</b>	<p>Punkty oceniane przez pacjentów (PROs) służyły do oceny jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL); były oceniane w 1 dniu każdego cyklu, po zakończeniu leczenia oraz w trakcie kontroli po leczeniu (tylko jeśli pacjent odwiedził klinikę), przy użyciu kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30 . PROs oceniano u wszystkich leczonych pacjentów, którzy mieli wykonaną ocenę wyjściową i co najmniej jedną ocenę po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>Ocenę HRQoL wykonywano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego wersji dostosowanej do raka płuca EORTC QLQ-LC13 oraz za pomocą skali EQ-5D-5L. Oceniano zmiany od wartości początkowej. Zmiana wyniku EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 10</math> punktów była uznawana za klinicznie istotną (MCID).</p> <p>Wykonywano ocenę czasu do pogorszenia (TTD) objawów związanych z chorobą: bólu w klatce piersiowej, duszności, kaszlu za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13.</p>

W publikacji *Shaw 2020* przedstawiono wyniki analizy dla okresu obserwacji o medianie 18,3 miesiący w grupie lorlatynibu i 14,8 miesiący w grupie kryzotynibu dla głównego punktu końcowego (data odcięcia: 20 marzec 2020 r.). W publikacji *Solomon 2022* zaprezentowano ocenę wewnątrzczaszkowej skuteczności i bezpieczeństwa dla tego samego odcięcia danych. Natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Solomon 2022a* przedstawiono aktualizację skuteczności i bezpieczeństwa względem publikacji głównej (data odcięcia: 20 wrzesień 2021 r.) – mediana okresu obserwacji w grupie lorlatynibu wyniosła 36,7 miesiąca, a w grupie kryzotynibu 29,3 miesiąca. Ocenę punktów raportowanych przez pacjenta (PROs) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Mazieres 2021*, a w doniesieniu konferencyjnym *Solomon 2022b* przedstawiono ocenę progresji choroby w trakcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2) (data odcięcia: 20 wrzesień 2021 r.).

#### 5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *CROWN*, w populacji chorych na NDRP z obecną mutacją genu *ALK* (oznaczoną metodą Ventana *ALK [D5F3] CDx*). Progresja choroby była oceniana przez niezależną zaślepioną komisję BIRC (ocena

centralna) oraz przez badacza (ocena lokalna) na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabelach poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniając istotne statystycznie wyniki.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie BIRC; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022, Solomon 2022a)

Wariant oceny	Źródło danych	LOR	KRY n/N (%)	HR (95% CI)
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)				
ITT, analiza końcowa, ocena centralna [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)	9,3 (7,6; 11,1)	<b>0,28 (0,19; 0,41);</b> <b>p&lt;0,001</b>
	n/N (%)	41/149 (28%)	86/147 (59%)	
ITT, analiza końcowa, ocena lokalna [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)	9,1 (7,4; 10,9)	<b>0,21 (0,14; 0,31);</b> <b>IS</b>
	n/N (%)			
ITT z wyjściowymi przerzutami do mózgu [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (18,2; NO)	7,2 (3,7; 9,2)	<b>0,20 (0,10; 0,43);</b> <b>p&lt;0,001</b>
	n/N (%)	11/38 (28,9%)	27/40 (67,5%)	
ITT bez wyjściowych przerzutów do mózgu [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)	11,0 (9,0; 14,6)	<b>0,32 (0,20; 0,49);</b> <b>p&lt;0,001</b>
	n/N (%)	30/111 (27,0%)	59/107 (55,1%)	
Pacjenci z przerzutami do mózgu na początku badania otrzymujący LOR i wcześniejszą radioterapię [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)		–
	n/N (%)	1/8 (12,5%)	bd.	
Pacjenci z przerzutami do mózgu na początku badania otrzymujący LOR bez wcześniejszej radioterapii [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (18,2; NO)		–
	n/N (%)	10/30 (33,3%)	bd.	
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)				
ITT, ocena centralna [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)	9,3 (7,6; 11,1)	<b>0,27 (0,184;</b> <b>0,388); IS</b>
	n/N (%)	49/149 (32,8%)	92/147 (62,5%)	
Pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (18,2; NO)	7,2 (3,7; 9,2)	<b>0,21 (0,099;</b> <b>0,436); IS</b>
	n/N (%)	16/37 (43,2%)	27/39 (69,2%)	
Pacjenci bez wyjściowych przerzutów do mózgu [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)	11,0 (9,0; 14,6)	<b>0,29 (0,188;</b> <b>0,442); IS</b>
	n/N (%)	33/112 (29,4%)	65/108 (60,1%)	

IS istotne statystycznie.

U chorych na NDRP z obecną mutacją genu *ALK* w ocenie niezależnej komisji wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu po leczeniu lorlatynibem względem kryzotynibu, HR = 0,28 (0,19; 0,41),  $p < 0,0001$ . W grupie leczonej lorlatynibem mediana PFS nie została osiągnięta, zaś dla kryzotynibu wyniosła 9,3 miesiąca. W momencie analizy odnotowano 41 (28%) zdarzeń progresji lub zgonu w grupie LOR i 86 (59%) w grupie KRY.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Analiza pacjentów z wyjściowymi przerzutami i bez przerzutów do mózgu wykazała spójne wyniki wskazujące na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie LOR względem KRY (według oceny BIRC). Dla podgrupy chorych z obecnymi przerzutami do mózgu HR wyniósł 0,20 (95% CI: 0,10; 0,43),  $p < 0,001$ , a dla pacjentów z nieobecnymi przerzutami do mózgu – HR = 0,32 (95% CI: 0,20; 0,49),  $p < 0,001$ . Mediana PFS wśród pacjentów z przerzutami i bez przerzutów do mózgu dla grupy kryzotylibu wyniosła odpowiednio 7,2 miesiący (3,7; 9,2) i 11 miesięcy (9,0; 14,6). Mediany PFS dla grupy lorlatynibu nie zostały osiągnięte.

W momencie odcięcia danych dla uaktualnionej analizy w populacji ITT odnotowano 49 (32,8%) zdarzeń progresji lub zgonu w grupie LOR i 92 (62,5%) w grupie KRY. W analizie tej potwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność lorlatynibu względem kryzotylibu w wydłużaniu czasu do progresji choroby lub zgonu, HR = 0,27 (95% CI: 0,184; 0,388), mediana PFS w grupie LOR dalej nie została osiągnięta a w grupie KRY wyniosła 9,3 miesiący. W podgrupie pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu i podgrupie bez wyjściowych przerzutów do mózgu mediany dla lorlatynibu nie zostały osiągnięte, w grupie chorych z kryzotylibem wyniosły odpowiednio 7,2 i 11,0 miesiąca.

Tabela 17. 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022).

Analizowana populacja	Źródło danych	LOR	KRY
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)			
ITT (95% CI) ocena centralna	Shaw 2020	78% (70; 84)	39% (30; 48)
ITT (95% CI), ocena lokalna	Shaw 2020	80% (73; 86)	35% (27; 43)
Pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu (95% CI)	Solomon 2022	78% (60; 88)	22% (9; 39)
Pacjenci bez wyjściowych przerzutów do mózgu (95% CI)	Solomon 2022	78% (69; 85)	45% (34; 55)
Pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu otrzymujący LOR i wcześniejszą radioterapię (95% CI)	Solomon 2022	88% (39; 98)	–
Pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu otrzymujący LOR i bez radioterapii (95% CI)	Solomon 2022	75% (55; 87)	–
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)			
3-letnie PFS	Solomon 2022a	63,5%	18,9%

12-miesięczne PFS w ocenie BIRC w grupie LOR wyniosło 78% w porównaniu do 39% w grupie KRY. W ocenie lokalnej uzyskano podobne wyniki, 12-miesięczne PFS było wyższe dla LOR niż dla KRY, odpowiednio 80% vs 35%. W podgrupie pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu 12-miesięczny PFS wyniósł 78% u chorych przyjmujących lorlatynib i 22% u chorych przyjmujących kryzotylib, a w podgrupie pacjentów bez wyjściowych przerzutów do mózgu wyniosły odpowiednio 78% vs 45%.

Dodatkowo podano dane dla PFS w populacji chorych przyjmujących lorlatynib i leczenie radioterapią oraz populacji pacjentów otrzymujących lorlatynib, ale bez wcześniejszej radioterapii. W tych podgrupach 12-miesięczny PFS wyniósł odpowiednio 88% i 75%.

Trzyletnie PFS u chorych leczonych lorlatynibem wyniosło 63,5% i było większe niż u chorych otrzymujących kryzotynib –18,9% (*Solomon 2022a*).

#### 5.4.2.1 PFS – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji

W poniższej tabeli przedstawiono dane z suplementu do publikacji *Shaw 2020* dotyczące oceny przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie BIRC w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączzonej populacji.

Tabela 18. Analiza przeżycia wolnego od progresji w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji; LOR vs KRY; badanie *CROWN* (*Shaw 2020*).

Badana populacja	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	HR (95% CI)
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)			
ITT	149	147	<b>0,28 (0,19; 0,41); IS</b>
<b>Obecność przerzutów do mózgu</b>			
Tak	38/149 (25,5%)	40/147 (27,2%)	<b>0,20 (0,10; 0,43); IS</b>
Nie	111/149 (74,5%)	107/147 (72,8%)	<b>0,32 (0,20; 0,49); IS</b>
<b>Pochodzenie etniczne</b>			
Azjatyckie	66/149 (44,3%)	65/147 (44,2%)	<b>0,47 (0,27; 0,82); IS</b>
Inne	83/149 (55,7%)	82/147 (55,8%)	<b>0,19 (0,11; 0,32); IS</b>
<b>Status ECOG</b>			
0/1	146/149 (98,0%)	138/147 (93,9%)	<b>0,28 (0,19; 0,42); IS</b>
<b>Płeć</b>			
Mężczyzna	65/149 (43,6%)	56/147 (38,1%)	<b>0,31 (0,18; 0,54); IS</b>
Kobieta	84/149 (56,4%)	91/147 (61,9%)	<b>0,26 (0,16; 0,44); IS</b>
<b>Wiek</b>			
< 65	90/149 (60,4%)	103/147 (70,1%)	<b>0,22 (0,13; 0,37); IS</b>
≥ 65	59/149 (39,6%)	44/147 (29,9%)	<b>0,35 (0,20; 0,64); IS</b>
<b>Status osoby palącej</b>			
Nigdy niepalący	81/149 (54,4%)	94/147 (63,9%)	<b>0,24 (0,14; 0,40); IS</b>
Obecny/były palacz	68/149 (45,6%)	52/147 (35,4%)	<b>0,36 (0,20; 0,63); IS</b>

Badana populacja	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	HR (95% CI)
<b>Histologia</b>			
Gruzołakorak	140/149 (94,0%)	140/147 (95,2%)	<b>0,26 (0,18; 0,39); IS</b>

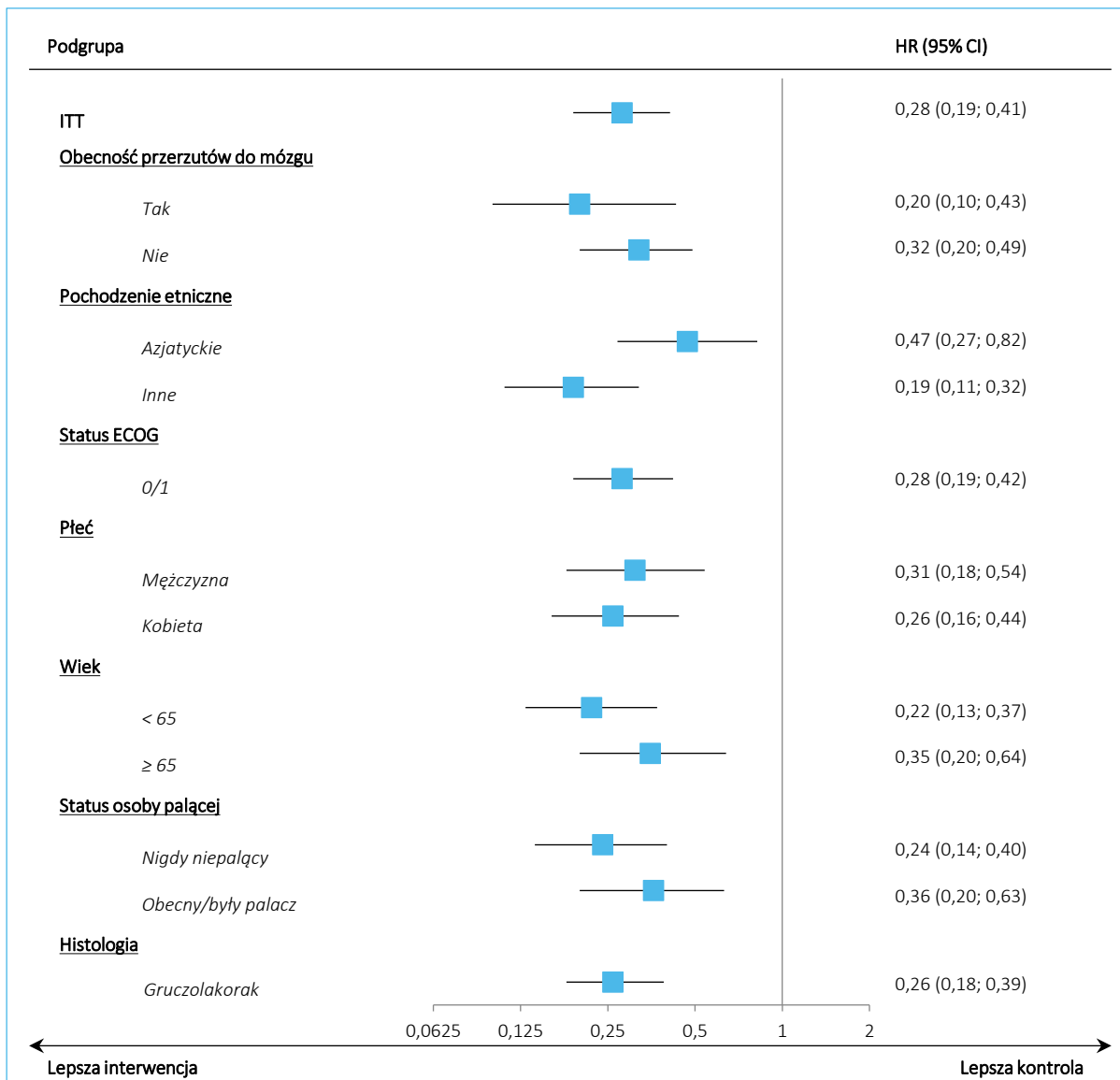
Hazard względny nie został obliczony ze względu na niewystarczającą liczbę zdarzeń (< 10 zdarzeń w obu ramionach leczenia w ramach zdefiniowanej podgrupy), zgodnie z planem analizy statystycznej, dla pacjentów, którzy mieli stan sprawności ECOG równy 2 (2 vs 8 zdarzeń) lub histologię nie związaną z gruczołakorakiem (5 vs 5 zdarzeń).

IS istotne statystycznie.

Na etapie analizy głównej wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych lorlatynibem w porównaniu do kryzotynibu, w populacji ogólnej (ITT) oszacowany hazard względny wyniósł: HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41). We wszystkich analizowanych podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów (obecności przerzutów do mózgu, pochodzenia etnicznego, statusu ECOG, płci, wieku, statusu palenia i histologii) wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść LOR w porównaniu do KRY.



Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



### 5.4.3 Przeżycie wolne od progresji choroby w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2)

U pacjentów leczonych lorlatynibem lub kryzotynibem w badaniu CROWN w przypadku stwierdzenia obiektywnej progresji choroby (w ocenie BIRC lub badacza) pacjenci kończyli stosowanie interwencji przypisanej w badaniu i mogli rozpocząć kolejną terapię przeciwnowotworową, w trakcie której ponownie oceniano PFS. Przeżycie wolne od progresji choroby (liczone od randomizacji) w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2) stanowiło dodatkowy punkt końcowy w badaniu CROWN,

którego wyniki przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Solomon 2022b*. Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; LOR vs KRY; badanie *CROWN (Solomon 2022b)*.

Wariant oceny		LOR	KRY	HR (95% CI)
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)				
PFS2 [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)	39,6 (27,4; NO)	<b>0,45 (0,30; 0,67); IS</b>

IS istotne statystycznie.

W momencie przeprowadzania analizy (odcięcie danych 20 września 2021 r.) w ramieniu lorlatynibu 33 (22,1%) chorych, a w grupie kryzotynibu 103 (70,1%) otrzymało  $\geq 1$  kolejną ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową. Mediana czasu trwania leczenia pierwszą kolejną terapią przeciwnowotworową wyniosła dla grupy lorlatynibu 9,6 miesiąca (IQR: 2,9; 18,1) i 13,3 miesiąca (IQR: 4,8; 21,2) dla grupy kryzotynibu. W trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej mediana PFS2 (od momentu randomizacji) w grupie LOR nie została osiągnięta, zaś w grupie KRY wyniosła 39,6 miesiąca, HR = 0,45 (95% CI: 0,30; 0,67). Autorzy doniesienia konferencyjnego *Solomon 2022b* podkreślili, że wyniki PFS2 wskazują na większą korzyść kliniczną w przypadku lorlatynibu w porównaniu do kryzotynibu.

#### 5.4.4 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło w badaniu *CROWN* dodatkowy punkt końcowy. W tabeli poniżej podsumowano wyniki dotyczącego tego punktu końcowego. Dane pochodzą z publikacji *Shaw 2020*.

Tabela 20. Przeżycie całkowite; LOR vs KRY; badanie *CROWN (Shaw 2020)*.

		LOR	KRY	HR (95% CI)
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)				
OS [mies.]	Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	0,72 (0,41; 1,25); NS
	n (%)	23 (15%)	28 (19%)	

NS nieistotne statystycznie.

W momencie analizy odnotowano 23 (15%) zgonów w grupie LOR i 28 (19%) w grupie KRY. Mediany OS w obydwu grupach nie zostały osiągnięte. Oszacowany hazard względny zgonu wyniósł HR = 0,72 (95% CI: 0,41; 1,25). Autorzy publikacji *Shaw 2020* zaznaczyli, że w momencie odcięcia danych, dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były wystarczająco dojrzałe, żeby przeprowadzić wiarygodną analizę.

## 5.4.5 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie stanowiła dodatkowy punkt końcowy badania *CROWN*. Wystąpienie odpowiedzi potwierdzone było przez niezależną, zaślepią komisję (BIRC). Odpowiedź na leczenie oceniano w kryteriach: obiektywnej odpowiedzi (ORR), obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-ORR) oraz w pozostałych kategoriach odpowiedzi. Wyniki dotyczące każdego z poszczególnych rodzajów odpowiedzi przedstawiają tabele poniżej.

### 5.4.5.1 Obiektywna odpowiedź (ORR)

Jedną z kategorii odpowiedzi na leczenie była obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie BIRC. Dane dla tego punktu końcowego dostępne były dla pierwszego odcięcia danych (*Shaw 2020*) oraz dla uaktualnionej analizy (*Solomon 2022a*). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 21. Obiektywna odpowiedź na leczenie; LOR vs KRY; badanie *CROWN* (*Shaw 2020, Solomon 2022a*).

Badana populacja	Źródło danych	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)					
ITT (95% CI)	<i>Shaw 2020</i>	113/149 75,8% (68%; 83%)	85/147 57,8% (49%; 66%)	<b>1,31 (1,11; 1,55);</b> <b>p = 0,0013;</b> <b>OR<sup>^</sup> = 2,25 (1,35; 3,89)</b>	<b>0,18 (0,07; 0,29);</b> <b>NNT = 6 (4; 14);</b> <b>p = 0,0008</b>
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)					
ITT (95% CI)	<i>Solomon 2022a</i>	115/149 (77,2%)	86/147 (58,5%)	<b>1,32 (1,12; 1,55);</b> <b>p = 0,0008</b>	<b>0,19 (0,08; 0,29);</b> <b>NNT = 6 (4; 13);</b> <b>p = 0,0005</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Shaw 2020*.

W analizie głównej, w populacji ITT odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (potwierdzoną przez BIRC) wyniósł 75,8% w grupie LOR w porównaniu do 57,8% w grupie KRY, wskazując na istotnie statystycznie większą szansę uzyskania takiej odpowiedzi w grupie LOR względem KRY, OR = 2,25 (95% CI: 1,35; 3,89). W przeprowadzonej analizie wykazano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ORR u pacjentów otrzymujących LOR w porównaniu do KRY, RB = 1,31 (95% CI: 1,11; 1,55), p = 0,0013, NNT = 6 (95% CI: 4; 14).

W uaktualnionej analizie ORR również raportowano istotnie częściej w grupie LOR niż KRY, 77,2% vs 58,5%, co potwierdziło wcześniejsze wnioskowanie o wyższej skuteczności lorlatynibu niż kryzotynibu, RB = 1,32 (95% CI: 1,12; 1,55), p = 0,0008, NNT = 6 (95% CI: 4; 13).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 5.4.5.2 Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC-ORR)

Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC-ORR) była wyodrębnioną kategorią odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z obecnymi mierzalnymi lub niemierzalnymi przerzutami do mózgu, potwierdzonymi przez niezależną, zaślepioną komisję (BIRC). Dane dla tego punktu końcowego dostępne były dla pierwszego odcięcia danych (*Shaw 2020*) oraz dla uaktualnionej analizy (*Solomon 2022a*). Wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa; LOR vs KRY; badanie CROWN (*Shaw 2020, Solomon 2022a*).

Analizowana populacja	Źródło danych	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)					
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu (95% CI)	<i>Shaw 2020</i>	25/38 65,8% (49%; 80%)	8/40 20,0% (9%; 36%)	<b>3,29 (1,70; 6,37);</b> <b>p = 0,0004;</b> <b>OR<sup>^</sup> = 8,41 (2,59; 27,23)</b>	<b>0,46 (0,26; 0,65);</b> <b>NNT = 3 (2; 4);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Pacjenci z mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu (95% CI)	<i>Shaw 2020</i>	14/17 82,4% (57%; 96%)	3/13 23,1% (5%; 54%)	<b>3,57 (1,29; 9,86);</b> <b>p = 0,0142;</b> <b>OR<sup>^</sup> = 16,83 (1,95; 163,23)</b>	<b>0,59 (0,30; 0,88);</b> <b>NNT = 2 (2; 4);</b> <b>p = 0,0001</b>
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)					
Pacjenci z jakimikolwiek wyjściowymi przerzutami do mózgu	<i>Solomon 2022a</i>	24/37 (64,9%)	7/39 (17,9%)	<b>3,61 (1,77; 7,36);</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>0,47 (0,27; 0,66);</b> <b>NNT = 3 (2; 4);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Pacjenci z $\geq 1$ mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu	<i>Solomon 2022a</i>	15/18 (83,3%)	3/13 (23,1%)	<b>3,61 (1,31; 9,95);</b> <b>p = 0,0130</b>	<b>0,60 (0,32; 0,89);</b> <b>NNT = 2 (2; 4);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Shaw 2020*.

Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących LOR i KRY. W danym okresie obserwacji IC-ORR istotnie częściej odnotowano w grupie pacjentów przyjmujących lorlatynib w porównaniu do kryzotylibu, RB = 3,29 (95% CI: 1,70; 6,37), p = 0,0004, NNT = 3 (95% CI: 2; 4); w populacji chorych z mierzalnymi lub niemierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu oraz w grupie chorych z mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu RR = 3,57 (95% CI: 1,29; 9,86), p = 0,0142, NNT = 2 (95% CI: 2; 4).

Dodatkowo przeprowadzona analiza na podstawie danych z publikacji *Solomon 2022* wykazała istotne statystycznie różnice w częstości występowania obiektywnej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej pomiędzy grupami. IC-ORR odnotowano istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmującej lorlatynib 60,5% w porównaniu do 15,0% dla grupy przyjmującej kryzotylib, RB = 4,04 (95% CI: 1,85; 8,81), p = 0,0005,

NNT = 3 (95% CI: 2; 4) w podgrupie pacjentów z jakimikolwiek wyjściowymi przerzutami do mózgu. Obiektywną odpowiedź wewnątrzczaszkową obserwowano również istotnie częściej w podgrupie pacjentów z  $\geq 1$  mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu: 70,6% vs 7,7% odpowiednio dla LOR i KRY, RB = 9,18 (95% CI: 1,36; 61,84),  $p = 0,0228$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 3). W analizie uaktualnionej IC-ORR raportowano istotnie częściej w grupie LOR vs KRY, 64,9% vs 17,9%, RB = 3,61 (95% CI: 1,77; 7,36),  $p = 0,0004$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 4) w podgrupie pacjentów z jakimikolwiek wyjściowymi przerzutami do mózgu, a także w podgrupie pacjentów z  $\geq 1$  mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu, RB = 3,61 (95% CI: 1,31; 9,95),  $p = 0,0130$ , NNT = 2 (95% CI: 2; 4).

### 5.4.5.3 Pozostałe kategorie odpowiedzi

Wśród prezentowanych rodzajów odpowiedzi na leczenie, oprócz przedstawionej powyżej obiektywnej odpowiedzi (ORR), wyróżniano odpowiedź całkowitą (CR) i częściową (PR), których suma składa się na ORR. Podawano również dane na temat częstości raportowania choroby stabilnej (StD), progresji choroby (PD), nie CR i nie PD, oraz nieokreślonej kategorii odpowiedzi. Dane pochodzą z publikacji o różnych datach odcięcia: *Shaw 2020* i *Solomon 2022a*. W tabelach przedstawiono wyniki dotyczące pozostałych kategorii obiektywnej i wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie z publikacji *Shaw 2020* i *Solomon 2022a*.

Tabela 23. Pozostałe kategorie obiektywnej odpowiedzi; LOR vs KRY; badanie CROWN (*Shaw 2020*, *Solomon 2022a*).

Kategoria odpowiedzi	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020), <i>Shaw 2020</i>				
Odpowiedź całkowita (CR)	4/149 (2,7%)	0/147 (0,0%)	RB = 8,88 (0,48; 163,48); $p = 0,1417$	0,03 (0,00; 0,06); $p = 0,0682$
Odpowiedź częściowa (PR)	109/149 (73,2%)	85/147 (57,8%)	<b>RB = 1,27 (1,07; 1,50); <math>p = 0,0063</math></b>	<b>0,15 (0,05; 0,26); NNT = 7 (4; 22); <math>p = 0,0050</math></b>
Choroba stabilna (StD)	19/149 (12,8%)	41/147 (27,9%)	<b>RR = 0,46 (0,28; 0,75); <math>p = 0,0019</math></b>	<b>-0,15 (-0,24; -0,06); NNT = 7 (5; 17); <math>p = 0,0010</math></b>
Nie CR i nie PD	3/149 (2,0%)	3/147 (2,0%)	RR = 0,99 (0,20; 4,81); $p = 0,9867$	0,00 (-0,03; 0,03); $p = 0,9867$
Progresja choroby (PD)	10/149 (6,7%)	7/147 (4,8%)	RR = 1,41 (0,55; 3,60); $p = 0,4736$	0,02 (-0,03; 0,07); $p = 0,4702$
Nieokreślone	4/149 (2,7%)	11/147 (7,5%)	RR = 0,36 (0,12; 1,10); $p = 0,0732$	-0,05 (-0,10; 0,00); $p = 0,0591$

Kategoria odpowiedzi	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021), <i>Solomon 2022a</i>				
Odpowiedź całkowita (CR)	4/149 (2,7%)	0/147 (0,0%)	RR = 8,88 (0,48; 163,48); p = 0,1417	0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0682

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (CR) w grupie LOR wyniósł 2,7% w porównaniu do 0% w grupie KRY. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Natomiast istotnie statystycznie częściej w grupie lorlatynibu względem grupy kryzotynibu raportowano odpowiedź częściową (PR), odpowiednio 73,2% vs 57,8% chorych, RB = 1,27 (95% CI: 1,07; 1,50), p = 0,0063, NNT = 7 (95% CI: 4; 22). Choroba stabilna występowała istotnie częściej po stronie kryzotynibu niż lorlatynibu 12,8% vs 27,9% odpowiednio dla LOR i KRY, RR = 0,46 (0,28; 0,75), p = 0,0019, NNT = 7 (95% CI: 5; 17). Pozostałe wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

Tabela 24. Całkowita (CR) odpowiedź wewnątrzczaszkowa; LOR vs KRY; badanie CROWN (*Shaw 2020, Solomon 2022a*).

Badana populacja	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020), <i>Shaw 2020</i>				
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu	23/38 (60,5%)	6/40 (15,0%)	RB = 4,04 (1,85; 8,81); p = 0,0005	0,46 (0,26; 0,65); NNT = 3 (2; 4); p < 0,0001
Pacjenci z mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu	12/17 (70,6%)	1/13 (7,7%)	RB = 9,18 (1,36; 61,84); p = 0,0228	0,63 (0,37; 0,89); NNT = 2 (2; 3); p < 0,0001
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021), <i>Solomon 2022a</i>				
Pacjenci z jakimikolwiek wyjściowymi przerzutami do mózgu	22/37 (59,5%)	5/39 (12,8%)	RB = 4,64 (1,96; 10,97); p = 0,0005	0,47 (0,28; 0,66); NNT = 3 (2; 4); p < 0,0001
Pacjenci z ≥ 1 mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu	13/18 (72,2%)	1/13 (7,7%)	RB = 9,39 (1,40; 63,07); p = 0,0212	0,65 (0,39; 0,90); NNT = 2 (2; 3); p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W momencie pierwszego odcięcia danych w populacji chorych z mierzalnymi lub niemierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej lorlatynib pacjenci uzyskali całkowitą odpowiedź wewnątrzczaszkową (60,5%) w porównaniu do 15,0% w grupie otrzymującej kryzotynib, RB = 4,04 (95% CI: 1,85; 8,81), p = 0,0005, NNT = 3 (95% CI: 2; 4). Również w podgrupie

pacjentów z mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu wynik był istotny statystycznie i wskazywał na korzyść grupy LOR, RB = 9,18 (95% CI: 1,36; 61,84), p = 0,0228, NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

Wyniki analizy uaktualnionej również wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, na korzyść lorlatynibu w obydwu podgrupach. W populacji chorych z jakimikolwiek wyjściowymi przerzutami do mózgu częstość odpowiedzi całkowitej wyniosła 59,5% vs 12,8% odpowiednio dla LOR vs KRY, RB = 4,64 (95% CI: 1,96; 10,97), p = 0,0005, NNT = 3 (95% CI: 2; 4). W populacji pacjentów z  $\geq 1$  mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu odpowiedź całkowita wystąpiła u 72,2% vs 7,7% pacjentów odpowiednio dla grup LOR i KRY, RB = 9,39 (95% CI: 1,40; 63,07), p = 0,0212, NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

#### 5.4.6 Czas do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-TTP)

Jednym z dodatkowych punktów końcowych w badaniu CROWN był czas do progresji wewnątrzczaszkowej w ocenie BIRC. W poniższych tabelach przedstawiono dane dotyczące czasu do progresji wewnątrzczaszkowej z publikacji Shaw 2020 i Solomon 2022a.

Tabela 25. Czas do progresji wewnątrzczaszkowej, LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022a).

Analizowana populacja		Źródło	LOR	KRY	HR (95% CI)
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)					
ITT, IC-TTP [mies.]	Mediana (95% CI)	Solomon 2022a	NO (NO; NO)	16,6 (11,1; NO)	<b>0,08 (0,040; 0,174); IS</b>
	n/N (%)		9/149 (6,0%)	51/147 (34,7%)	
Pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu; IC-TTP [mies.]	Mediana (95% CI)	Solomon 2022a	NO (NO; NO)	7,3 (3,7; 9,3)	<b>0,10 (0,037; 0,268); IS</b>
	n/N (%)		8/37 (21,6%)	26/39 (66,6%)	
Pacjenci bez wyjściowych przerzutów do mózgu; IC-TTP [mies.]	Mediana (95% CI)	Solomon 2022a	NO (NO; NO)	30,8 (18,4; NO)	<b>0,02 (0,002; 0,136); IS</b>
	n/N (%)		1/112 (0,9%)	25/108 (23,1%)	

IS – istotne statystycznie.

Analiza uaktualniona wykazała istotne statystycznie zmniejszenie częstości zdarzeń progresji w OUN pomiędzy grupami. W populacji ITT odnotowano 9 (6,0%) zdarzeń progresji w grupie LOR i 51 (34,7%) w grupie KRY. Mediana czasu do wystąpienia IC-TTP w grupie lorlatynibu nie została osiągnięta, a w grupie kryzotynibu wyniosła 16,6 miesiąca. Oszacowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia IC-TTP w grupie LOR względem KRY, HR = 0,08 (95% CI: 0,040; 0,174). Wśród pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu zaobserwowano istotnie statystycznie mniej zdarzeń progresji w grupie LOR niż w grupie KRY, 8 (21,6%) vs 26 (66,6%), HR = 0,10 (95% CI: 0,037; 0,268). Również w podgrupie pacjentów bez wyjściowych przerzutów do mózgu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka

wystąpienia progresji w grupie chorych otrzymujących lorlatynib względem kryzotyningu, częstość zdarzeń wyniosła odpowiednio 1 (0,9%) vs 25 (23,1), a oszacowany hazard względny: HR = 0,02 (95% CI: 0,002; 0,136).

Tabela 26. Czas do progresji wewnątrzczaszkowej, LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022a).

Analizowana populacja	Źródło	LOR	KRY	HR (95% CI)
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)				
12-miesięczne IC-TTP (95% CI)	Shaw 2020	96% (91%; 98%)	60% (49%; 69%)	<b>0,07 (0,03; 0,17); IS</b>
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)				
2-letnie IC-TTP, ITT (95% CI)	Solomon 2022a	93,4%	44,1%	–
3-letnie IC-TTP, ITT (95% CI)	Solomon 2022a	92,3%	37,7%	–
2-letnie IC-TTP, pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu (95% CI)	Solomon 2022a	77,1%	NO	–
3-letnie IC-TTP, pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu (95% CI)	Solomon 2022a	72,8%	NO	–
2-letnie IC-TTP, pacjenci bez wyjściowych przerzutów do mózgu (95% CI)	Solomon 2022a	99,1%	58,2%	–
3-letnie IC-TTP, pacjenci bez wyjściowych przerzutów do mózgu (95% CI)	Solomon 2022a	99,1%	49,8%	–

IS istotne statystycznie.

W analizie głównej, w populacji ITT odsetek żyjących pacjentów bez progresji w OUN był wyższy w grupie LOR niż w grupie KRY, odpowiednio 96% vs 60%, a wynik był istotny statystycznie, HR = 0,07 (95% CI: 0,03; 0,17).

W uaktualnionej 2-letniej analizie IC-TTP w populacji ITT ponownie odsetek żyjących pacjentów bez progresji w OUN był wyższy w grupie LOR niż KRY, 93,4% vs 44,1%, co potwierdziło wcześniejsze wnioski o wyższej skuteczności lorlatynibu niż kryzotyningu. 3-letnie IC-TTP wyniosło 92,3% vs 37,7% odpowiednio dla LOR vs KRY.

Odsetek pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu bez progresji w ośrodkowym układzie nerwowym w 2-letniej analizie IC-TTP w grupie LOR wyniósł 77,1%, zaś w 3-letniej analizie 72,8%. Nie osiągnięto wyników w grupie KRY.

Wśród pacjentów bez wyjściowych przerzutów do mózgu odsetek bez potwierdzonej progresji w OUN w 2-letnim IC-TTP w grupie LOR wyniósł 99,1% w porównaniu do 58,2% w grupie KRY. 3-letnie IC-TTP również wskazywało na korzyść grupy LOR, 99,1% vs 49,8% dla KRY.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



### 5.4.7 Skumulowana częstość występowania progresji jako pierwsze zdarzenie

Skumulowaną częstość występowania progresji jako pierwsze zdarzenie oceniano jako prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zdarzenia będącego progresją w OUN (na podstawie oceny wewnętrzczaszkowej BIRC), progresji poza OUN (na podstawie ogólnej oceny BIRC) lub zgonu w danym czasie. Wyniki przedstawiono w publikacjach *Shaw 2020* i *Solomon 2022* w postaci odsetków ze zdarzeniem i 95% przedziałem ufności oraz hazardem względnym dla zgonu jako pierwszego zdarzenia. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skumulowanej częstości występowania progresji jako pierwszego zdarzenia w ocenie BIRC z publikacji *Shaw 2020* i *Solomon 2022*.

Tabela 27. Skumulowana częstość występowania progresji jako pierwszego zdarzenia; LOR vs KRY; badanie *CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022)*.

Analizowana podgrupa	Źródło danych	LOR	KRY	HR (95% CI)
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)				
<b>Progresja wewnątrzczaszkowa jako pierwsze zdarzenie</b>				
ITT (95% CI)	<i>Shaw 2020</i>	2,8% (1,0%; 8,1%)	33,2% (24,6%; 44,7%)	<b>0,06 (0,02; 0,18); IS</b>
Pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu z progresją wewnątrzczaszkową jako pierwszym zdarzeniem (95% CI)	<i>Solomon 2022</i>	3/38 (7,9%)	23/40 (57,5%)	<b>0,07 (0,02; 0,24); IS</b>
12-miesięczna skumulowana częstość PD		7,4% (1,7%; 32,0%)	72,3% (56,4%; 92,7%)	
Pacjenci bez wyjściowych przerzutów do mózgu z progresją wewnątrzczaszkową jako pierwszym zdarzeniem (95% CI)	<i>Solomon 2022</i>	1/111 (0,9%)	12/107 (11,2%)	<b>0,05 (0,01; 0,42); IS</b>
12-miesięczna skumulowana częstość PD		1,0% (0,1%; 6,9%)	17,8% (10,0%; 31,9%)	
<b>Progresja poza ośrodkowym układem nerwowym jako pierwsze zdarzenie</b>				
Progresja poza ośrodkowym układem nerwowym jako pierwsze zdarzenie (95% CI)	<i>Shaw 2020</i>	15,4% (10,5%; 22,6%)	44,3% (36,1%; 54,4%)	<b>0,30 (0,19; 0,47); IS</b>
Pacjenci z wyjściowymi przerzutami do mózgu z progresją poza ośrodkowym układem nerwowym jako pierwszym zdarzeniem (95% CI)	<i>Solomon 2022</i>	6/38 (15,8%)	8/40 (20,0%)	0,31 (0,09; 1,12); NS
12-miesięczna skumulowana częstość PD		13,7% (6,0%; 31,3%)	37,0% (17,9%; 76,6%)	
Pacjenci bez wyjściowych przerzutów do mózgu z progresją poza ośrodkowym układem nerwowym jako pierwszym zdarzeniem wśród pacjentów (95% CI)	<i>Solomon 2022</i>	23/111 (20,7%)	46/107 (43,0%)	<b>0,29 (0,17; 0,49); IS</b>
12-miesięczna skumulowana częstość PD		16,1% (10,1%; 25,6%)	45,4% (36,0%; 57,2%)	

Analizowana podgrupa	Źródło danych	LOR	KRY	HR (95% CI)
<b>Zgon pacjenta jako pierwsze zdarzenie</b>				
Zdarzenie zgonu jako pierwsze zdarzenie bez wcześniejszej progresji wewnątrzczaszkowej i progresji poza ośrodkowym układem nerwowym (95% CI)	<i>Shaw 2020</i>	bd.	bd.	1,66 (0,50; 5,50); NS

IS istotne statystycznie;  
NS nieistotne statystycznie.

Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia progresji było istotnie statystycznie niższe w grupie LOR w porównaniu do KRY, HR = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,18), a oszacowana skumulowana częstość wystąpienia takiego zdarzenia w okresie 12 miesięcy wyniosła 2,8% vs 33,2% odpowiednio w grupach LOR vs KRY. Podobnie w podgrupie pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu 12-miesięczna skumulowana częstość progresji wewnątrzczaszkowej wyniosła 7,4% vs 72,3% odpowiednio dla LOR vs KRY, wskazując na istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji do OUN w grupie LOR względem KRY, HR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,24). Wśród chorych bez wyjściowych przerzutów do mózgu uzyskany wynik również był znamieny statystycznie, 12-miesięczna skumulowana częstość progresji do OUN wyniosła 1,0% vs 17,8%, dla LOR vs KRY, a oszacowany hazard względny: HR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,42).

Oszacowana 12-miesięczna skumulowana częstość występowania zdarzeń progresji poza ośrodkowym układem nerwowym była istotnie statystycznie niższa w grupie LOR niż w KRY, 15,4% vs 44,3%, HR = 0,30 (95% CI: 0,19; 0,47). W podgrupie pacjentów bez wyjściowych przerzutów do mózgu, u których pierwszym zdarzeniem była progresja poza ośrodkowym układem nerwowym obserwowano istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia takiej progresji u chorych leczonych lorlatynibem w porównaniu do kryzotyribu; 12-miesięczna skumulowana częstość zdarzeń wyniosła w grupie LOR 16,1% i 45,4% w grupie KRY, HR = 0,29 (95% CI: 0,17; 0,49).

#### 5.4.8 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Czas trwania odpowiedzi (DOR) stanowił dodatkowy punkt końcowy w badaniu *CROWN*, oceniany przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC) w obrębie pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu, pacjentów z mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu ( $\geq 1$  mierzalny przerzut) oraz w populacji ITT. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi z publikacji *Shaw 2020*, *Solomon 2022* i *Solomon 2022a*.

Tabela 28. Czas trwania odpowiedzi; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022, Solomon 2022a).

Analizowana podgrupa	Źródło	LOR	KRY
<b>Populacja ITT</b>			
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)			
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) (95% CI) [mies.]	Shaw 2020	NO (NO; NO)	11,0 (9,0; 12,9)
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)			
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) (95% CI) [mies.]	Solomon 2022a	NO (NO; NO)	9,6 (9,0; 12,9)
<b>Populacja pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu</b>			
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)			
Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-DOR) (95% CI) [mies.]	Shaw 2020	NO (NO; NO)	9,4 (6,0; 11,1)
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)			
Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-DOR) (95% CI) [mies.]	Solomon 2022a	NO (NO; NO)	9,4 (6,0; 11,1)
<b>Populacja pacjentów z mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu</b>			
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)			
Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-DOR) (95% CI) [mies.]	Shaw 2020	NO (NO; NO)	10,2 (9,4; 11,1)
Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-DOR) (95% CI) [mies.]	Solomon 2022	NO (7,4; 31,4)	bd.
Analiza uaktualniona, mediana obserwacji 36,7 miesiąca dla LOR i 29,3 miesiąca dla KRY (data odcięcia: 20 wrzesień 2021)			
Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-DOR) (95% CI) [mies.]	Solomon 2022a	NO (NO; NO)	10,2 (9,4; 11,1)

U chorych leczonych lorlatynibem, zarówno w populacji ITT jak i wszystkich wyróżnionych podgrupach, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Natomiast u chorych otrzymujących kryzoty-nib w populacji ITT mediana DOR wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 9,0; 12,9), i w zależności od wyróżnio-nej podgrupy wynosiła od 9,4 do 10,2 miesiąca.

Mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów przyjmujących lorlatynib z całkowitą odpowiedzią i mie-rzalnymi zmianami w mózgu na początku badania nie została osiągnięta (7,4; 31,4); 10 pacjentów (83%) osiągnęło DOR  $\geq$  12 miesięcy, a 5 pacjentów (42%) DOR  $\geq$  18 miesięcy. Większość pacjentów z całkowi-tych odpowiedziami wewnątrzczaszkowymi w momencie odcięcia danych nadal otrzymywała leczenie lorlatynibem.

### 5.4.9 Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)

Dodatkowym punktem końcowym w badaniu *CROWN* był czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) w ocenie BIRC w populacji ITT, a także w podgrupach pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu oraz pacjentów z mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące czasu do uzyskania odpowiedzi z publikacji *Shaw 2020*.

Tabela 29. Czas do uzyskania odpowiedzi; LOR vs KRY; badanie *CROWN* (*Shaw 2020*).

	LOR	KRY
Analiza główna, mediana obserwacji 18,3 miesiąca dla LOR i 14,8 dla KRY (data odcięcia: 20 marzec 2020)		
<b>Populacja ITT</b>		
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (TTR) (IQR) [mies.]	1,8 (1,7; 1,9)	1,8 (1,7; 1,9)
<b>Populacja pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu</b>		
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-TTR) (IQR) [mies.]	1,9 (1,8; 3,7)	1,8 (1,7; 2,7)
<b>Populacja pacjentów z mierzalnymi wyjściowymi przerzutami do mózgu</b>		
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IC-TTR) (IQR) [mies.]	1,9 (1,8; 3,5)	1,9 (1,8; 1,9)

Mediany czasu do pierwszej odpowiedzi były spójne i porównywalne pomiędzy grupami LOR i KRY, a także w populacji ITT i w wyodrębnionych podgrupach. Mediany IC-TTR wynosiły od 1,8 do 1,9 miesiąca w grupach LOR i KRY w wyróżnionych podgrupach.

### 5.4.10 Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs)

Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs) były wcześniej zdefiniowanymi punktami końcowymi mającymi na celu ocenę całkowitej korzyści klinicznej z perspektywy pacjentów. W badaniu *CROWN* ocena jakości życia i objawów związanych z chorobą wykonywana była na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*the EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30*), oraz modułu służącego ocenie objawów związanych z nowotworami płuc QLQ-LC13, a także za pomocą skali EQ-5D-5L. PROs oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy mieli wykonaną ocenę na początku badania i przynajmniej jedną ocenę po rozpoczęciu badania. Ocena PROs była wykonywana w pierwszym dniu każdego cyklu (28 dni) do końca leczenia. Wyniki analizy przedstawiono do 18. cyklu, aby odpowiadały medianie czasu obserwacji.

Zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej o  $\geq 10$  punktów uznawana jest istotną klinicznie (MCID). Oceniano również czas do pogorszenia (TTD) objawów związanych z chorobą: bólu w klatce piersiowej, duszności i kaszlu.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wyników PROs z doniesienia konferencyjnego *Mazieres 2021*.

Tabela 30. Punkty oceniane przez pacjenta; LOR vs KRY; badanie CROWN (*Mazieres 2021*).

Kategoria	MD (95% CI)
Mediana czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia (QoL) [mies.]	LOR = 24,0; KRY = 12,0; HR = 0,92 (0,65; 1,29); NS
Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTD)	HR = 1,09 (0,82; 1,44), p = 0,5415
Ogólna jakość życia (QoL)	<b>MD = 4,65 (1,14; 8,16), p &lt; 0,01</b>
<b>Domena funkcjonalna<sup>†</sup></b>	
Fizyczna	2,02 (-1,01; -5,05); NS
Rola społeczna	2,09 (-1,87; -6,04); NS
Emocjonalna	2,58 (-0,06; -5,22); NS
Poznawcza	-3,18 (-6,47; -0,12); NS
Społeczna	2,27 (-1,30; -5,85); NS
<b>Skala objawów<sup>‡</sup></b>	
Zmęczenie	-5,67 (-9,42; -1,92), p < 0,01
Nudności i wymioty	-7,86 (-9,86; -5,86), p < 0,001
Ból	1,16 (-2,49; -4,82)
Duszności	1,72 (-1,98; -5,43)
Bezsenna	-7,95 (-11,25; -4,64), p < 0,001
Utrata apetytu	-9,21 (-11,80; -6,62), p < 0,001
Zaparcia	-4,93 (-9,07; -0,79), p < 0,05
Biegunka	-12,03 (-15,49; -8,58), p < 0,001
Trudności finansowe	-1,04 (-4,90; -2,82)

<sup>†</sup> MD > 0 na korzyść lorlatynibu;

<sup>‡</sup> MD < 0 na korzyść lorlatynibu.

Mediana czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia (QoL) wynosiła 24,0 miesiące dla lorlatynibu i 12,0 miesięcy dla kryzotynibu. Oszacowane ryzyko wystąpienia pogorszenia ogólnego stanu pacjenta nie różniło się znamiennej pomiędzy grupami LOR vs KRY, HR = 0,92 (95% CI: 0,65; 1,29). Nie stwierdzono również znamiennej różnic między grupami w ocenie czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTD) objawów raka płuc (kaszel, duszność lub ból w klatce piersiowej), HR = 1,09 (95% CI: 0,82; 1,44; p = 0,5415).

W ocenie ogólnej jakości życia (QoL) wykazano istotną statystycznie poprawę u chorych leczonych lorlatynibem względem kryzotynibu, oszacowana różnica między grupami wyniosła MD = 4,65 (95% CI: 1,14; 8,16),  $p < 0,01$ . Nie wykazano klinicznie istotnych ani istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami LOR vs KRY w poszczególnych składowych domenach funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Obserwowano poprawę średniego wyniku na korzyść lorlatynibu w ocenie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego, roli społecznej, a poprawę MD na korzyść kryzotynibu w zakresie funkcjonowania poznawczego, ale wyniki nie były istotne statystycznie. Natomiast w przypadku oceny objawów choroby wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść lorlatynibu w zakresie oceny objawów zmęczenia, nudności i wymiotów, bezsenności, utraty apetytu, zaparcia i biegunki.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *CROWN* wykonano na podstawie danych z publikacji *Shaw 2020*, prezentującej wyniki oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Spośród 296 włączonych pacjentów (149 w grupie z lorlatynibem oraz 147 w grupie z kryzotynibem) przynajmniej jedną dawkę lorlatynibu lub kryzotynibu otrzymało 291 pacjentów (149 vs 142) i była to populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa (analiza w populacji poddanej leczeniu, mITT). Wyniki analiz bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziałach poniżej.

### 5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane grupowane w określonych kategoriach (AEs ogółem, SAEs [ciężkie zdarzenia niepożądane], AEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs prowadzące do redukcji dawki, AEs prowadzące do zgonu).

Tabela 31. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; LOR vs KRY; badanie *CROWN* (*Shaw 2020*).

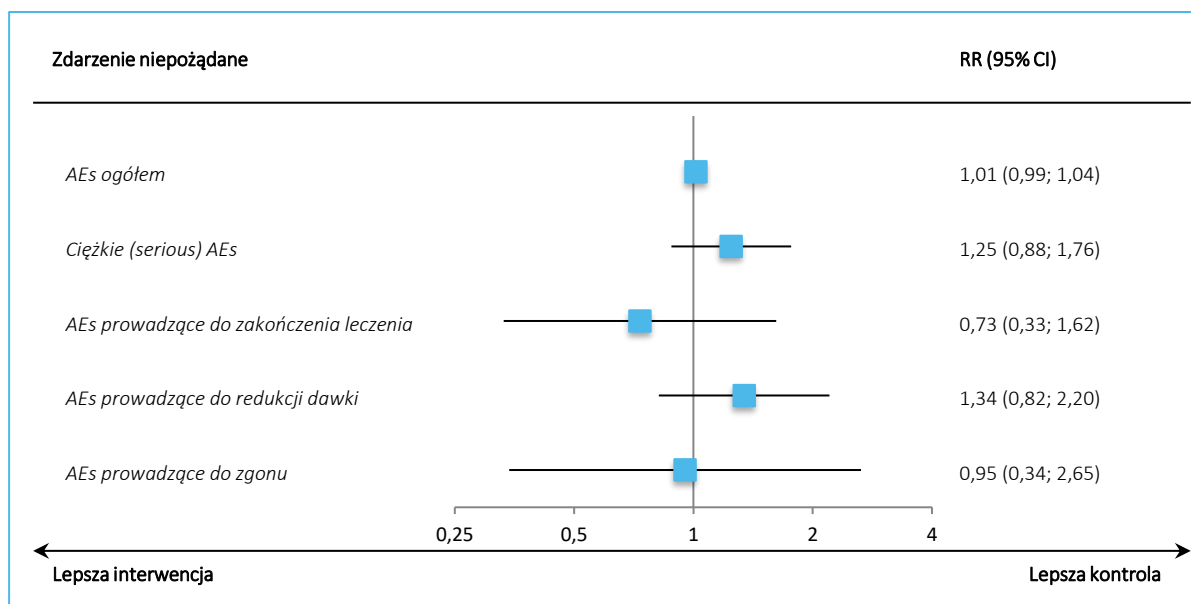
Kategorie AEs <sup>^</sup>	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	149/149 (100,0%)	140/142 (98,6%)	1,01 (0,99; 1,04) p = 0,2378	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2377
Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	51/149 (34,2%)	39/142 (27,5%)	1,25 (0,88; 1,76) p = 0,2148	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2102
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	10/149 (6,7%)	13/142 (9,2%)	0,73 (0,33; 1,62) p = 0,4421	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4410
AEs prowadzące do redukcji dawki	31/149 (20,8%)	22/142 (15,5%)	1,34 (0,82; 2,20) p = 0,2437	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2381
AEs prowadzące do zgonu	7/149 (4,7%)	7/142 (4,9%)	0,95 (0,34; 2,65) p = 0,9265	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9265

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z suplementu do publikacji *Shaw 2020*.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich (100%) pacjentów z grupy lorlatynibu i 98,6% chorych z grupy kryzotynibu. Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono w obu grupach u około 30% pacjentów. Odnotowane zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia leczenia u kilku procent chorych w obu grupach (6,7% LOR vs 9,2 KRY), a u 20,8% vs 15,5% w wyniku stwierdzonych AEs konieczna była redukcja dawki odpowiednio lorlatynibu i kryzotynibu. AEs skutkujące zgonem pacjentów raportowano w obu grupach u około 5% pacjentów. Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia powyższych kategorii zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami.

Wykres 4. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych z doniesienia konferencyjnego *Solomon 2022a* (dłuższy okres obserwacji w stosunku do podstawowej analizy).

Tabela 32. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; LOR vs KRY; badanie CROWN (*Solomon 2022a*).

Kategorie AEs	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	149/149 (100,0%)	140/142 (98,6%)	1,01 (0,99; 1,04) p = 0,2378	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2377
Związane z leczeniem	145/149 (97,3%)	133/142 (93,7%)	1,04 (0,99; 1,09) p = 0,1369	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1337
AEs stopnia 3-4	113/149 (75,8%)	81/142 (57,0%)	<b>1,33 (1,12; 1,57)</b> p = 0,0010	<b>0,19 (0,08; 0,29)</b> NNH = 6 (4; 13) p = 0,0005
Związane z leczeniem	94/149 (63,1%)	54/142 (38,0%)	<b>1,66 (1,30; 2,12)</b> p < 0,0001	<b>0,25 (0,14; 0,36)</b> NNH = 4 (3; 8) p < 0,0001
Zgon	10/149 (6,7%)	7/142 (4,9%)	1,36 (0,53; 3,48) p = 0,5192	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5154
Związany z leczeniem	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456
Jakiegokolwiek ciężkie (serious) AEs	57/149 (38,3%)	44/142 (31,0%)	1,23 (0,90; 1,70) p = 0,1956	0,07 (-0,04; 0,18) p = 0,1911
Związane z leczeniem	13/149 (8,7%)	9/142 (6,3%)	1,38 (0,61; 3,12) p = 0,4439	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4393
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki	32/149 (21,5%)	21/142 (14,8%)	1,45 (0,88; 2,39) p = 0,1437	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1367

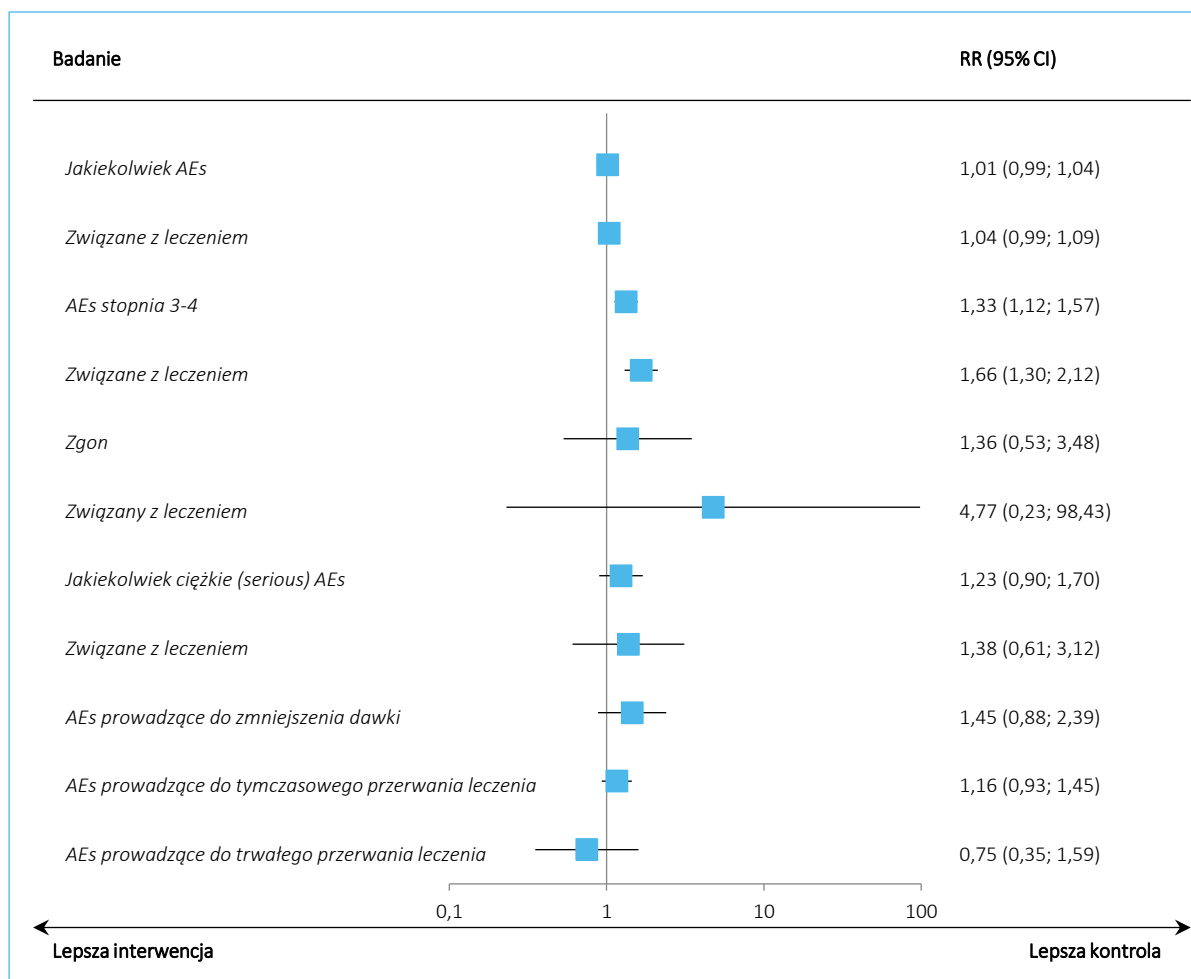


Kategorie AEs	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia	84/149 (56,4%)	69/142 (48,6%)	1,16 (0,93; 1,45) p = 0,1863	0,08 (-0,04; 0,19) p = 0,1825
AEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	11/149 (7,4%)	14/142 (9,9%)	0,75 (0,35; 1,59) p = 0,4530	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4521

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane obserwowano u wszystkich pacjentów z grupy LOR i 98,6% chorych z grupy KRY. AEs 3-4 stopnia występowały istotnie częściej po stronie pacjentów w grupie LOR, 75,8% vs 57,0% odpowiednio dla LOR vs KRY, RR = 1,33 (95% CI: 1,12; 1,57), p = 0,0010, NNH = 6 (95% CI: 4; 13). Również odsetek chorych wśród których odnotowano zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem w grupie LOR w porównaniu z grupą KRY był wyższy (63,1% vs 38,0%), wynik osiągnął też znaczącość statystyczną RR = 1,66 (95% CI: 1,30; 2,12), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 8). Jak zaznaczono po stronie LOR zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem były najczęściej związane z zaburzeniem gospodarki lipidowej i obejmowały hipertriglicydemię i hipercholesterolemię. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 6,7% pacjentów otrzymujących lorlatynib oraz u 4,9% pacjentów otrzymujących kryzotynib, jednak ryzyko takich zdarzeń nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,36 (0,53; 3,48), p = 0,5192.

Wykres 5. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; LOR vs KRY; badanie CROWN (Solomon 2022a).



### 5.5.2 Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia (przedstawiono zdarzenia występujące u przynajmniej 10% pacjentów w jednej z ocenianych grup). Pacjenci byli przydzielani tylko raz do każdego zdarzenia. Wyniki zawierają dane od pierwszej dawki leczenia w ramach badania do końca obserwacji lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).

AEs <sup>a</sup>	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	149/149 (100,0%)	140/142 (98,6%)	1,01 (0,99; 1,04) p = 0,2378	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2377

AEs <sup>^</sup>	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipercholesterolemia	105/149 (70,5%)	5/142 (3,5%)	20,01 (8,41; 47,64) p < 0,0001	0,67 (0,59; 0,75) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Hipertrójglicerydemia	95/149 (63,8%)	8/142 (5,6%)	11,32 (5,71; 22,43) p < 0,0001	0,58 (0,50; 0,67) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Obrzęk	82/149 (55,0%)	56/142 (39,4%)	1,40 (1,09; 1,79) p = 0,0090	0,16 (0,04; 0,27) NNH = 7 (4; 24) p = 0,0070
Zwiększenie masy ciała	57/149 (38,3%)	18/142 (12,7%)	3,02 (1,87; 4,86) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,35) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa	50/149 (33,6%)	21/142 (14,8%)	2,27 (1,44; 3,58) p = 0,0004	0,19 (0,09; 0,28) NNH = 6 (4; 11) p = 0,0001
Zaburzenie zdolności poznawczych <sup>†</sup>	32/149 (21,5%)	8/142 (5,6%)	3,81 (1,82; 7,99) p = 0,0004	0,16 (0,08; 0,23) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
Biegunka	32/149 (21,5%)	74/142 (52,1%)	0,41 (0,29; 0,58) p < 0,0001	-0,31 (-0,41; -0,20) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Duszności	30/149 (20,1%)	23/142 (16,2%)	1,24 (0,76; 2,03) p = 0,3862	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3828
Niedokrwistość	29/149 (19,5%)	11/142 (7,7%)	2,51 (1,31; 4,84) p = 0,0058	0,12 (0,04; 0,19) NNH = 9 (6; 26) p = 0,0030
Zmęczenie	29/149 (19,5%)	46/142 (32,4%)	0,60 (0,40; 0,90) p = 0,0134	-0,13 (-0,23; -0,03) NNT = 8 (5; 34) p = 0,0111
Ból stawów	28/149 (18,8%)	16/142 (11,3%)	1,67 (0,94; 2,95) p = 0,0784	0,08 (-0,01; 0,16) p = 0,0703
Nadciśnienie tętnicze	27/149 (18,1%)	3/142 (2,1%)	8,58 (2,66; 27,65) p = 0,0003	0,16 (0,09; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Zaburzenia widzenia	27/149 (18,1%)	56/142 (39,4%)	0,46 (0,31; 0,68) p = 0,0001	-0,21 (-0,31; -0,11) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
Zwiększenie aktywności ALT	26/149 (17,4%)	48/142 (33,8%)	0,52 (0,34; 0,78) p = 0,0019	-0,16 (-0,26; -0,06) NNT = 7 (4; 16) p = 0,0012
Zaparcia	26/149 (17,4%)	42/142 (29,6%)	0,59 (0,38; 0,91) p = 0,0166	-0,12 (-0,22; -0,02) NNT = 9 (5; 41) p = 0,0140
Ból kończyn	26/149 (17,4%)	12/142 (8,5%)	2,06 (1,08; 3,93) p = 0,0274	0,09 (0,01; 0,17) NNH = 12 (7; 73) p = 0,0206

AEs <sup>^</sup>	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból głowy	25/149 (16,8%)	25/142 (17,6%)	0,95 (0,58; 1,58) p = 0,8517	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8517
Gorączka	25/149 (16,8%)	18/142 (12,7%)	1,32 (0,76; 2,32) p = 0,3269	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3221
Kaszel	24/149 (16,1%)	26/142 (18,3%)	0,88 (0,53; 1,46) p = 0,6189	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,6189
Zaburzenia nastroju <sup>‡</sup>	24/149 (16,1%)	7/142 (4,9%)	<b>3,27 (1,45; 7,34)</b> p = 0,0042	<b>0,11 (0,04; 0,18)</b> NNH = 9 (6; 24) p = 0,0015
Ból pleców	22/149 (14,8%)	16/142 (11,3%)	1,31 (0,72; 2,39) p = 0,3784	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3741
Zwiększenie aktywności GGT	22/149 (14,8%)	22/142 (15,5%)	0,95 (0,55; 1,64) p = 0,8625	-0,01 (-0,09; 0,08) p = 0,8625
Nudności	22/149 (14,8%)	74/142 (52,1%)	<b>0,28 (0,19; 0,43)</b> p < 0,0001	<b>-0,37 (-0,47; -0,27)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Zwiększenie aktywności AST	21/149 (14,1%)	39/142 (27,5%)	<b>0,51 (0,32; 0,83)</b> p = 0,0062	<b>-0,13 (-0,23; -0,04)</b> NNT = 8 (5; 25) p = 0,0045
Wymioty	19/149 (12,8%)	55/142 (38,7%)	<b>0,33 (0,21; 0,53)</b> p < 0,0001	<b>-0,26 (-0,36; -0,16)</b> NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
Wpływ na sen	17/149 (11,4%)	14/142 (9,9%)	1,16 (0,59; 2,26) p = 0,6688	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6677
Zakażenie górnych dróg oddechowych	17/149 (11,4%)	11/142 (7,7%)	1,47 (0,71; 3,03) p = 0,2937	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2866
Zwiększenie aktywności CPK we krwi	16/149 (10,7%)	24/142 (16,9%)	0,64 (0,35; 1,15) p = 0,1314	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1272
Ból w klatce piersiowej	16/149 (10,7%)	20/142 (14,1%)	0,76 (0,41; 1,41) p = 0,3880	-0,03 (-0,11; 0,04) p = 0,3869
Zawroty głowy	16/149 (10,7%)	20/142 (14,1%)	0,76 (0,41; 1,41) p = 0,3880	-0,03 (-0,11; 0,04) p = 0,3869
Hiperlipidemia	16/149 (10,7%)	0/142 (0,0%)	<b>31,46 (1,91; 519,50)</b> p = 0,0159	<b>0,11 (0,06; 0,16)</b> NNH = 10 (7; 18) p < 0,0001
Ból mięśniowy	16/149 (10,7%)	5/142 (3,5%)	<b>3,05 (1,15; 8,11)</b> p = 0,0254	<b>0,07 (0,01; 0,13)</b> NNH = 14 (8; 72) p = 0,0151
Hiperglikemia	15/149 (10,1%)	5/142 (3,5%)	<b>2,86 (1,07; 7,66)</b> p = 0,0367	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> NNH = 16 (9; 119) p = 0,0245
Wysypka	15/149 (10,1%)	11/142 (7,7%)	1,30 (0,62; 2,73) p = 0,4896	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4863
Wzrost aktywności lipazy	14/149 (9,4%)	17/142 (12,0%)	0,78 (0,40; 1,53) p = 0,4778	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,4773

AEs <sup>^</sup>	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wzrost aktywności amylazy	13/149 (8,7%)	16/142 (11,3%)	0,77 (0,39; 1,55) p = 0,4706	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4700
Neutropenia	10/149 (6,7%)	21/142 (14,8%)	<b>0,45 (0,22; 0,93)</b> p = 0,0308	<b>-0,08 (-0,15; -0,01)</b> NNT = 13 (7; 102) p = 0,0255
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	9/149 (6,0%)	19/142 (13,4%)	<b>0,45 (0,21; 0,96)</b> p = 0,0400	<b>-0,07 (-0,14; -0,01)</b> NNT = 14 (8; 179) p = 0,0339
Zaburzenia smaku	8/149 (5,4%)	23/142 (16,2%)	<b>0,33 (0,15; 0,72)</b> p = 0,0050	<b>-0,11 (-0,18; -0,04)</b> NNT = 10 (6; 27) p = 0,0026
Hipoalbuminemia	8/149 (5,4%)	18/142 (12,7%)	<b>0,42 (0,19; 0,94)</b> p = 0,0354	<b>-0,07 (-0,14; -0,01)</b> NNT = 14 (8; 135) p = 0,0290
Zwiększenie aktywności ALP we krwi	7/149 (4,7%)	18/142 (12,7%)	<b>0,37 (0,16; 0,86)</b> p = 0,0209	<b>-0,08 (-0,14; -0,02)</b> NNT = 13 (7; 66) p = 0,0152
Zmniejszenie apetytu	5/149 (3,4%)	35/142 (24,6%)	<b>0,14 (0,05; 0,34)</b> p < 0,0001	<b>-0,21 (-0,29; -0,14)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Bradykardia zatokowa	4/149 (2,7%)	15/142 (10,6%)	<b>0,25 (0,09; 0,75)</b> p = 0,0128	<b>-0,08 (-0,14; -0,02)</b> NNT = 13 (8; 46) p = 0,0066
Zwiększenie aktywności LDH we krwi	3/149 (2,0%)	15/142 (10,6%)	<b>0,19 (0,06; 0,64)</b> p = 0,0077	<b>-0,09 (-0,14; -0,03)</b> NNT = 12 (8; 34) p = 0,0025
Zmniejszona liczba neutrofilów	3/149 (2,0%)	16/142 (11,3%)	<b>0,18 (0,05; 0,60)</b> p = 0,0053	<b>-0,09 (-0,15; -0,04)</b> NNT = 11 (7; 28) p = 0,0014
Bradykardia	2/149 (1,3%)	17/142 (12,0%)	<b>0,11 (0,03; 0,48)</b> p = 0,0030	<b>-0,11 (-0,16; -0,05)</b> NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z suplementu do publikacji Shaw 2020;

<sup>†</sup> zaburzenia zdolności poznawczych o częstości  $\geq 1\%$  obejmujące osłabienie pamięci, zaburzenia koncentracji, dezorientację, amnezję, zaburzenia poznawcze i majaczenie;

<sup>‡</sup> zaburzenia nastroju o częstości  $\geq 1\%$  obejmujące lęk, depresję, chwiejność emocjonalna, zaburzenia afektywne, pobudzenie, drażliwość i zmianę nastroju.

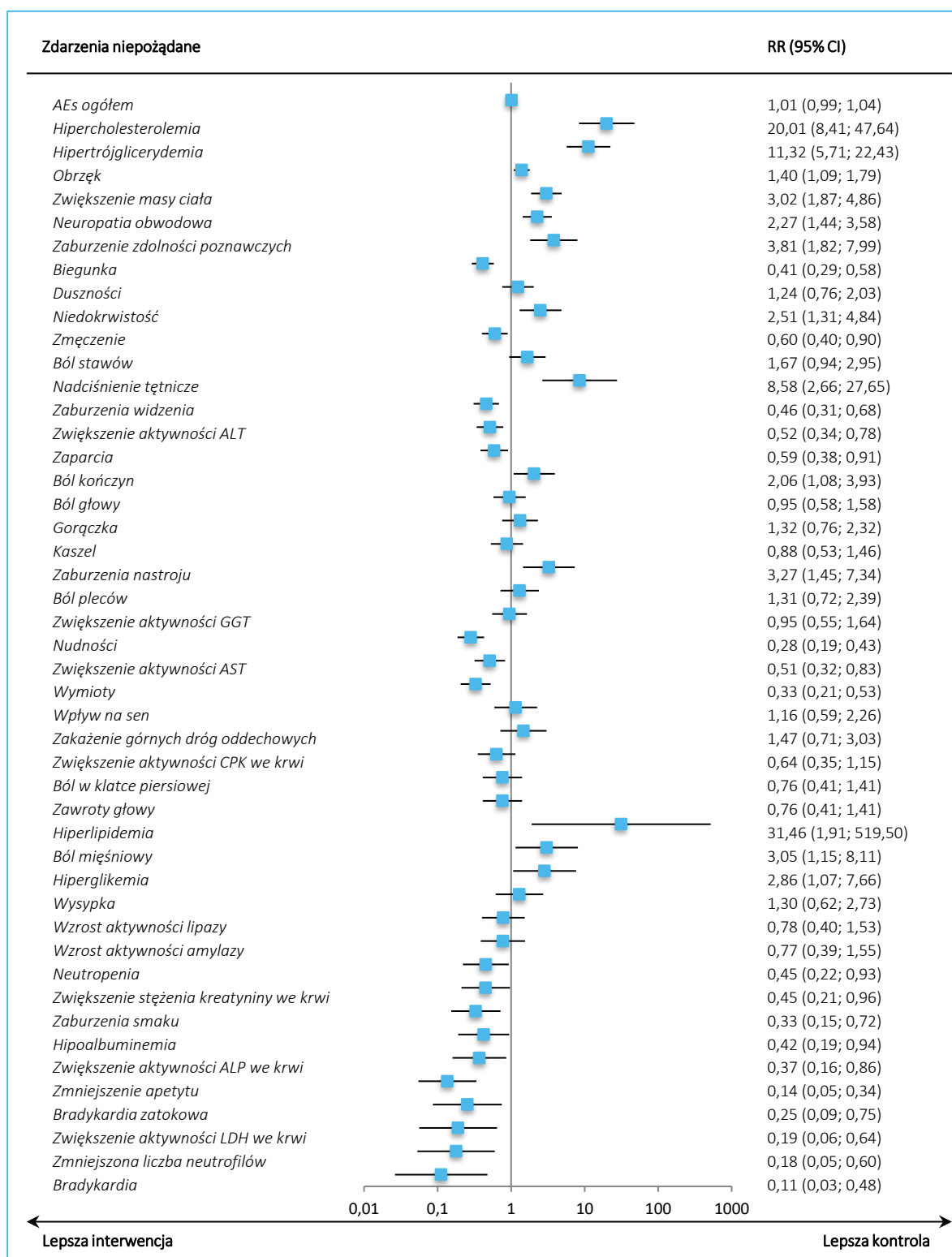
W badaniu CROWN zdarzenia niepożądane odnotowano u prawie wszystkich pacjentów. Zdarzenia niepożądane występujące istotnie statystycznie częściej (o więcej niż 10 punktów procentowych) w grupie z lorlatynibem niż w grupie z kryzotynibem obejmowały hipercholesterolemię (70% vs 4%, odpowiednio LOR vs KRY), hipertrójglicerydemię (64% vs 6%), obrzęki (55% vs 39%), zwiększenie masy ciała (38% vs 13%), neuropatię obwodową (34% vs 15%), zaburzenia zdolności poznawczych (21% vs 6%), niedokrwistość (19% vs 8%), nadciśnienie tętnicze (18% vs 2%), zaburzenia nastroju (16% vs 5%) i hiperlipidemię

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

(11% vs 0%). Natomiast do zdarzenia niepożądanych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z kryzotynibem niż w grupie lorlatynibu zalicza się biegunkę (52% vs 21%, odpowiednio KRY vs LOR), nudności (52% vs 15%), zaburzenia widzenia (39% vs 18%), wymioty (39% vs 13%), zwiększenie aktywności ALT (34% vs 17%), zmęczenie (32% vs 19%), zaparcia (30% vs 17%), zwiększenie aktywności AST (27% vs 14%), zmniejszenie apetytu (25% vs 3%), zaburzenia smaku (16% vs 5%) i bradykardię (12% vs 1%).

Wykres 6. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



### 5.5.3 Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia (przedstawiono zdarzenia występujące u przynajmniej jednego pacjenta w którejkolwiek z ocenianych grup). Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).

AEs 3-4 stopnia <sup>^</sup>	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>AEs ogółem</i>	108/149 (72,5%)	79/142 (55,6%)	<b>1,30 (1,09; 1,56)</b> p = 0,0034	<b>0,17 (0,06; 0,28)</b> NNH = 6 (4; 17) p = 0,0024
<i>Hipercholesterolemia</i>	24/149 (16,1%)	0/142 (0,0%)	<b>46,71 (2,87; 760,97)</b> p = 0,0069	<b>0,16 (0,10; 0,22)</b> NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
<i>Hipertrójglicerydemia</i>	30/149 (20,1%)	0/142 (0,0%)	<b>58,15 (3,59; 942,10)</b> p = 0,0042	<b>0,20 (0,14; 0,27)</b> NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
<i>Obrzęk</i>	6/149 (4,0%)	2/142 (1,4%)	2,86 (0,59; 13,93) p = 0,1936	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1659
<i>Zwiększenie masy ciała</i>	25/149 (16,8%)	3/142 (2,1%)	<b>7,94 (2,45; 25,72)</b> p = 0,0005	<b>0,15 (0,08; 0,21)</b> NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
<i>Neuropatia obwodowa</i>	3/149 (2,0%)	1/142 (0,7%)	2,86 (0,30; 27,17) p = 0,3605	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3314
<i>Zaburzenie zdolności poznawczych<sup>†</sup></i>	3/149 (2,0%)	0/142 (0,0%)	6,67 (0,35; 128,05) p = 0,2079	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1294
<i>Biegunka</i>	2/149 (1,3%)	1/142 (0,7%)	1,91 (0,17; 20,79) p = 0,5967	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5872
<i>Duszności</i>	4/149 (2,7%)	3/142 (2,1%)	1,27 (0,29; 5,58) p = 0,7509	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7496
<i>Niedokrwistość</i>	4/149 (2,7%)	4/142 (2,8%)	0,95 (0,24; 3,74) p = 0,9450	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9450
<i>Zmęczenie</i>	2/149 (1,3%)	4/142 (2,8%)	0,48 (0,09; 2,56) p = 0,3876	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,3796
<i>Ból stawów</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Nadciśnienie tętnicze</i>	15/149 (10,1%)	0/142 (0,0%)	<b>29,55 (1,78; 489,32)</b> p = 0,0181	<b>0,10 (0,05; 0,15)</b> NNH = 10 (7; 20) p < 0,0001
<i>Zaburzenia widzenia</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Zwiększenie aktywności ALT</i>	4/149 (2,7%)	6/142 (4,2%)	0,64 (0,18; 2,20) p = 0,4749	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4727



AEs 3-4 stopnia <sup>^</sup>	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaparcia	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
Ból kończyn	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Ból głowy	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
Gorączka	2/149 (1,3%)	2/142 (1,4%)	0,95 (0,14; 6,67) p = 0,9614	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9614
Kaszel	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Zaburzenia nastroju <sup>‡</sup>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456
Ból pleców	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Zwiększenie aktywności GGT	9/149 (6,0%)	6/142 (4,2%)	1,43 (0,52; 3,91) p = 0,4868	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4819
Nudności	1/149 (0,7%)	3/142 (2,1%)	0,32 (0,03; 3,02) p = 0,3182	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2961
Zwiększenie aktywności AST	3/149 (2,0%)	5/142 (3,5%)	0,57 (0,14; 2,35) p = 0,4381	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,4342
Wymioty	1/149 (0,7%)	2/142 (1,4%)	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5432	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5368
Wpływ na sen	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/149 (0,7%)	2/142 (1,4%)	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5432	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5368
Zwiększenie aktywności CPK	2/149 (1,3%)	6/142 (4,2%)	0,32 (0,07; 1,55) p = 0,1558	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1359
Ból w klatce piersiowej	2/149 (1,3%)	1/142 (0,7%)	1,91 (0,17; 20,79) p = 0,5967	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5872
Zawroty głowy	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Hiperlipidemia	3/149 (2,0%)	0/142 (0,0%)	6,67 (0,35; 128,05) p = 0,2079	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1294
Ból mięśniowy	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Hiperglikemia	5/149 (3,4%)	0/142 (0,0%)	10,49 (0,59; 187,93) p = 0,1105	<b>0,03 (0,00; 0,07)</b> <b>p = 0,0374</b>
Wysypka	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Wzrost aktywności lipazy	5/149 (3,4%)	6/142 (4,2%)	0,79 (0,25; 2,54) p = 0,6981	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,6981
Wzrost aktywności amy- lazy	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693

AEs 3-4 stopnia <sup>^</sup>	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Neutropenia</i>	1/149 (0,7%)	12/142 (8,5%)	<b>0,08 (0,01; 0,60)</b> p = 0,0143	<b>-0,08 (-0,13; -0,03)</b> NNT = 13 (8; 34) p = 0,0014
<i>Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</i>	2/149 (1,3%)	3/142 (2,1%)	0,64 (0,11; 3,75) p = 0,6164	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6149
<i>Zaburzenia smaku</i>	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Hipoalbuminemia</i>	1/149 (0,7%)	6/142 (4,2%)	0,16 (0,02; 1,30) p = 0,0866	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0503
<i>Zwiększenie aktywności ALP</i>	0/149 (0,0%)	2/142 (1,4%)	0,19 (0,01; 3,94) p = 0,2834	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2377
<i>Zmniejszenie apetytu</i>	0/149 (0,0%)	4/142 (2,8%)	0,11 (0,01; 1,95) p = 0,1309	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0663
<i>Bradykardia zatokowa</i>	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Zwiększenie aktywności LDH</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Zmniejszona liczba neutrofilów</i>	0/149 (0,0%)	10/142 (7,0%)	<b>0,05 (0,00; 0,77)</b> p = 0,0321	<b>-0,07 (-0,11; -0,03)</b> NNT = 15 (9; 38) p = 0,0016
<i>Bradykardia</i>	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>^</sup> dane z suplementu do publikacji Shaw 2020.

<sup>†</sup> zaburzenia zdolności poznawczych o częstości  $\geq 1\%$  obejmujące osłabienie pamięci, zaburzenia koncentracji, dezorientację, amnezję, zaburzenia poznawcze i majaczenie.

<sup>‡</sup> zaburzenia nastroju o częstości  $\geq 1\%$  obejmujące lęk, depresję, chwiejność emocjonalna, zaburzenia afektywne, pobudzenie, drażliwość i zmianę nastroju. Pacjenci byli przydzielani tylko raz do każdego zdarzenia. Wyniki zawierają dane od pierwszej dawki leczenia w ramach badania do końca obserwacji lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 lub 4 stopnia raportowano u 72,5% chorych w grupie lorlatynibu i 55,6% chorych z grupy kryzotynibu. Oszacowane ryzyko wystąpienia takich AEs było większe u chorych leczonych lorlatynibem w porównaniu do stosowania kryzotynibu, a wynik był znamieny statystycznie, RR = 1,30 (95% CI: 1,09; 1,56), NNH = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0034. Dla większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych o 3 lub 4 stopniu nasilenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Stosowanie lorlatynibu, w porównaniu do kryzotynibu skutkowało istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia następujących AEs 3-4 stopnia:

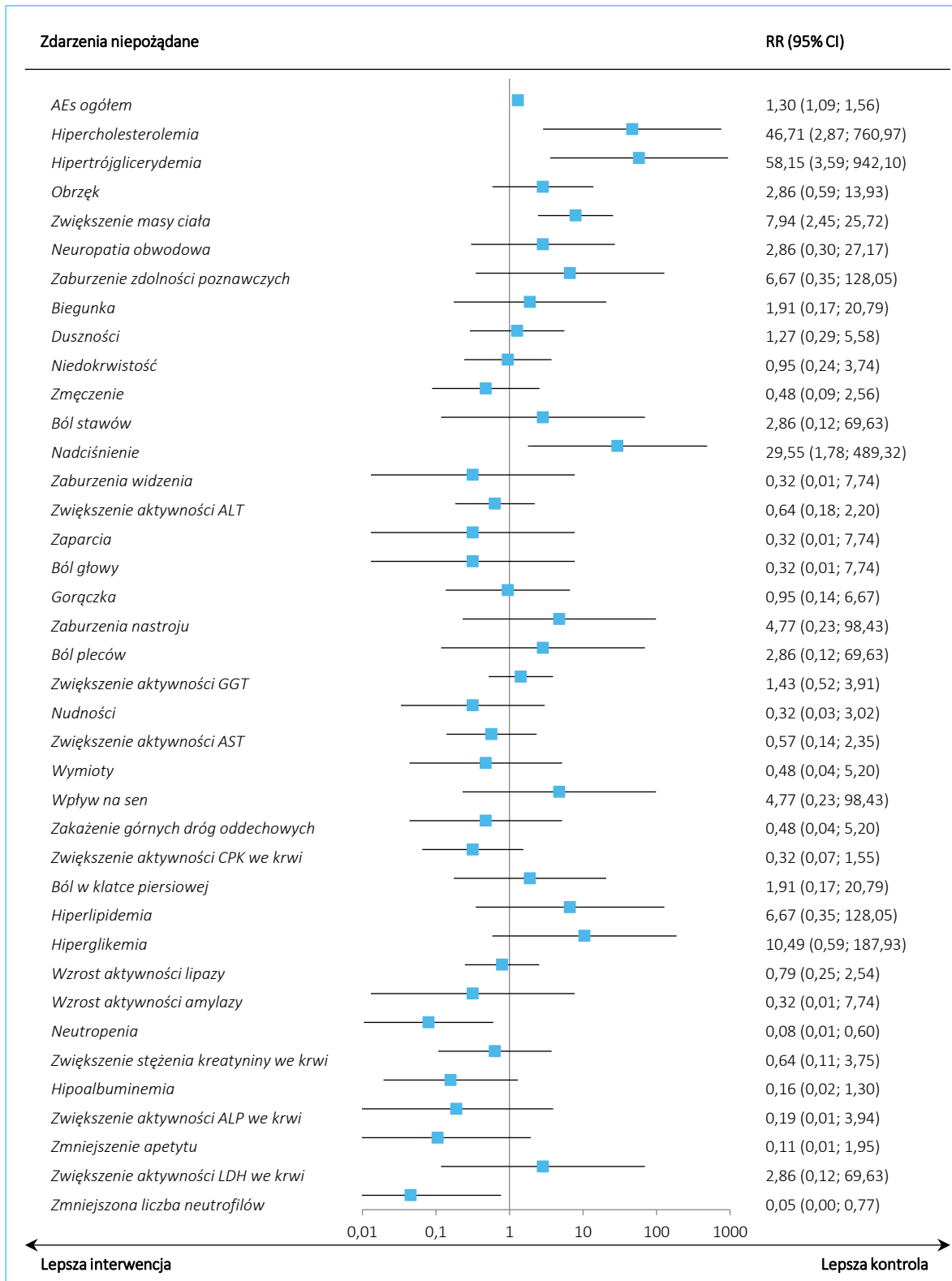
- Hipercholesterolemia: 16,1% vs 0,0%, RR = 46,71 (95% CI: 2,87; 760,97), NNH = 7 (95% CI: 5; 10), p = 0,0069;
- Hipertrójglicerydemia: 20,1% vs 0,0%, RR = 58,15 (95% CI: 3,59; 942,10), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), p = 0,0042;

- Zwiększenie masy ciała: 16,8% vs 2,1%, RR = 7,94 (95% CI: 2,45; 25,72), NNH = 7 (95% CI: 5; 13), p = 0,0005;
- Nadciśnienie tętnicze: 10,1% vs 0,0%, RR = 29,55 (95% CI: 1,78; 489,32), NNH = 10 (95% CI: 7; 20), p = 0,0181.

Natomiast w przypadku następujących AEs 3-4 stopnia spowodowanych leczeniem lorlatynibem zamiast kryzotynibem ryzyko wystąpienia było znamienne statystycznie mniejsze:

- Neutropenia: 0,7% vs 8,5%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,60), NNT = 13 (95% CI: 8; 34), p = 0,0143;
- Zmniejszona liczba neutrofilów: 0,0% vs 7,0%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,77), NNT = 15 (95% CI: 9; 38), p = 0,0321.

Wykres 7. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



### 5.5.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W suplemencie do publikacji *Shaw 2020* autorzy podali dane dotyczące poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych – wyniki wykonanej analizy podsumowano w tabeli poniżej (przedstawiono zdarzenia występujące u przynajmniej 1% pacjentów w jednej z ocenianych grup).

Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 34,2% chorych otrzymujących LOR, oraz u 27,5% chorych otrzymujących KRY; nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych różniło się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,25 (95% CI: 0,88; 1,76), p = 0,2148. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia poszczególnych SAEs. Poszczególne zdarzenia występowały z niewielką częstością, nie przekraczającą 4,7% w grupie LOR i 3,5% w grupie KRY.

Również w przypadku ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 lub 4 stopnia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami, wystąpiły one u 22,8% vs 17,6% chorych odpowiednio z grup LOR vs KRY, RR = 1,30 (95% CI: 0,82; 2,06), p = 0,2716. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu nasilenia występowały u mniej niż 3% pacjentów. W grupie LOR najczęstszym SAE o nasileniu 3-4 stopnia były duszności (2,7% chorych), a w grupie KRY bakteryjne i wirusowe zapalenie płuc (2,8% chorych).

Tabela 35. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie CROWN (*Shaw 2020*).

SAEs <sup>^</sup>	Jakiegokolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>SAEs ogółem</i>	51/149 (34,2%)	39/142 (27,5%)	1,25 (0,88; 1,76) p = 0,2148	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,2102	34/149 (22,8%)	25/142 (17,6%)	1,30 (0,82; 2,06) p = 0,2716	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2668
<i>Bakteryjne i wirusowe zapalenie płuc (pneumonia)</i>	7/149 (4,7%)	5/142 (3,5%)	1,33 (0,43; 4,11) p = 0,6152	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6125	3/149 (2,0%)	4/142 (2,8%)	0,71 (0,16; 3,14) p = 0,6564	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6559
<i>Duszności</i>	4/149 (2,7%)	0/142 (0,0%)	8,58 (0,47; 157,93) p = 0,1481	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0693	4/149 (2,7%)	0/142 (0,0%)	8,58 (0,47; 157,93) p = 0,1481	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0693
<i>Niewydolność oddechowa</i>	4/149 (2,7%)	0/142 (0,0%)	8,58 (0,47; 157,93) p = 0,1481	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0693	3/149 (2,0%)	0/142 (0,0%)	6,67 (0,35; 128,05) p = 0,2079	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1294
<i>Zaburzenie zdolności poznawczych†</i>	3/149 (2,0%)	0/142 (0,0%)	6,67 (0,35; 128,05) p = 0,2079	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1294	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Gorączka</i>	3/149 (2,0%)	3/142 (2,1%)	0,95 (0,20; 4,64) p = 0,9525	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9525	1/149 (0,7%)	2/142 (1,4%)	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5432	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5368
<i>Ból pleców</i>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Zapalenie oskrzeli</i>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456
<i>Niewydolność serca</i>	2/149 (1,3%)	1/142 (0,7%)	1,91 (0,17; 20,79) p = 0,5967	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5872	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Hipertrójglicerydemia</i>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456
<i>Wysiłek w osierdziu</i>	2/149 (1,3%)	1/142 (0,7%)	1,91 (0,17; 20,79) p = 0,5967	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5872	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Wysiłek w opłucnej</i>	2/149 (1,3%)	2/142 (1,4%)	0,95 (0,14; 6,67) p = 0,9614	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9614	1/149 (0,7%)	2/142 (1,4%)	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5432	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5368

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

SAEs <sup>^</sup>	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc (pneumonitis)	2/149 (1,3%)	2/142 (1,4%)	0,95 (0,14; 6,67) p = 0,9614	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9614	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
Sepsa	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456
Zator tętnicy płuc- nej	1/149 (0,7%)	2/142 (1,4%)	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5432	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5368	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
Progresja nowo- tworu złośliwego	0/149 (0,0%)	2/142 (1,4%)	0,19 (0,01; 3,94) p = 0,2834	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2377	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

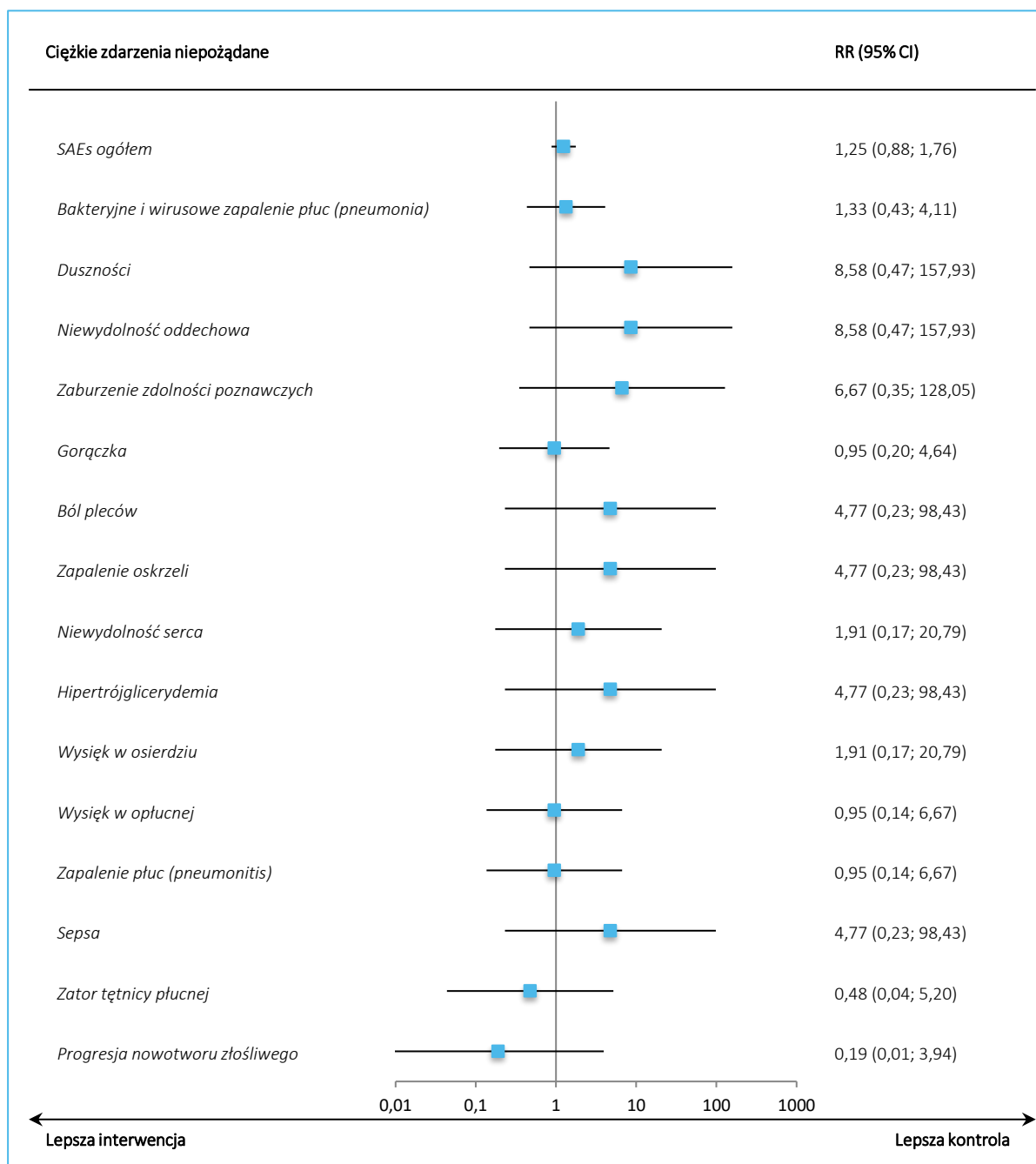
<sup>^</sup> dane z suplementu do publikacji *Shaw 2020*;

<sup>†</sup> zaburzenia zdolności poznawczych obejmują zaburzenia poznawcze stopnia 2 u jednego pacjenta, majaczenie stopnia 2 u jednego pacjenta i dezorientację stopnia 3 u jednego pacjenta. Pacjenci byli przydzielani tylko raz do każdego zdarzenia. Wyniki zawierają dane od pierwszej dawki leczenia w ramach badania do końca obserwacji lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej. Kolejność malejąca częstości występowania w stosunku do dowolnego stopnia lorlatynibu.

Lorviqua® (lorlatynib)

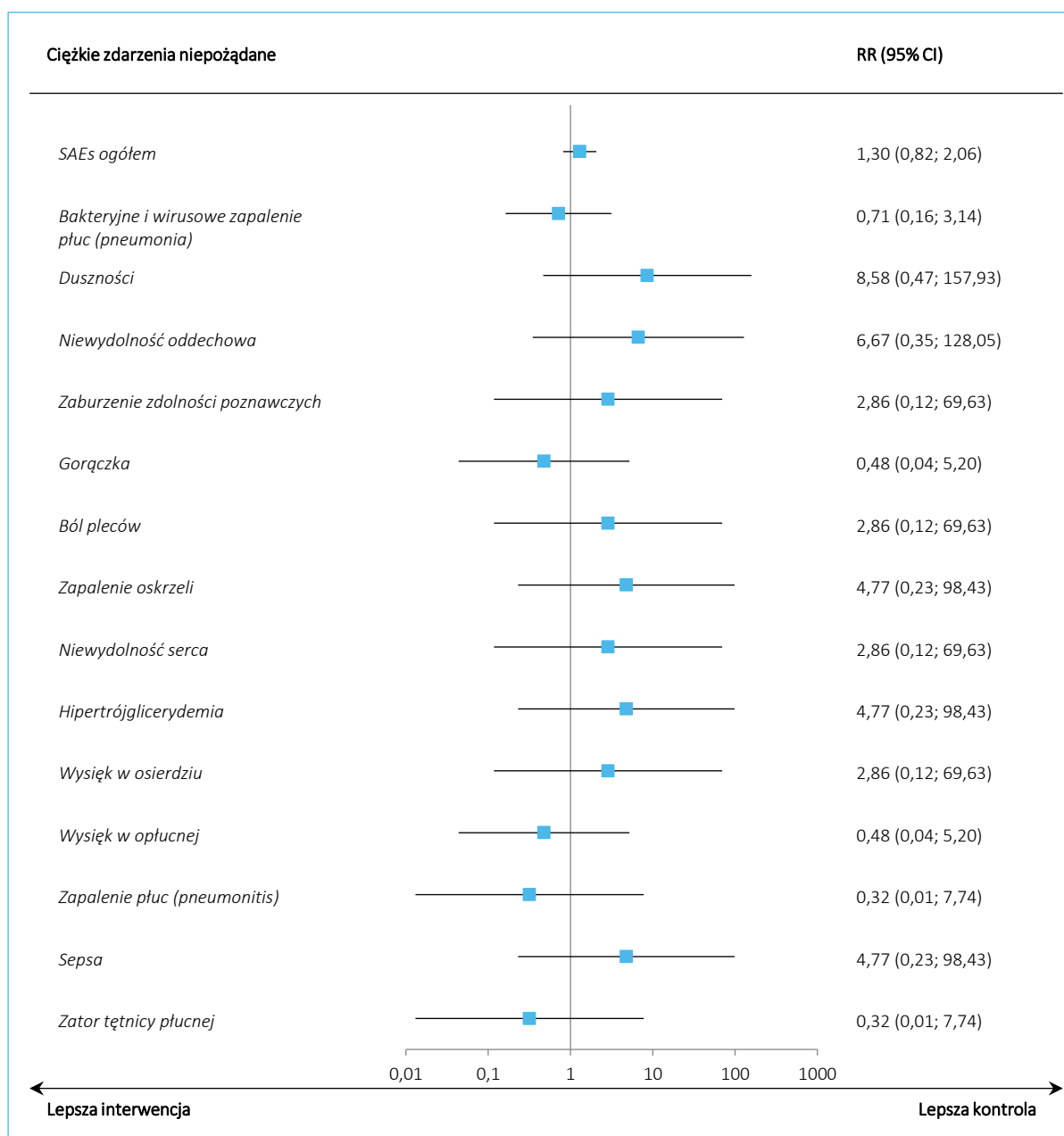
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 8. Ciężkie zdarzenia niepożądane; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).





Wykres 9. Ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



### 5.5.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu pacjentów. Skorzystano z danych znajdujących się w suplemencie do publikacji Shaw 2020.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).

AEs o nasileniu 5 stopnia <sup>^</sup>	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	7/149 (4,7%)	7/142 (4,9%)	0,95 (0,34; 2,65) p = 0,9265	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9265
Bakteryjne i wirusowe zapalenie płuc (pneumonia)	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Niewydolność oddechowa <sup>†</sup>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Wysięk w osierdziu	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
Zator tętnicy płucnej	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Ostra niewydolność serca <sup>†</sup>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Zgon z nieznanymi przyczynami <sup>‡</sup>	1/149 (0,7%)	1/142 (0,7%)	0,95 (0,06; 15,09) p = 0,9728	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9728
Progresja choroby	1/149 (0,7%)	1/142 (0,7%)	0,95 (0,06; 15,09) p = 0,9728	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9728
Nowotwór złośliwy płuca	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Progresja choroby nowotworowej	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
Progresja nowotworu złośliwego	0/149 (0,0%)	2/142 (1,4%)	0,19 (0,01; 3,94) p = 0,2834	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2377

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

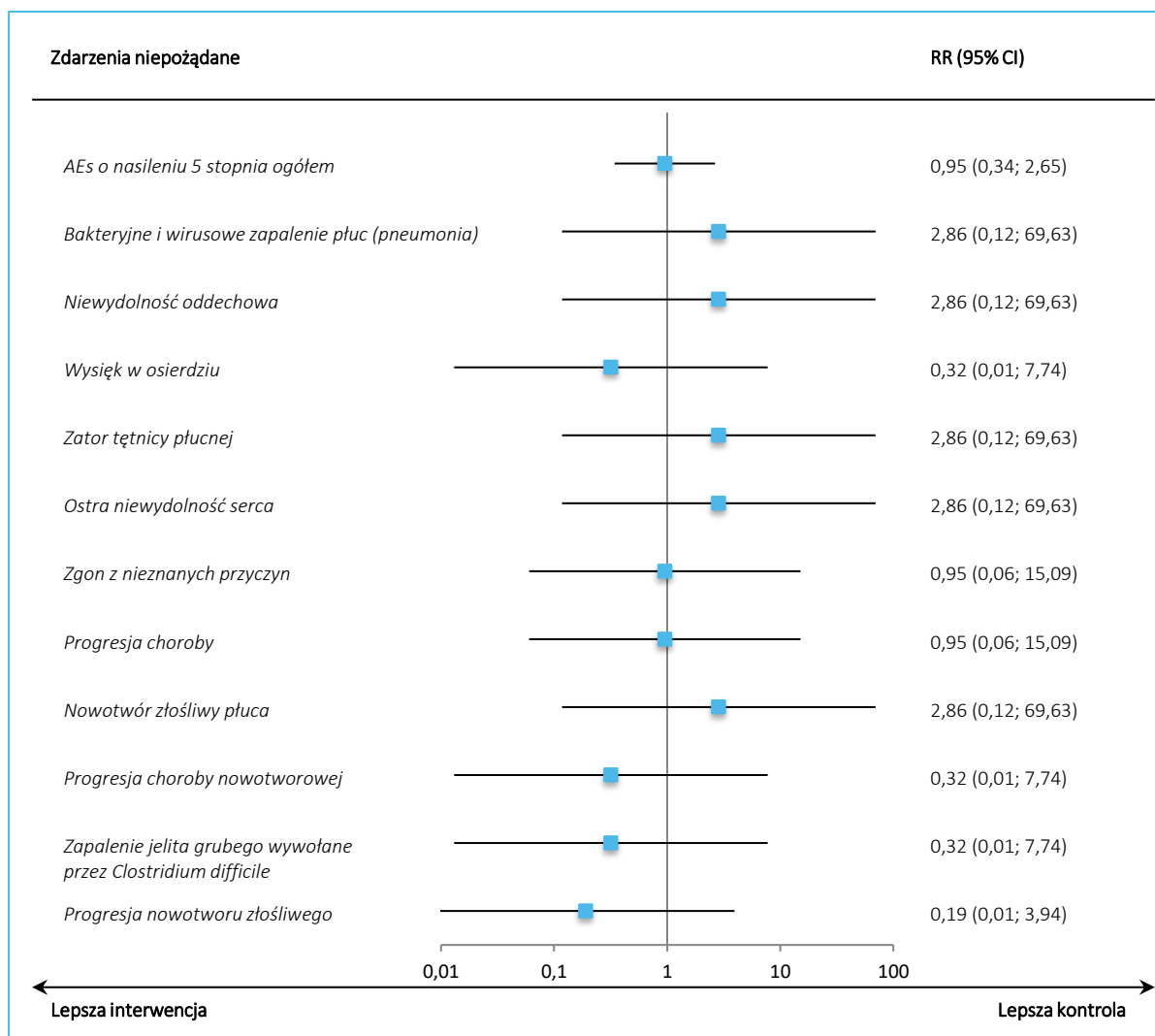
<sup>^</sup> dane z suplementu do publikacji Shaw 2020;<sup>†</sup> dwa zgony w grupie lorlatynibu zostały zgłoszone jako prawdopodobnie związane z leczeniem: jeden z powodu ostrej niewydolności serca, która wystąpiła po około 2 miesiącach po przerwaniu stosowania lorlatynibu, a drugi z powodu niewydolności oddechowej w następstwie zapalenia płuc (pneumonia);<sup>‡</sup> informacje nie zostały podane.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 4,7% pacjentów otrzymujących lorlatynib oraz u 4,9% pacjentów otrzymujących kryzotynib, jednak ryzyko takich zdarzeń nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,95 (95% CI: 0,34; 2,65), p = 0,9265. Dwa zgony w grupie pacjentów przyjmujących LOR zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem, pierwszy przypadek wystąpił po około 2 miesiącach od zakończenia leczenia i był spowodowany ostrą niewydolnością serca, zaś drugi wystąpił z powodu niewydolności oddechowej spowodowanej bakteryjnym i wirusowym zapaleniem płuc (pneumonia). Dwa zgony pacjentów, jeden w grupie LOR, a drugi w grupie KRY zostały sklasyfikowane jako zgony z nieznanymi przyczynami z powodu braku dostępnych informacji. Dla żadnego ze zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 10. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



### 5.5.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki

W suplemencie do publikacji *Shaw 2020* autorzy podali informacje o pacjentach, u których konieczna była redukcja dawki przyjmowanego leku z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 20,8% pacjentów otrzymujących lorlatinib i u 15,5% pacjentów otrzymujących kryzotylinib. Nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych różniło się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,34 (95% CI: 0,82; 2,20),  $p = 0,2437$ . Poszczególne AEs skutkujące redukcją dawki przyjmowanego leku występowały z podobną częstością w obu grupach, nie większą niż 5,4% w grupie LOR (obrząk)

i 3,5% w grupie KRY (obrzęk). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki leku pomiędzy analizowanymi grupami.

Zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu nasilenia prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 6,0% chorych w grupie LOR, oraz u 4,9% chorych w grupie KRY – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami. Poszczególne takie zdarzenia wystąpiły u pojedynczych pacjentów i dla żadnego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).

AEs prowadzące do redukcji dawki leku <sup>^</sup>	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>AEs ogółem</i>	31/149 (20,8%)	22/142 (15,5%)	1,34 (0,82; 2,20) p = 0,2437	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,2381	9/149 (6,0%)	7/142 (4,9%)	1,23 (0,47; 3,20) p = 0,6784	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6770
<i>Obrzęk</i>	8/149 (5,4%)	5/142 (3,5%)	1,52 (0,51; 4,55) p = 0,4495	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4430	1/149 (0,7%)	1/142 (0,7%)	0,95 (0,06; 15,09) p = 0,9728	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9728
<i>Hipertrójglicerydemia</i>	6/149 (4,0%)	0/142 (0,0%)	12,39 (0,70; 217,99) p = 0,0853	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> <b>p = 0,0202</b>	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Neuropatia obwodowa</i>	5/149 (3,4%)	0/142 (0,0%)	10,49 (0,59; 187,93) p = 0,1105	<b>0,03 (0,00; 0,07)</b> <b>p = 0,0374</b>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456
<i>Zaburzenie zdolności poznawczych<sup>†</sup></i>	3/149 (2,0%)	0/142 (0,0%)	6,67 (0,35; 128,05) p = 0,2079	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1294	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Hipercholesterolemia</i>	3/149 (2,0%)	0/142 (0,0%)	6,67 (0,35; 128,05) p = 0,2079	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1294	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Zaburzenia nastroju<sup>‡</sup></i>	3/149 (2,0%)	0/142 (0,0%)	6,67 (0,35; 128,05) p = 0,2079	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1294	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Zwiększona aktywność GGT</i>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Zaburzenia stanu psychicznego<sup>Ω</sup></i>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Zwiększenie masy ciała</i>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456
<i>Obrzęk brzucha</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Zwiększenie aktywności ALT</i>	1/149 (0,7%)	2/142 (1,4%)	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5432	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5368	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

AEs prowadzące do redukcji dawki leku <sup>^</sup>	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia erekcji	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Ból głowy	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Hiperlipidemia	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Hipotermia	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
Zespół metaboliczny	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Gorączka	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Wpływ na mowę	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Zwiększenie aktywności AST	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Łuszczyca	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Zawroty głowy	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Zmęczenie	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Zapalenie żołądka i jelit	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

AEs prowadzące do redukcji dawki leku <sup>^</sup>	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszony wskaźnik filtracji kłębuszkowej	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
Złe samopoczucie	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Nudności	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Neutropenia	0/149 (0,0%)	3/142 (2,1%)	0,14 (0,01; 2,61) p = 0,1859	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1245	0/149 (0,0%)	2/142 (1,4%)	0,19 (0,01; 3,94) p = 0,2834	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2377
Zmniejszona liczba neutrofilów	0/149 (0,0%)	5/142 (3,5%)	0,09 (0,00; 1,55) p = 0,0967	<b>-0,04 (-0,07; 0,00)</b> <b>p = 0,0356</b>	0/149 (0,0%)	3/142 (2,1%)	0,14 (0,01; 2,61) p = 0,1859	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1245
Wysypka	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Wysypka plamisto-grudkowa	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Bradykardia zatokowa	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
Zmniejszona liczba leukocytów	0/149 (0,0%)	2/142 (1,4%)	0,19 (0,01; 3,94) p = 0,2834	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2377	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z suplementu do publikacji *Shaw 2020*;

† zaburzenia zdolności poznawczych obejmują dezorientację stopnia 1 u jednego pacjenta, zaburzenia poznawcze stopnia 2 u jednego pacjenta i zaburzenia poznawcze 3 stopnia u jednego pacjenta;

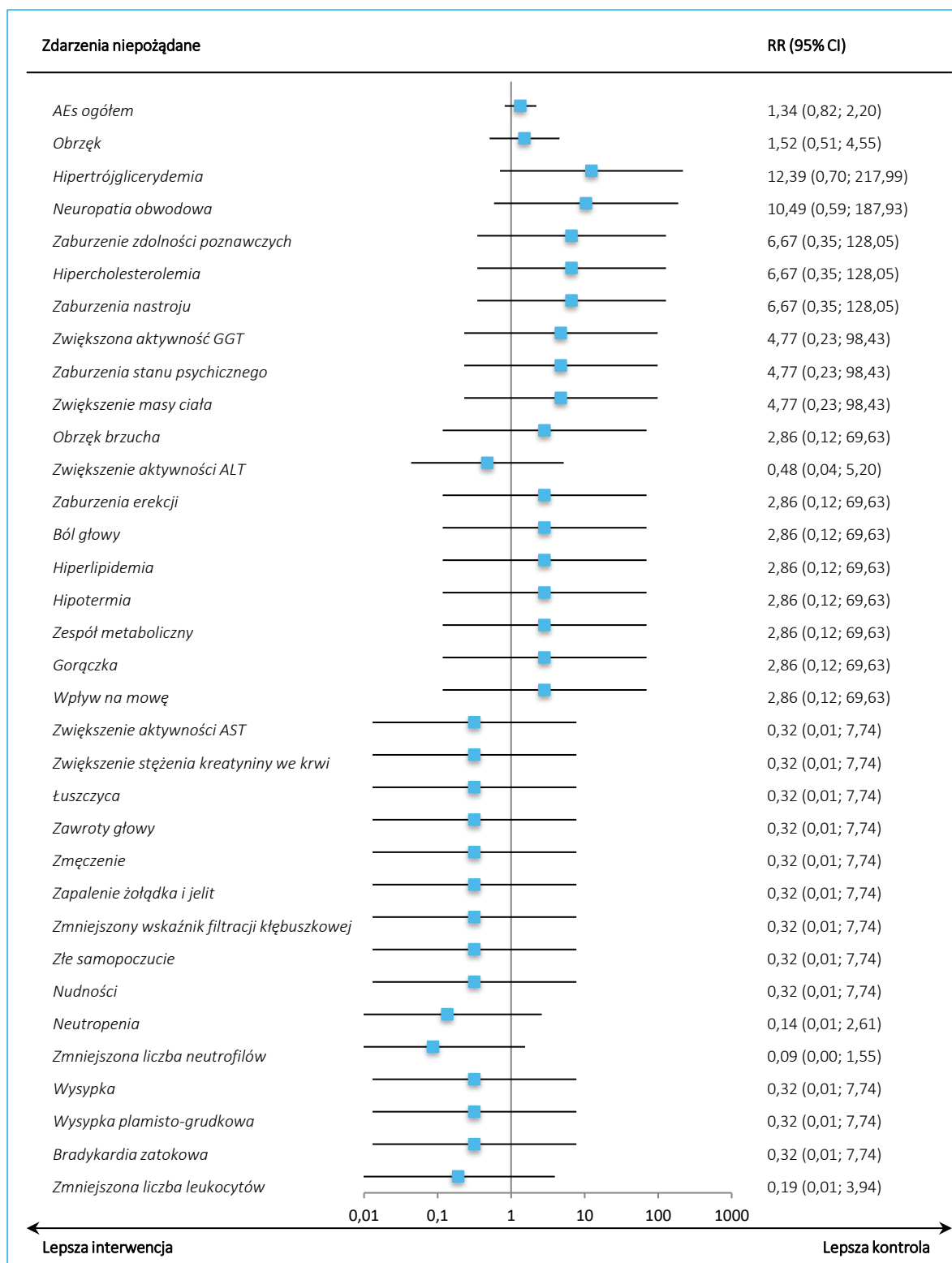
‡ zaburzenia nastroju obejmują gniew 1 stopnia u jednego pacjenta, zaburzenia dwubiegunowe 1 stopnia u jednego pacjenta i objawy depresji stopnia 2 u jednego pacjenta;

Ω efekty psychotyczne obejmują halucynacje 1 stopnia i urojenia 1 stopnia u jednego pacjenta oraz halucynacje 1 stopnia i halucynacje wzrokowe 2 stopnia u jednego pacjenta. Pacjenci byli przydzielani tylko raz do każdego zdarzenia. Wyniki zawierają dane od pierwszej dawki leczenia w ramach badania do końca obserwacji lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej. Kolejność malejąca częstości występowania w stosunku do dowolnego stopnia lorlatynibu.

Lorviqua® (lorlatynib)

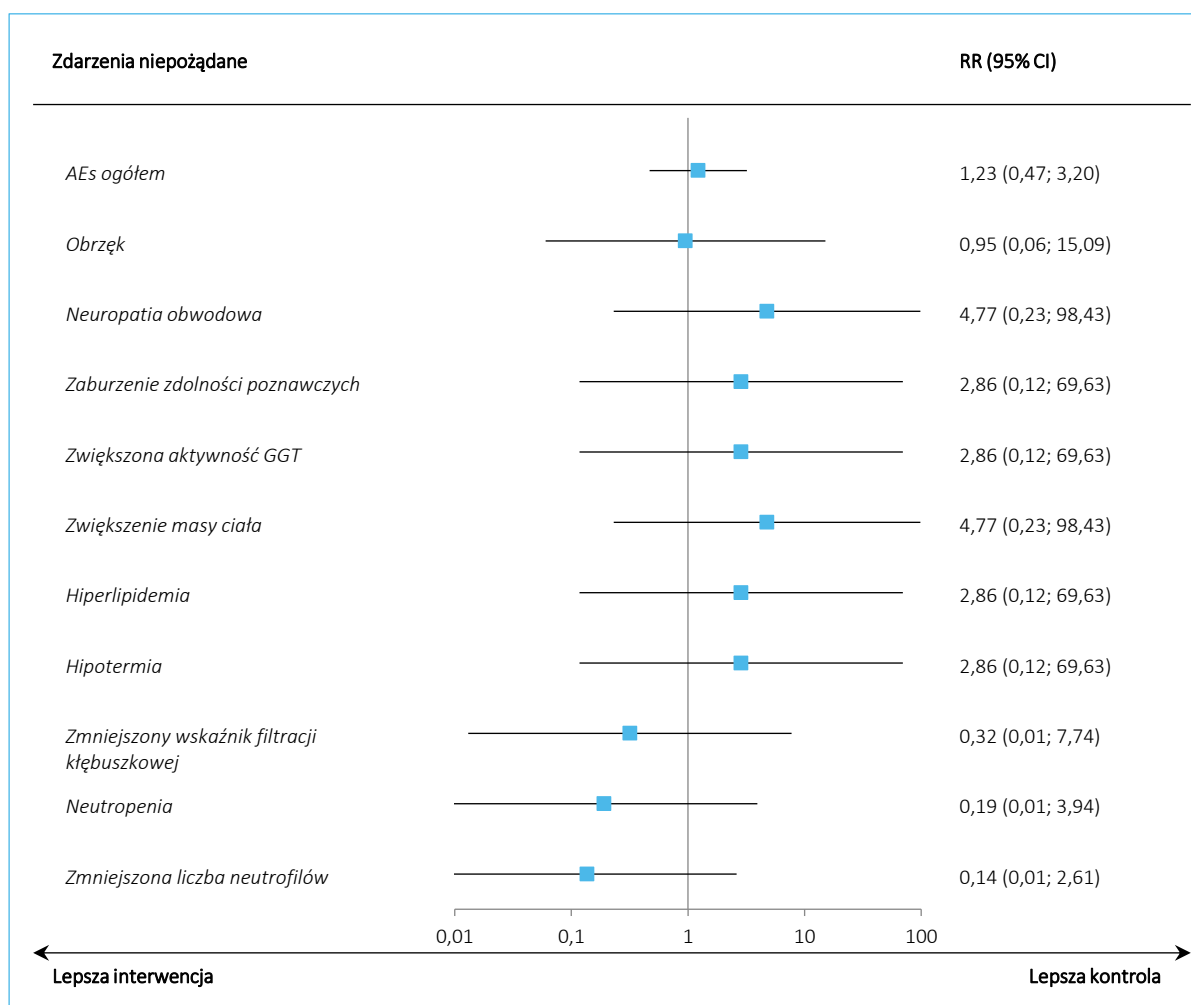
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 11. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).





Wykres 12. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia prowadzące do redukcji dawki; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



### 5.5.7 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

Korzystając z danych w suplemencie publikacji *Shaw 2020* przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia w obydwu badanych grupach pacjentów – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Dla odnotowanych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic ryzyka ich wystąpienia w grupie LOR w porównaniu z grupą KRY. Ogółem takie zdarzenia wystąpiły u 6,7% chorych otrzymujących lorlatynib oraz u 9,2% chorych otrzymujących kryzotynib. Zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu nasilenia pojawiły się u 5,4% pacjentów w grupie LOR i u 5,6% pacjentów w grupie KRY. Poszczególne AEs prowadzące do zakończenia leczenia występowały u pojedynczych pacjentów.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>AEs ogółem</i>	10/149 (6,7%)	13/142 (9,2%)	0,73 (0,33; 1,62) p = 0,4421	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4410	8/149 (5,4%)	8/142 (5,6%)	0,95 (0,37; 2,47) p = 0,9211	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9212
<i>Zaburzenie zdolności poznawczych†</i>	2/149 (1,3%)	0/142 (0,0%)	4,77 (0,23; 98,43) p = 0,3121	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2456	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Niewydolność serca</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania klasy I, II, III</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Hiperlipidemia</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Dysfunkcja lewej komory serca</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Neuropatia obwodowa</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Zapalenie płuc (pneumonitis)</i>	1/149 (0,7%)	2/142 (1,4%)	0,48 (0,04; 5,20) p = 0,5432	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5368	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Białkomocz</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Wpływ na sen</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802
<i>Krwotok do wzgórza</i>	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802	1/149 (0,7%)	0/142 (0,0%)	2,86 (0,12; 69,63) p = 0,5188	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4802

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Ostre uszkodzenie nerek</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Zwiększenie aktywności ALT</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Zwiększenie aktywności AST</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Ślepotą korową</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Bradykardia</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Zawał mózgu</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Ból w klatce piersiowej</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Duszności</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Elektrokardiogram QT wydłużony</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Zaburzenia czynności wątroby</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Uszkodzenie wątroby</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693
<i>Utrata przytomności</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Wysięk w opłucnej</i>	0/149 (0,0%)	3/142 (2,1%)	0,14 (0,01; 2,61) p = 0,1859	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1245	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	Jakikolwiek stopień nasilenia				3-4 stopień nasilenia			
	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	LOR n/N (%)	KRY n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Krwiak podtwardówkowy</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Gruźlica</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	0/142 (0,0%)	–	–
<i>Zaburzenia widzenia</i>	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693	0/149 (0,0%)	1/142 (0,7%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4815	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4693

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

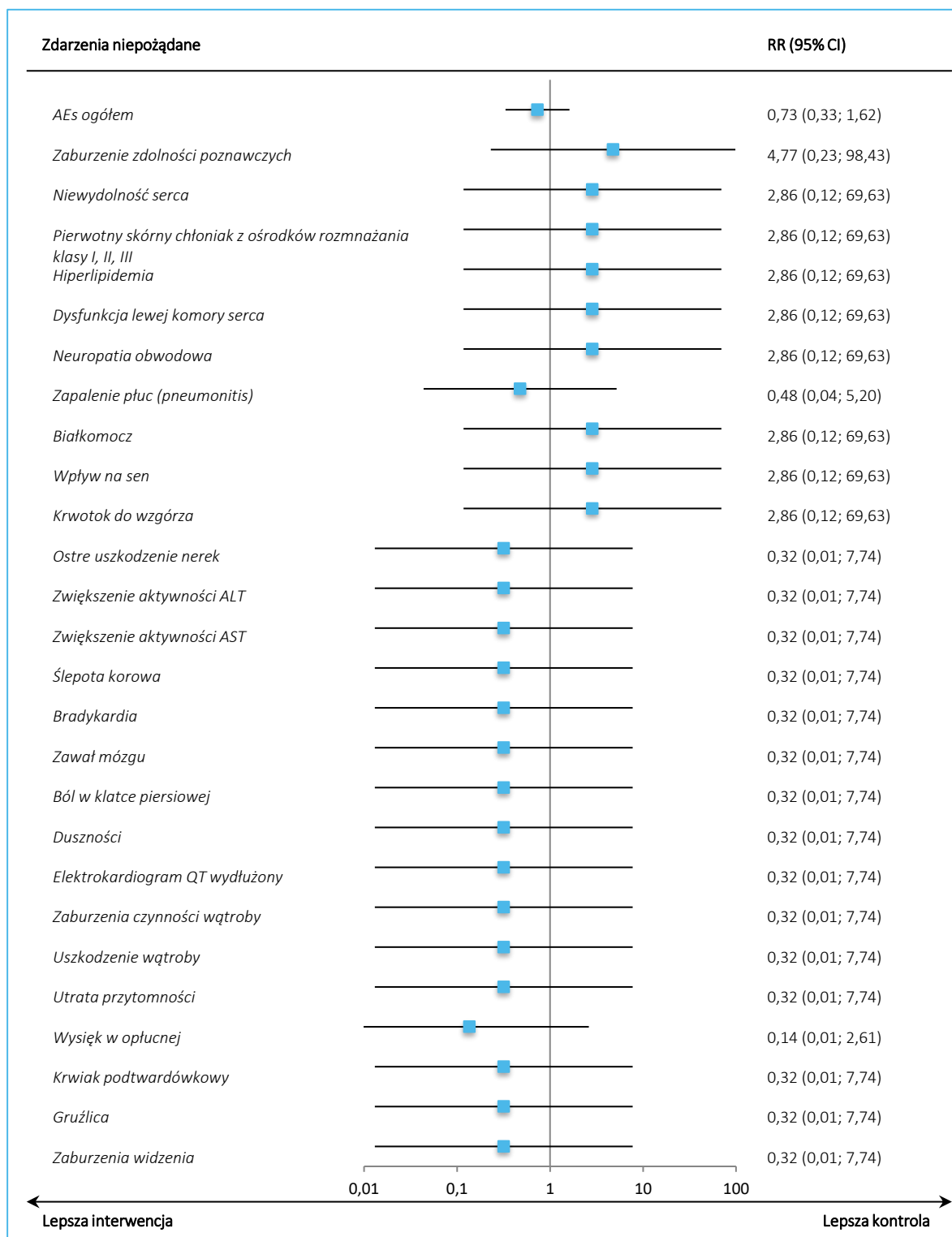
^ dane z suplementu do publikacji *Shaw 2020*.

† zaburzenia zdolności poznawczych obejmują dezorientację 2 stopnia u jednego pacjenta i dezorientację 3 stopnia u jednego pacjenta. Pacjenci byli przydzielani tylko raz do każdego zdarzenia. Wyniki zawierają dane od pierwszej dawki leczenia w ramach badania do końca obserwacji lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej. Kolejność malejąca częstości występowania w stosunku do dowolnego stopnia lorlatynibu.

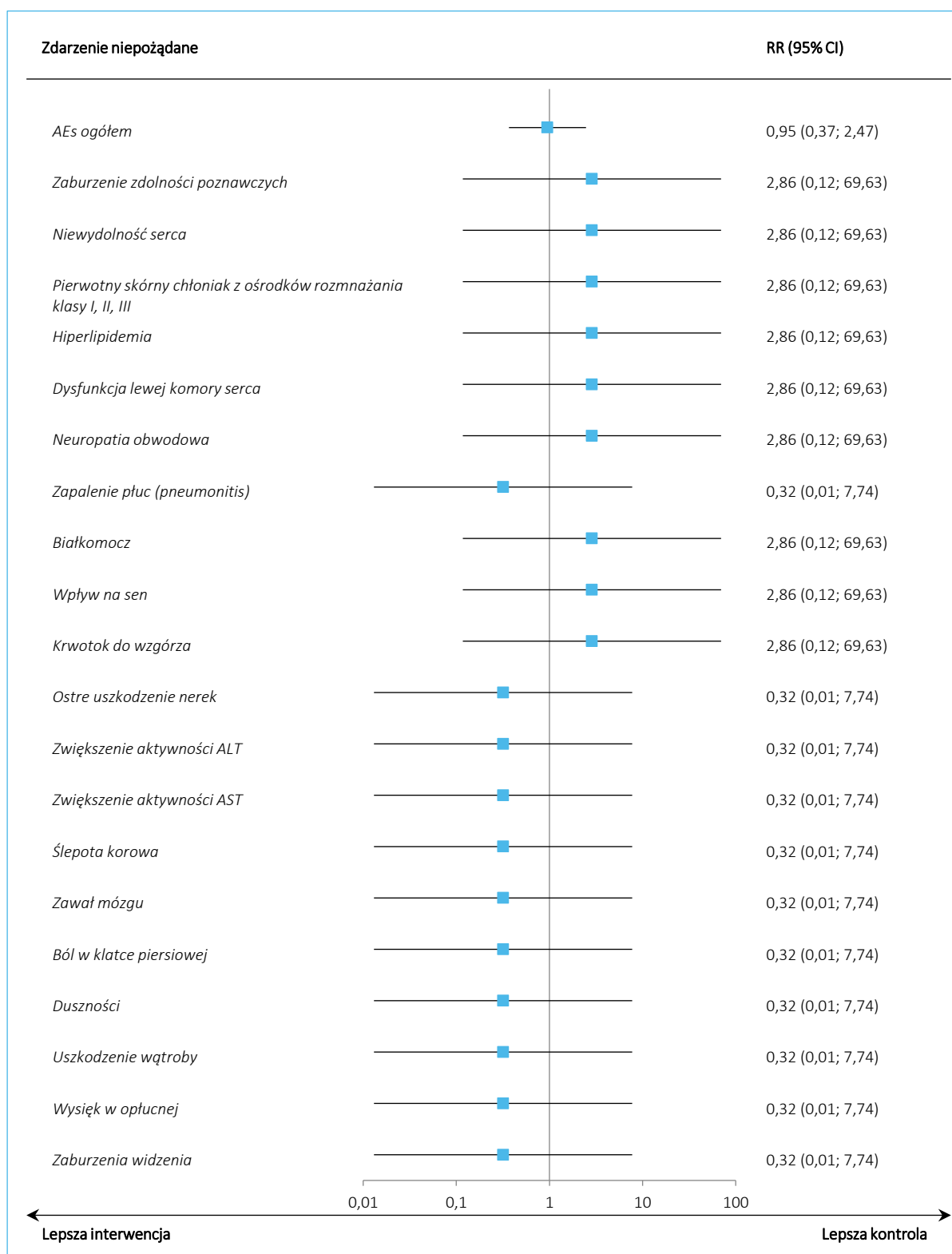
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 13. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia prowadzące do zakończenia leczenia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



Wykres 14. Analiza ryzyka względnego; zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia prowadzące do trwałego przerwania leczenia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).



## 5.5.8 Zdarzenia niepożądane związane z OUN

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa skupiającą się na zdarzeniach niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) została przedstawiona w publikacji *Solomon 2022* (data odcięcia danych: 20 marzec 2020). Autorzy podali dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych z wyróżnieniem poszczególnych stopni zdarzeń (nie zaprezentowano zdarzeń niepożądanych stopnia 4-5, ponieważ nie zostały odnotowane). Zaktualizowaną ocenę bezpieczeństwa prezentuje publikacja *Solomon 2022a* (data odcięcia danych: 20 września 2021).

### 5.5.8.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z OUN

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące kategorii zdarzeń niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym z publikacji *Solomon 2022*. Zdarzenia niepożądane są grupowane w określonych kategoriach (jakiegokolwiek AEs związane z OUN, AEs 1 stopnia związane z OUN, AEs 2 stopnia związane z OUN, AEs 3 stopnia związane z OUN).

Tabela 39. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z OUN; LOR vs KRY; badanie *CROWN* (*Solomon 2022*).

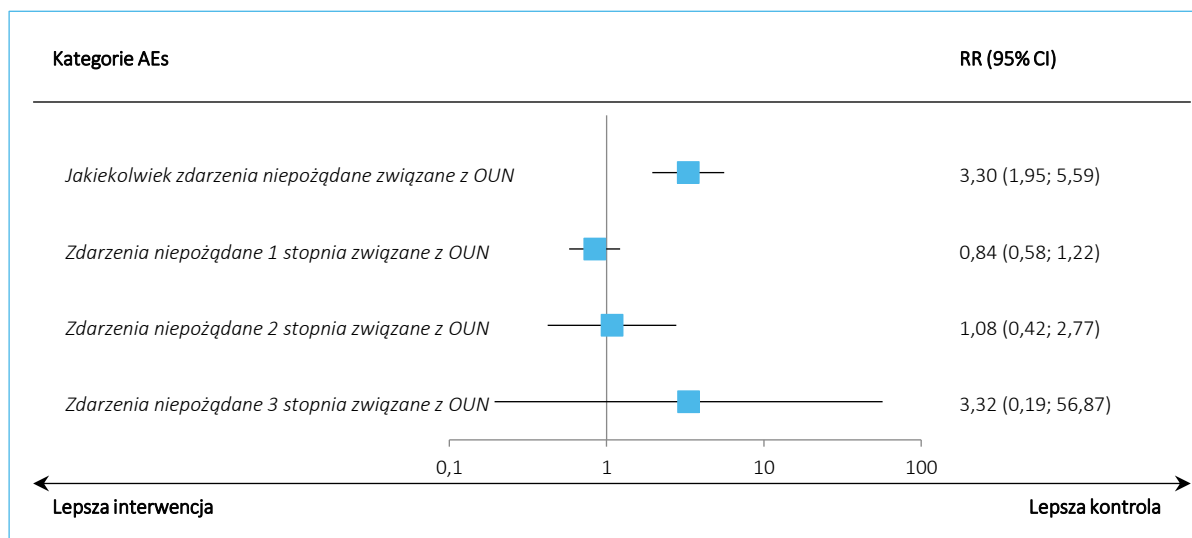
Kategorie AEs	LOR, n/N (%)	KRY, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs związane z OUN	52/149 (34,9%)	15/142 (10,6%)	<b>3,30 (1,95; 5,59)</b> p < 0,0001	<b>0,24 (0,15; 0,34)</b> NNH = 5 (3; 7) p < 0,0001
AEs 1 stopnia związane z OUN	32/52 (61,5%)	11/15 (73,3%)	0,84 (0,58; 1,22) p = 0,3571	-0,12 (-0,38; 0,14) p = 0,3738
AEs 2 stopnia związane z OUN	15/52 (28,8%)	4/15 (26,7%)	1,08 (0,42; 2,77) p = 0,8701	0,02 (-0,23; 0,28) p = 0,8672
AEs 3 stopnia związane z OUN	5/52 (9,6%)	0/15 (0,0%)	3,32 (0,19; 56,87) p = 0,4076	0,10 (-0,02; 0,21) p = 0,1113

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym wystąpiły istotnie częściej w grupie pacjentów otrzymujących lorlatynib w porównaniu do chorych w grupie przyjmującej kryzotynib, 34,9% vs 10,6% odpowiednio dla LOR vs KRY, RR = 3,30 (95% CI: 1,95; 5,59), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 3; 7). AEs 1 stopnia związane z OUN wystąpiły w obu grupach (61,5% LOR vs 73,3% KRY). Nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych różniło się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 2 stopnia związane z OUN raportowano w obu grupach, u 28,8% chorych w grupie LOR i u 26,7% pacjentów w grupie KRY.

W grupie pacjentów przyjmujących lorlatynib odnotowano 5 (9,6%) przypadków zdarzeń niepożądanych 3 stopnia związanych z OUN, w grupie KRY nie obserwowano takich zdarzeń.

Wykres 15. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z OUN; LOR vs KRY; badanie CROWN (Solomon 2022).



#### 5.5.8.2 Zdarzenia niepożądane związane z OUN dla lorlatynibu

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z OUN dla lorlatynibu z publikacji Solomon 2022. Zdarzenia niepożądane grupowano na podstawie stopnia nasilenia. W ostatniej kolumnie przedstawiono AEs ogółem bez względu na stopień nasilenia.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane związane z OUN ogółem i o nasileniu 1-3 stopnia; LOR; badanie CROWN (Solomon 2022).

AEs	AEs stopnia 1, n/N (%)	AEs stopnia 2, n/N (%)	AEs stopnia 3, n/N (%)	AEs ogółem <sup>a</sup> n/N (%)
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z OUN	32/149 (21%)	15/149 (10%)	5/149 (3%)	52/149 (35%)
Zaburzenia zdolności poznawczych	20/149 (13%)	9/149 (6%)	3/149 (2%)	32/149 (21%)
Zaburzenia pamięci	11/149 (7%)	2/149 (1%)	0/149 (0%)	13/149 (9%)
Zaburzenia uwagi	5/149 (3%)	2/149 (1%)	0/149 (0%)	7/149 (5%)
Zagubienie ( <i>confusion</i> )	2/149 (1%)	2/149 (1%)	2/149 (1%)	6/149 (4%)
Amnezja	4/149 (3%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	5/149 (3%)
Zaburzenia poznawcze	1/149 (1%)	1/149 (1%)	1/149 (1%)	3/149 (2%)
Majaczenie	1/149 (1%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	2/149 (1%)
Dezorientacja ( <i>disorientation</i> )	0/149 (0%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)



AEs	AEs stopnia 1, n/N (%)	AEs stopnia 2, n/N (%)	AEs stopnia 3, n/N (%)	AEs ogółem <sup>a</sup> n/N (%)
Upośledzenie umysłowe	1/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Zaburzenia nastroju	14/149 (9%)	8/149 (5%)	2/149 (1%)	24/149 (16%)
Lęk	7/149 (5%)	3/149 (2%)	0/149 (0%)	10/149 (7%)
Depresja	3/149 (2%)	3/149 (2%)	0/149 (0%)	6/149 (4%)
Labilność afektywna	3/149 (2%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	3/149 (2%)
Zaburzenia afektywne	1/149 (1%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	2/149 (1%)
Agitacja	2/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	2/149 (1%)
Drażliwość	1/149 (1%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)	2/149 (1%)
Zmiana nastroju	2/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	2/149 (1%)
Złość	0/149 (0%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Zaburzenia dwubiegunowe typu I	0/149 (0%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)	1/149 (1%)
Obniżony nastrój	1/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Objaw depresji	0/149 (0%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Nastrój euforyczny	1/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Wahania nastroju	0/149 (0%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Stres	1/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Wpływ na mowę	6/149 (4%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)	7/149 (5%)
Dyzartria	4/149 (3%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	4/149 (3%)
Zaburzenia mowy	1/149 (1%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)	2/149 (1%)
Powolne mówienie	1/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Zaburzenia psychotyczne	4/149 (3%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	5/149 (3%)
Halucynacje	3/149 (2%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	3/149 (2%)
Halucynacje wzrokowe	1/149 (1%)	1/149 (1%)	0/149 (0%)	2/149 (1%)
Halucynacje słuchowe	1/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)
Urojenia	1/149 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	1/149 (1%)

Zaburzenia zdolności poznawczych były to wszelkie zdarzenia z grupy HLTG (z ang. *high-level group term*) zaburzeń poznawczych i uwagi, majaczenie (w tym dezorientacja) lub zaburzenia sprawności umysłowej; zaburzenia nastroju były to wszelkie zdarzenia z grupy HLTG zaburzeń lękowych, zaburzeń nastroju w depresji, zaburzeń nastroju w manii i dwubiegunowości, zaburzeń nastroju niesklasyfikowanych gdzie indziej lub zaburzenia osobowości i zaburzenia zachowania; zaburzenia mowy były to wszelkie zdarzenia z grupy HLT (z ang. *high-level term*) zaburzeń mowy i języka; zaburzenia psychotyczne były to wszelkie zdarzenia z grupy SMQ (z ang. *Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Query*) psychoz i zaburzeń psychotycznych lub określonych jako objaw psychotyczny;

<sup>a</sup> U żadnego z pacjentów nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z OUN stopnia  $\geq 4$ .

W publikacji *Solomon 2022* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych jedynie dla lorlatynibu. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z OUN odnotowano w ilości 52 przypadków. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia zdolności poznawczych, które wystąpiły u 32 (21%) pacjentów, a następnie zaburzenia nastroju, które raportowano wśród 24 chorych (16%).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 6 Lorlatynib vs inhibitory ALK – metaanaliza sieciowa NMA

### 6.1 Włączone badania

W ramach prowadzonej analizy sieciowej zaplanowano porównanie pośrednie lorlatynibu (LOR) z komparatorami ocenianymi w niniejszej analizie: kryzotynibem (KRY), alektynibem (ALE), brygatynibem (BRY) oraz cerytynibem w dawce 450 mg (CER 450). Dopuszczono włączenie badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem umożliwienia stworzenia sieci porównania pośredniego. Poza badaniem *CROWN*, oceniającym porównanie lorlatynibu z kryzotynibem (który w związku z tym był elementem pośrednim łączącym lorlatynib z siecią porównań z pozostałymi komparatorami), w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano łącznie 7 badań klinicznych z randomizacją, które umożliwiły zakładane porównania:

- *ALEX* [BO28984, NCT02075840] – ALE 600 mg tid vs KRY 250 mg tid – publikacje *Peters 2017*, *Gadgeel 2018*, *Camidge 2019*, *Pérol 2019*, *Mok 2020*;
- *ALESIA* [NCT02838420] – ALE 600 mg tid vs KRY 250 mg tid – publikacja *Zhou 2019*;
- *ALTA-1L* [NCT02737501] – BRY 180 mg qd vs KRY 250 mg tid – publikacje *Camidge 2018*, *Camidge 2020*, *Camidge 2021*, *Garcia Campelo 2021*;
- *ASCEND-4* [NCT01828099] – CER 750 mg qd vs CHT – publikacja *Soria 2017*;
- *ASCEND-8* [NCT02299505] – CER 450 mg qd vs CER 750 mg qd – publikacja *Cho 2019*;
- *PROFILE 1014* [NCT01154140] – KRY 250 mg tid vs CHT – publikacje *Solomon 2014*, *Solomon 2016*, *Solomon 2018a*;
- *PROFILE 1029* [NCT01639001] – KRY 250 mg tid vs CHT – publikacja *Wu 2018*;

Badania *ASCEND-4*, *PROFILE 1014* oraz *PROFILE 1029* nie oceniały (poza kryzotynibem) komparatorów uwzględnianych w niniejszej analizie i zostały uwzględnione w sieci porównania pośredniego jedynie celem umożliwienia porównania pośredniego lorlatynibu z cerytynibem w dawce 450 mg (przez porównania pośrednie LOR -> KRY -> CHT -> CER 750 -> CER 450).

W ramach przeglądu zidentyfikowano również doniesienie konferencyjne *Peters 2020*, które prezentowało dodatkowe wyniki dla badania *ALEX* (uaktualniona ocena w dłuższym okresie obserwacji).

## 6.2 Analiza heterogeniczności

### 6.2.1 Metodyka analizowanych badań

We wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. W prawie wszystkich włączonych próbach wykonano analizę statystyczną w celu oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Wyjątek stanowiło badanie fazy I *ASCEND-8*, w którym nie przeprowadzono takiej analizy, gdyż pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena farmakokinetyki badanych leków. We wszystkich badaniach zawarto informację o finansowaniu przez firmy farmaceutyczne.

Ogółem, prawie w każdej z włączonych prób zaplanowano analizę skuteczności w populacji ITT, wśród pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji. Wyjątek stanowiło badanie *ASCEND-8*, w którym skuteczność oceniano jedynie wśród subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych. Analiza bezpieczeństwa we wszystkich próbach prowadzona była wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W próbach *CROWN*, *ALEX*, *ALTA-1L*, *PROFILE 1014* i *PROFILE 1029* analizowano punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*) w populacji chorych poddanych randomizacji z dostępną oceną wyjściową oraz  $\geq 1$  oceną późniejszą w odpowiednich formularzach dotyczących jakości życia.

Włączono 8 badań, oceniających następujące porównania:

- LOR vs KRY: badanie *CROWN* (publikacje *Shaw 2020*, *Solomon 2022*);
- ALE vs KRY: badania *ALEX* (publikacje *Peters 2017*, *Gadgeel 2018*, *Camidge 2019*, *Pérol 2019*, *Mok 2020*), *ALESSIA* (publikacja *Zhou 2019*);
- BRY vs KRY: badanie *ALTA-1L* (publikacje *Camidge 2018*, *Camidge 2020*, *Camidge 2021*, *Garcia Campelo 2021*);
- CER 750 vs CHT: badanie *ASCEND-4* (publikacja *Soria 2017*);
- CER 450 vs CER 750: badanie *ASCEND-8* (publikacja *Cho 2019*);
- CHT vs KRY: badania *PROFILE 1014* (publikacje *Solomon 2014*, *Solomon 2016*, *Solomon 2018a*), *PROFILE 1029* (publikacja *Wu 2018*).

Podsumowanie metodyki odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania *CROWN*, *ALEX*, *ALESIA*, *ALTA-1L*, *ASCEND-4*, *ASCEND-8*, *PROFILE 1014*, *PROFILE 1029*.

Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CROWN</i>	<i>Shaw 2020, Solomon 2022</i>	NCT03052608	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	LOR vs KRY: 149 vs 147	skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku PROs: ITT + ocena wyjściowa + $\geq 1$ ocena po wyjściowej	104	Pfizer
<i>ALEX</i>	<i>Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020</i>	NCT02075840	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	ALE vs KRY: 152 vs 151	skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku PROs: ITT + ocena wyjściowa + $\geq 1$ ocena po wyjściowej	98	F. Hoffmann–La Roche
<i>ALESIA</i>	<i>Zhou 2019</i>	NCT02838420	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	ALE vs KRY: 125 vs 62	skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	21	F. Hoffmann–La Roche
<i>ALTA-1L</i>	<i>Camidge 2018, Camidge 2020, Camidge 2021, Garcia Campelo 2021</i>	NCT02737501	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	BRY vs KRY: 137 vs 138	skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku PROs: ITT + ocena wyjściowa + $\geq 1$ ocena po wyjściowej	124	Ariad Pharmaceuticals
<i>ASCEND-4</i>	<i>Soria 2017</i>	NCT01828099	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	CER 750 vs CHT: 189 vs 187	skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	134	Novartis Pharmaceuticals Corporation

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ASCEND-8 <sup>1</sup>	Cho 2019	NCT02299505	superiority	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	nie	CER 450 vs CER 750: 108 vs 111	skuteczności: ITT + pacjenci wcześniej nieleczeni, ALK-dodatni; bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku	87	Novartis Pharmaceuticals Corporation
PROFILE 1014	Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018	NCT01154140	superiority	IIA/ 2 (R1;B0;W1)	tak	CHT vs KRY: 171 vs 172	skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku PROs: ITT + ocena wyjściowa + $\geq 1$ ocena po wyjściowej	122	Pfizer
PROFILE 1029	Wu 2018	NCT01639001	superiority	IIA/ 2 (R1;B0;W1)	tak	CHT vs KRY: 103 vs 104	skuteczności: ITT bezpieczeństwa: ITT + otrzymanie $\geq 1$ dawki leku PROs: ITT + ocena wyjściowa + $\geq 1$ ocena po wyjściowej	35	Pfizer

1 w badaniu obecna również grupa CER 600 mg – jednak takie dawkowanie certynibu nie było uwzględniane w niniejszym raporcie.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, z przypisaną wg klasyfikacji AOTMiT oceną IIA. Dla większości badań dostępne były szczegółowe informacje dotyczące przebiegu procedury randomizacji, we wszystkich próbach opisano szczegółowo przepływ pacjentów. W żadnym z włączonych badań nie stosowano zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, a jedynie w części z nich punkty końcowe dotyczące odpowiedzi klinicznej były oceniane przez niezależną zaślepioną komisję. Z tego względu w skali Jadad przypisano badaniom 3 punkty na 5 możliwych, poza próbami *PROFILE 1029* i *PROFILE 1014*, którym ze względu na brak szczegółowego opisu randomizacji, w tym braku uwzględnienia jej utajenia, przyznano jedynie 2 punkty.

W tekście i tabelach poniżej zebrano szczegółowe informacje dotyczące procedur randomizacji i zaślepienia w poszczególnych badaniach, w oparciu o które przyznawano punkty w skali Jadad.

Tabela 42. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *CROWN*, *ALEX*, *ALESIA*, *ALTA-1L*, *ASCEND-4*, *ASCEND-8*, *PROFILE 1014*, *PROFILE 1029*.

Badanie	Randomizacja <sup>1</sup>	Zaślepienie		
		pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
<i>CROWN</i>	z zastosowaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup LOR vs KRY	brak zaślepienia pacjentów	brak zaślepienia personelu medycznego	wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie były oceniane przez zaślepioną komisję w przypadku oceny pozostałych wyników nie stosowano zaślepienia
<i>ALEX</i>	z zastosowaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup ALE vs KRY	brak zaślepienia pacjentów	brak zaślepienia personelu medycznego	część wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie była oceniana przez zaślepioną komisję w przypadku oceny pozostałych wyników nie stosowano zaślepienia
<i>ALESIA</i>	z zastosowaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją, w stosunku 2:1 do grup ALE vs KRY	brak zaślepienia pacjentów	brak zaślepienia personelu medycznego	część wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie była oceniana przez zaślepioną komisję w przypadku oceny pozostałych wyników nie stosowano zaślepienia
<i>ALTA-1L</i>	ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup BRY i KRY	brak zaślepienia pacjentów	brak zaślepienia personelu medycznego	część wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie była oceniana przez zaślepioną komisję w przypadku oceny pozostałych wyników nie stosowano zaślepienia
<i>ASCEND-4</i>	z zastosowaniem systemu IRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup CER 750 vs CHT	brak zaślepienia pacjentów	brak zaślepienia personelu medycznego	część wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie była oceniana przez zaślepioną komisję w przypadku oceny pozostałych wyników nie stosowano zaślepienia

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Randomizacja <sup>1</sup>	Zaślepienie		
		pacjentów	personelu medycznego	oceny wyników
<i>ASCEND-8</i>	z zastosowaniem system IRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1:1 do grup CER 450, CER 600 i CER 750	brak zaślepienia pacjentów	brak zaślepienia personelu medycznego	brak zaślepienia personelu oceniającego wyniki
<i>PROFILE 1014</i>	ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup CHT vs KRY	brak zaślepienia pacjentów	brak zaślepienia personelu medycznego	wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie były oceniane przez zaślepioną komisję w przypadku oceny pozostałych wyników nie stosowano zaślepienia
<i>PROFILE 1029</i>	ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do grup CHT vs KRY	brak zaślepienia pacjentów	brak zaślepienia personelu medycznego	wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie były oceniane przez zaślepioną komisję w przypadku oceny pozostałych wyników nie stosowano zaślepienia

IRS z ang. *Interactive Response System*;  
 IVRS z ang. *Interactive Web Response System*;  
 IWRS z ang. *Interactive Voice Response System*.

We wszystkich badaniach włączonych do porównania pośredniego zawarto informację o stratyfikacji w trakcie randomizacji ze względu na określone czynniki. Najczęstszymi czynnikami stratyfikacyjnymi były: wyjściowa obecność przerzutów do OUN/mózgu oraz stan sprawności wg ECOG. Uwzględniano także inne parametry stratyfikacji: pochodzenie etniczne/rasa (badania *CROWN*, *ALEX* i *PROFILE 1014*) oraz wcześniejsze leczenie (próby *ALTA-1L*, *ASCEND-4* i *ASCEND-8*). Czynniki stratyfikacyjne uwzględnione w poszczególnych badaniach podczas randomizacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *CROWN*, *ALEX*, *ALESIA*, *ALTA-1L*, *ASCEND-4*, *ASCEND-8*, *PROFILE 1014*, *PROFILE 1029*.

Badanie	obecność przerzutów	pochodzenie etniczne/rasa	stan sprawności wg ECOG/WHO	wcześniejsze leczenie
<i>CROWN</i>	obecność przerzutów do mózgu	pochodzenie etniczne (azjatyckie vs inne)	–	–
<i>ALEX</i>	obecność przerzutów do OUN,	rasa (azjatycka vs inne)	0/1 vs 2	–
<i>ALESSIA</i>	obecność przerzutów do OUN	–	0/1 vs 2	–
<i>ALTA-1L</i>	obecność przerzutów do mózgu	–	–	ukończenie $\geq 1$ pełnego cyklu chemioterapii w leczeniu choroby lokalnie zaawansowanej lub uogólnionej
<i>ASCEND-4</i>	obecność przerzutów do mózgu (w ocenie Badacza)	–	0 vs 1/2	wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa/adjuwantowa,

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	obecność przerzutów	pochodzenie etniczne/rasa	stan sprawności wg ECOG/WHO	wcześniejsze leczenie
<i>ASCEND-8</i>	obecność przerzutów do mózgu	–	–	wcześniejsze leczenie (kryzotynib/inne leczenie systemowe vs brak wcześniejszego leczenia)
<i>PROFILE 1014</i>	obecność przerzutów do mózgu	rasa (azjatycka vs inne)	0/1 vs 2	–
<i>PROFILE 1029</i>	–	–	0/1 vs 2	–

Ogółem zmiana interwencji (*cross-over*) dozwolona była w 4 z 8 badań włączonych do metaanalizy sieciowej: *ALTA-1L* (grupa KRY), *ASCEND-4*, *PROFILE 1014* i *PROFILE 1029* (grupy CHT). We wszystkich wymienionych próbach zmiana interwencji była możliwa po spełnieniu kryterium progresji choroby stwierdzonej przez niezależną komisję, a w badaniach *PROFILE 1014* i *PROFILE 1029* dodatkowo wymagane było spełnienie kryteriów bezpieczeństwa. Ogółem odsetek pacjentów zmieniających interwencję w poszczególnych badaniach był wysoki i wynosił od 47,1% (próba *ALTA-1L*) do 80,6% (próba *PROFILE 1029*).

Głównym punktem końcowym w większości z analizowanych badań było przeżycie bez progresji choroby – wyjątkiem była próba fazy I *ASCEND-8*, w której głównym punktem końcowym była ocena farmakokinetyki. Okres obserwacji dla odcięcia danych dla głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności we włączonych próbach mieścił się w zakresie od 9,3 do ok. ponad 20 miesięcy, z wyjątkiem badań *ALEX* i *ALTA-1L*, gdzie był dłuższy i trwał ok. 40 miesięcy.

Podsumowanie informacji dotyczących okresu obserwacji oraz zasad zmiany interwencji we włączonych próbach klinicznych przedstawia Tabela 44.

Tabela 44. Okres obserwacji oraz zasady zmiany interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *CROWN*, *ALEX*, *ALESIA*, *ALTA-1L*, *ASCEND-4*, *ASCEND-8*, *PROFILE 1014*, *PROFILE 1029*.

Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, [liczba pacjentów (%)]	Mediana okresu obserwacji dla głównego punktu końcowego oceny skuteczności
<i>CROWN</i>	–	–	–	LOR vs KRY: 18,3 vs 14,8 mies. (PFS)
<i>ALEX</i>	–	–	–	ALE vs KRY: 17,6 vs 18,6 mies. (PFS) – analiza pierwotna 37,8 mies. vs 23,0 mies. – analiza uaktualniona



Badanie	Zmiana interwencji	Kryteria zmiany interwencji	Udział pacjentów zmieniających interwencję, liczba pacjentów (%)	Mediana okresu obserwacji dla głównego punktu końcowego oceny skuteczności
<i>ALESSIA</i>	–	–	–	ALE vs KRY: 16,2 vs 15,0 mies. (PFS)
<i>ALTA-1L</i>	KRY → BRY	grupa KRY, progresja choroby ocenioną przez niezależną zaślepioną komisję	KRY → BRY: 65 (47,1%)	KRY vs BRY: 11,0 vs 9,3 mies. (PFS) – analiza pierwotna 40,4 vs 15,2 mies. – analiza końcowa
<i>ASCEND-4</i>	CHT → CER 750	grupa CHT, progresja choroby potwierdzona w ocenie zaślepionej niezależnej komisji	CHT → CER 750: 80 (42,8%*)	19,7 mies. (cała populacja badania)
<i>ASCEND-8</i>	–	–	–	14,3 mies. <sup>1</sup> (PFS)
<i>PROFILE 1014</i>	CHT → KRY	grupa CHT, progresja choroby potwierdzona w ocenie zaślepionej niezależnej komisji + spełnienie kryteriów bezpieczeństwa	CHT → KRY: 128 (74,9%*)	CHT vs KRY: 16,7 vs 17,4 mies. (PFS)
<i>PROFILE 1029</i>	CHT → KRY	grupa CHT, progresja choroby potwierdzona w ocenie zaślepionej niezależnej komisji + spełnienie kryteriów bezpieczeństwa	CHT → KRY: 83 (80,6%)	CHT vs KRY: 21,6 vs 22,5 mies. (dla oceny OS)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> mediana okresu obserwacji podana w tabeli dotyczy populacji skuteczności, tj. pacjentów wcześniej nieleczonych; mediana okresu obserwacji dla pełnej populacji badania wynosiła 19,6 miesiąca; dane te obejmują grupę CER 600, nieuwzględnioną w niniejszym raporcie;

R randomizacja;

→ zmiana interwencji na.

W badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej liczebność grup zawierała się w zakresie od 103 do 189 pacjentów (poza badaniem *ALESSIA*, gdzie przez zastosowane proporcje randomizacji do grupy *KRY* włączono 62 pacjentów). W poszczególnych próbach jedynie pojedynczy chorzy nie otrzymali zaplanowanej interwencji i przez to nie byli włączeni do analizy bezpieczeństwa leczenia. Analiza punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs, badania *CROWN*, *ALEX*, *ALTA-1L*, *ASCEND-4*, *PROFILE 1014*, *PROFILE 1029*) obejmowała w większości badań ponad 90% pacjentów (94,9% i więcej). Wyjątkiem było badanie *ALEX*, gdzie dane do analizy tych punktów końcowych były dostępne jedynie u ok. 65% pacjentów. W badaniu *ASCEND-8* skuteczność była analizowana u chorych wcześniej nieleczonych, stanowiących ponad 65% populacji badania.

Odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie był ogółem wysoki, w wielu grupach przekraczał 50% populacji chorych poddanych randomizacji. Dominującą przyczyną odstawienia terapii była

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ogółem progresja choroby. Zdarzenia niepożądane prowadziły do zakończenia leczenia u kilku-kilkunastu procent pacjentów w poszczególnych badaniach. Przyczyny wykluczenia z badań i przerywania leczenia były na ogół zrównoważone pomiędzy porównywanymi grupami. We włączonych próbach jedynie nieliczni pacjenci byli opisani jako utraceni z obserwacji.

W tabeli oraz na wykresie poniżej przedstawiono informacje na temat przepływu pacjentów w analizowanych badaniach.

Tabela 45. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania CROWN, ALEX, ALESIA, ALTA-1L, ASCEND-4, ASCEND-8, PROFILE 1014, PROFILE 1029.

Badanie	Grupa	Włączenie do badania	R	Podanie leczenia	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Analiza PROs	Przedwczesne zakończenie leczenia			
								Ogółem	AEs	Progresja choroby	Utrata z obserwacji
CROWN	LOR	296	149	149 (100%*)	149 (100%*)	149 (100%*)	148 (99,3%)	46 (30,9%*)	10 (6,7%*)	26 (17,4%*)	0 (0%*)
	KYR		147	142 (96,6%*)	147 (100%*)	142 (96,6%*)	140 (95,2%)	111 (78,2%*)	12 (8,2%*)	83 (56,5%*)	2 (1,4%*)
ALEX	ALE	303	152	152 (100%*)	152 (100%*)	152 (100%*)	100 (66%)	80 (52,6%)	20 (13,2%*)	46 (30,3%*)	5 (3,3%*)
	KRY		151	151 (100%*)	151 (100%*)	151 (100%*)	97 (64%)	123 (81,5%)	20 (13,2%*)	74 (49,0%*)	5 (3,3%*)
ALESIA	ALE	187	125	125 (100%)	125 (100%*)	125 (100%)	-	30 (24,0%*)	7 (5,6%*)	20 (16,0%*) <sup>3</sup>	bd. <sup>^</sup>
	KRY		62	62 (100%)	62 (100%*)	62 (100%)	-	38 (61,3%*)	5 8,1%*	30 (48,4%*) <sup>3</sup>	bd. <sup>^</sup>
ALTA-1L	BRY	275	137	136 (99,3%*)	137(100%*)	136 (99,3%*)	131 (95,6%*)	136 (99,3%*) <sup>@</sup>	16 (11,7%*)	48 (35,0%*)	0
	KRY		138	137 (99,3%*)	138(100%*)	137 (99,3%*)	131 (94,9%*)	137 (99,3%*) <sup>@</sup>	10 (7,2%)	100 (72,5%*)	1 (0,7%)
ASCEND-4	CER 750	376	189	189 (100%*)	189 (100%*)	189 (100%*)	189 (100%*)	94 (49,7%*)	15 (7,9%*)	51 (30,2%*)	bd.
	CHT		187	175 (93,4%*)	187 (100%*)	175 (93,4%*)	187 (100%*)	145 (77,5%*)	16 (8,6%*)	94 (50,3%*)	bd.
ASCEND-8	CER 450	306	108	108 (100%*)	73 (67,6%*)	108 (100%*)	-	23 (31,5%*) <sup>&amp;</sup>	2 (2,7%*) <sup>&amp;</sup>	14 (19,2%*) <sup>&amp;</sup>	-
	CER 750		111	110 (99,1%*)	74 (66,7%*)	110 (99,1%*)	-	22 (29,7%*) <sup>&amp;</sup>	3 (4,1%*) <sup>&amp;</sup>	14 (18,9%*) <sup>&amp;</sup>	1 (1,4%*) <sup>&amp;</sup>
PROFILE 1014	CHT	343	171	169 (98,8%*)	171 (100%*)	169 (98,8%*)	163 <sup>§</sup> (95,3%*)	61 <sup>#</sup> (35,7%*)	16 (9,4%*)	25 (14,6%*)	7 (4,1%*)
	KRY		172	171 (99,4%*)	172 (100%*)	171 (99,4%*)	166 <sup>§</sup> (96,5%*)	92 (53,5%*)	12 (7,0%*)	52 (30,2%*)	7 (4,1%*)
PROFILE 1029	CHT	207	103	101 (98,1%*)	103 (100%*)	101 (98,1%*)	98 (95,1%*)	25 <sup>#</sup> (24,3%*)	3 (2,9%*)	1 (1,0%*)	0
	KRY		104	104 (100%*)	104 (100%*)	104 (100%*)	103 (99,0%*)	59 (56,7%)	5 (4,8%*)	17 (16,3%*)	1 (1,0%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

- 
- <sup>^</sup> w publikacji *Zhou 2019* podano, że w grupach ALE i KRY odpowiednio 12 (10%) i 17 (27%) pacjentów przedwcześnie zakończyło badanie z powodu zgonu, wycofania zgody na dalszy udział w próbie lub utratę z obserwacji;
- <sup>@</sup> badanie zakończone przez Sponsora;
- <sup>&</sup> dane odnośnie liczby Pacjentów kończących leczenie przedwcześnie podano w odniesieniu do populacji skuteczności; brak jest analogicznych danych dla pełnej populacji badania *ASCEND-8*;
- <sup>§</sup> odczytano z danych z wykresu
- <sup>#</sup> odpowiednio 108 i 76 pacjentów w grupach CHT badań *PROFILE 1014* i *PROFILE 1029* ukończyło zaplanowane leczenie;
- R randomizacja.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Ocena *risk of bias* przeprowadzona przy użyciu narzędzia ROB 2 wykazała, że włączone próby na ogół charakteryzowały się średnim ryzykiem błędu systematycznego.

Ogółem we włączonych badaniach procedurę randomizacji i alokacji pacjentów przeprowadzono i opisano prawidłowo. Wyjątkiem były próby *PROFILE 1014* i *PROFILE 1029*, w których nie opisano, czy proces alokacji pacjentów był utajony. Ze względu na wielośrodkowy charakter badań oraz zrównoważoną charakterystykę prób, wskazującą na właściwy proces randomizacji, oceny nie obniżano. Nie odnotowano również istotnych odstępstw od zaplanowanych interwencji – w większość badań prawie wszyscy pacjenci otrzymywali przydzielone leczenie. Ocenę dla tej domeny obniżono jedynie w przypadku próby *ASCEND-4*, ze względu na wyższy odsetek pacjentów wycofujących zgodę na leczenie w grupie CHT (CER 750 vs CHT: 7/189 vs 23/187).

W poszczególnych próbach wyniki były dostępne dla znacznej większości randomizowanych pacjentów, przez co ryzyko błędu dla tej domeny oceniono na niskie. Obniżono ocenę dla wszystkich punktów końcowych w badaniu *ALEX* ze względu na dość duży odsetek pacjentów utraconych z obserwacji lub odmawiających dalszego udziału w badaniu (*ALE* vs *KRY*: 17/152 vs 27/151). Dodatkowo ocenę obniżono dla analizy PROs, gdyż wyniki analizy były dostępne u mniej niż 70% chorych w obu grupach. Podobnie za wysokie uznano ryzyko błędu wynikające z brakujących wyników dla analizy PROs w badaniu *ALTA-1 L*, gdzie autorzy opisali znaczny spadek odsetka dostępnych wyników w czasie (formularze EORTC QLQ-C30 były dostępne w 20 cyklu u odpowiednio 63,4% i 26,0% pacjentów w grupach *BRY* i *KRY*).

Badania były prowadzone bez zaślepienia, jednak w większości badań ocena punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie i progresji choroby była przeprowadzana przez zaślepioną komisję. Ocena OS, jako obiektywnego punktu końcowego, była niezależna od zaślepienia. Ostatecznie ryzyko uznano za średnie dla punktów końcowych: bezpieczeństwo, PROs oraz odpowiedź kliniczna w badaniach *ALEX* i *ALESSIA*, a dla pozostałych punktów końcowych ryzyko oceniono na niskie.

Dla większości prób dostępny był pełny protokół badania. Wyjątkiem były badania *ASCEND-8*, *PROFILE 1014* i *PROFILE 1029*, jednak analizy były przeprowadzone w sposób typowy i niebudzący zastrzeżeń, przez co ocenę ryzyka błędu podwyższono jedynie do średniej.

Dodatkowym elementem, który należy uwzględnić w analizie ryzyka błędu systematycznego, jest efekt zmiany interwencji (*cross-over*). Zmiana była dozwolona w 4 próbach: *ALEX*, *ALTA-1 L*, *PROFILE 1014* i *PROFILE 1029*. Pacjenci mogli zmienić interwencję po progresji choroby, przez co efekt ten nie

obejmował punktów końcowych dotyczących odpowiedzi klinicznej i w znacznym stopniu PFS. Spośród punktów końcowych uwzględnionych w metaanalizie sieciowej efekt *cross-over* dotyczył w szczególności analizy OS, w której przez finalne otrzymywanie tożsamy interwencji różnice między grupami mogły się zmniejszać. Odsetek pacjentów zmieniających interwencję w grupach poszczególnych badań był wysoki i wynosił od 47,1% (próba *ALTA-1 L*) do 80,6% (próba *PROFILE 1029*), przez co w wymienionych próbach podwyższono ostateczną ocenę wystąpienia ryzyka błędu systematycznego dla punktu końcowego OS do wysokiej.

Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej, szczegółową ocenę umieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania CROWN, ALEX, ALESIA, ALTA-L1, ASCEND-4, ASCEND-8, PROFILE 1014, PROFILE 1029, przy użyciu narzędzia ROB 2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
CROWN	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Odpowiedź kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	PROs	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ALEX	PFS	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie
	OS	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie
	Odpowiedź kliniczna	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Niskie	Średnie
	PROs	Niskie	Niskie	Wysokie	Średnie	Niskie	Wysokie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Niskie	Średnie
ALESIA	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Odpowiedź kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ALTA-1 L	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Odpowiedź kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	PROs	Niskie	Niskie	Wysokie	Średnie	Niskie	Wysokie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ASCEND-4	PFS	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
	OS	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Odpowiedź kliniczna	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
	PROs	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ASCEND-8	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	Odpowiedź kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie
PROFILE 1014	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Wysokie
	Odpowiedź kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	PROs	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie
PROFILE 1029	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Wysokie
	Odpowiedź kliniczna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie
	PROs	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



## 6.2.2 Populacja uwzględniona w analizowanych badaniach

### 6.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów

Ogółem, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów były zbliżone w analizowanych badaniach. We wszystkich próbach uwzględnionych w porównaniu pośrednim oceniano chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym (stadia IIIB/IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecną rearanżacją genu ALK (status ALK+). W każdym z badań wymagano, by obecna była choroba mierzalna, według tych samych kryteriów – RECIST w wersji 1.1. W każdym z analizowanych badań dopuszczono udział pacjentów ze stopniem sprawności ocenionym według kryteriów ECOG na 0, 1 lub 2 punkty. W badaniach dopuszczono również udział pacjentów z obecnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, o ile były bezobjawowe i/lub przy stabilnym leczeniu. W każdym z badań uwzględniono dorosłych ( $\geq 18$  lat) chorych, przy czym w niektórych ośrodkach danego badania dopuszczono zawężenie populacji (choć wciąż uwzględniano jedynie dorosłych chorych), np. do chorych w wieku przynajmniej 20 lat.

W badaniu *CROWN* uwzględniono pacjentów w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej – nie otrzymywali więc oni wcześniej ani chemioterapii, ani inhibitorów ALK w ramach leczenia choroby zaawansowanej. W większości pozostałych badań również oceniano chorych nieotrzymujących wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej – wyjątek stanowiły badania *ALTA-1L* oraz *ASCEND-8*. W pierwszym z tych badań uwzględniono chorych nieotrzymujących wcześniej inhibitorów ALK w ramach terapii choroby zaawansowanej, ale dopuszczono udział pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię w ramach takiej terapii (nie podano dokładnych odsetków, ale wiadomo, że ogółem wcześniejszą chemioterapię otrzymywało około 27% chorych). Z kolei, w badaniu *ASCEND-8* uwzględniono pacjentów niezależnie od wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej, ale wyniki przedstawiono osobno dla pacjentów nieotrzymujących wcześniej leczenia w ramach choroby zaawansowanej.

Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia pacjentów do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zestawienie najważniejszych kryteriów selekcji pacjentów przyjętych w analizowanych badaniach.

Badanie	Charakterystyka nowotworu	Linia leczenia	Stan sprawności ECOG	Przerzuty w OUN	Wiek
<i>CROWN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ <math>\geq 1</math> mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1, która wcześniej nie była napromieniona</li> </ul>	Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej	0-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerzuty do OUN są dopuszczalne, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przerzuty są bezobjawowe: nie wymagają leczenia kortykosteroidami albo pacjent przyjmuje stabilną lub zmniejszającą się dawkę <math>\leq 10</math> mg/dzień prednizonu, lub</li> <li>○ leczenie wcześniej zdiagnozowanych przerzutów zostało zakończone z pełnym ustąpieniem ostrych powikłań radioterapii lub zabiegu chirurgicznego przed randomizacją oraz jeśli leczenie kortykosteroidami tych przerzutów zostało wycofane na co najmniej 4 tygodnie przy zachowaniu stabilności neurologicznej, lub</li> <li>○ występuje karcynomatoza opon mózgowych (LMD) lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (CM) widoczna w MRI, lub jeżeli dodatni wynik cytologiczny płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) jest dostępny</li> </ul> </li> </ul>	$\geq 18$ lat (lub $\geq 20$ według lokalnych regulacji niektórych ośrodków)
<i>ALEX</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1</li> </ul>	Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej	0-2	Dopuszczalne są wcześniejsze przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, jeśli są bezobjawowe i zostały przypadkowo zdiagnozowane na początku badania. Jeśli u pacjentów występują objawy neurologiczne związane z przerzutami do OUN, muszą oni przejść radioterapię całego mózgu lub napromienianie nożem gamma $\geq 14$ dni przed włączeniem do badania i być stabilni klinicznie	$\geq 18$ lat
<i>ALESIA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1</li> </ul>	Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej	0-2	Dopuszczalne są wcześniejsze przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, jeśli są bezobjawowe i zostały przypadkowo zdiagnozowane na początku badania. Jeśli u pacjentów występują objawy neurologiczne związane z przerzutami do OUN, muszą oni przejść radioterapię całego mózgu lub napromienianie nożem gamma $\geq 14$ dni przed włączeniem do badania i być stabilni klinicznie	$\geq 18$ lat
<i>ALTA-1L</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ <math>\geq 1</math> mierzalna docelowa wg RECIST 1.1</li> </ul>	Brak wcześniejszej terapii inhibitorami ALK, możliwa wcześniejsza chemioterapia choroby zaawansowanej (chemioterapię ogółem otrzymało około 27% chorych)	0-2	<p>Dopuszczono przerzuty do OUN bezobjawowe podczas skryningu przy braku konieczności zwiększenia dawki kortykosteroidów w ciągu 7 dni przed randomizacją</p> <p>Jeśli u pacjenta występuje nasilenie objawów lub oznak neurologicznych z powodu przerzutów do OUN, pacjent musi ukończyć terapię miejscową i być stabilny neurologicznie (bez konieczności zwiększania</p>	$\geq 18$ lat

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Charakterystyka nowotworu	Linia leczenia	Stan sprawności ECOG	Przerzuty w OUN	Wiek
				dawki kortykosteroidów lub stosowania leków przeciwdrgawkowych) w ciągu 7 dni przed randomizacją	
PROFILE 1014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NDRP niepłaskonabłonkowy (<i>non-squamous</i>), lokalnie zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy, z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1</li> </ul>	Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej	0-2	Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikują się tylko wtedy, gdy są odpowiednio leczeni i stabilni neurologicznie, nie wymagają stosowania kortykosteroidów, np. deksametazonu, przez $\geq 2$ tygodnie i nie przyjmują leków przeciwwskazanych w kryteriach wykluczenia	$\geq 18$ lat (lub $\geq 20$ , lub $\leq 65$ według lokalnych regulacji niektórych ośrodków)
PROFILE 1029	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NDRP niepłaskonabłonkowy (<i>non-squamous</i>), lokalnie zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy, z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1</li> </ul>	Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej	0-2	Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikują się tylko wtedy, gdy są odpowiednio leczeni i stabilni neurologicznie przez $\geq 2$ tygodnie przed włączeniem do badania	18-70 lat
ASCEND-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NDRP niepłaskonabłonkowy (<i>non-squamous</i>) w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ Mierzalna choroba według kryteriów RECIST 1.1</li> </ul>	Brak wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej	0-2	Dopuszczono klinicznie i neurologicznie stabilne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niewymagające zwiększania dawek steroidów w ciągu 2 tygodni przed skryningiem (konieczne do redukcji objawów ze strony OUN)	$\geq 18$ lat
ASCEND-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NDRP w stadium IIIB/IV z rearanżacją genu ALK</li> <li>▪ <math>\geq 1</math> mierzalna docelowa wg RECIST 1.1</li> </ul>	Możliwa wcześniejsza terapia inhibitorami ALK oraz chemioterapia choroby zaawansowanej (podano wyniki w podgrupie chorych nieotrzymujących wcześniejszej terapii choroby zaawansowanej)	0-2	Dopuszczono bezobjawowe lub neurologicznie stabilne przerzuty do OUN	$\geq 18$ lat

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### 6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka pacjentów

W tabeli poniżej zebrano wybrane, istotne charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego, celem określenia potencjalnych różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami w uwzględnionej populacji chorych. Jako istotne charakterystyki (często raportowane w odnalezionych badaniach) wyróżniono wiek, płeć, obecność przerzutów w OUN, stopień sprawności (przedstawiono odsetek chorych z dobrym stopniem sprawności, czyli ECOG 0-1), wcześniejszą chemioterapię, rasę azjatycką oraz status palenia papierosów.

Tabela 48. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Interwencja	N	Mediana wieku (zakres)	Liczba mężczyzn, n (%)	Przerzuty w OUN, n (%)	ECOG 0-1, n (%)	Wcześniejsza chemioterapia (w chorobie lokalnej), n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Palenie papierosów, n (%)
CROWN	LOR	149	61 (IQR: 51-69)	65 (44%)	38 (26%)	0: 67 (45%) 1: 79 (53%)	12 (8%)^	65 (44%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 81 (54%)</li> <li>▪ obecnie: 13 (9%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 55 (37%)</li> </ul>
	KRY	147	56 (IQR: 45-66)	56 (38%)	40 (27%)	0: 57 (39%) 1: 81 (55%)	9 (6%)^	65 (44%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 94 (64%)</li> <li>▪ obecnie: 9 (6%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 43 (29%)</li> </ul>
ALEX	ALE	152	58,0 (25-88)	68 (45%)	64 (42%)	142 (93%)	bd.	69 (45%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 92 (61%)</li> <li>▪ obecnie: 12 (8%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 48 (32%)</li> </ul>
	KRY	151	54,0 (18-91)	64 (42%)	58 (38%)	141 (93%)	bd.	69 (46%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 98 (65%)</li> <li>▪ obecnie: 5 (3%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 48 (32%)</li> </ul>
ALESIA	ALE	125	51,0 (43-59)	64 (51%)	44 (35%)	121 (97%)	7 (6%)	125 (100%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 84 (67%)</li> <li>▪ obecnie: 4 (3%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 37 (30%)</li> </ul>
	KRY	62	49,0 (41-59)	34 (55%)	23 (37%)	61 (98%)	9 (15%)	62 (100%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 45 (73%)</li> <li>▪ obecnie: 3 (5%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 14 (23%)</li> </ul>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Interwencja	N	Mediana wieku (zakres)	Liczba mężczyzn, n (%)	Przerzuty w OUN, n (%)	ECOG 0-1, n (%)	Wcześniejsza chemioterapia (w chorobie lokalnej), n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Palenie papierosów, n (%)
ALTA-1L	BRY	137	58,0 (27-86)	68 (50%)	40 (29%)	131 (96%)	36 (26%)^^	59 (43%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 84 (61%)</li> <li>▪ obecnie: 4 (3%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 49 (36%)</li> </ul>
	KRY	138	60,0 (29-89)	57 (41%)	41 (30%)	132 (96%)	37 (27%)^^	49 (36%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 75 (54%)</li> <li>▪ obecnie: 7 (5%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 56 (41%)</li> </ul>
PROFILE 1014	KRY	172	52,0 (22-76)	68 (40%)	45 (26%)	161 (94%)	bd.	77 (45%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 106 (62%)</li> <li>▪ obecnie: 10 (6%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 56 (33%)</li> </ul>
	CHT	171	54,0 (19-78)	63 (37%)	47 (27%)	163 (95%)	bd.	80 (47%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 112 (65%)</li> <li>▪ obecnie: 5 (3%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 54 (32%)</li> </ul>
PROFILE 1029	KRY	104	48,0 (24-67)	50 (48,1%)	21 (20,2%)	100 (96,2%)	bd.	104 (100%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 78 (75%)</li> <li>▪ obecnie: 7 (6,7%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 19 (18,3%)</li> </ul>
	CHT	103	50,0 (23-69)	43 (41,7%)	32 (31,1%)	99 (96,1%)	bd.	103 (100%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 72 (69,9%)</li> <li>▪ obecnie: 9 (8,7%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 22 (21,4%)</li> </ul>
ASCEND-4	CER 750	189	55,0 (22- 81)	87 (46%)	59 (31%)	0: 69 (37%) 1: 107 (57%)	10 (5%)	76 (40%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 108 (57%)</li> <li>▪ obecnie: 15 (8%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 66 (35%)</li> </ul>
	CHT	187	54,0 (22- 80)	73 (39%)	62 (33%)	0: 70 (37%) 1: 105 (56%)	9 (5%)	82 (44%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 122 (65%)</li> <li>▪ obecnie: 15 (8%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 50 (27%)</li> </ul>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Interwencja	N	Mediana wieku (zakres)	Liczba mężczyzn, n (%)	Przerzuty w OUN, n (%)	ECOG 0-1, n (%)	Wcześniejsza chemioterapia (w chorobie lokalnej), n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Palenie papierosów, n (%)
ASCEND-8	CER 450	73	55,0 (26-87)	32 (43,8%)	24 (32,9%)	0: 25 (34,2%) 1: 42 (57%)	3 (4,1%)	29 (39,7%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 47 (64,4%)</li> <li>▪ obecnie: 7 (9,6%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 19 (26,0%)</li> </ul>
	CER 750	74	51,0 (22-87)	39 (52,7%)	21 (28,4%)	0: 23 (31,1%) 1: 45 (60,8%)	6 (8,1%)	26 (35,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak: 49 (66,2%)</li> <li>▪ obecnie: 3 (4,1%)</li> <li>▪ w wywiadzie: 22 (29,7%)</li> </ul>

<sup>^</sup> określono jako ogólna wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, która obejmowała chemioterapię (adjuwantową lub neoadjuwantową);

<sup>^^</sup> w badaniu *ALTA-1L* przedstawiono odsetki chorych z chemioterapią ogółem, a więc również chorych otrzymujących chemioterapię w chorobie zaawansowanej (co było dozwolone w tym badaniu).

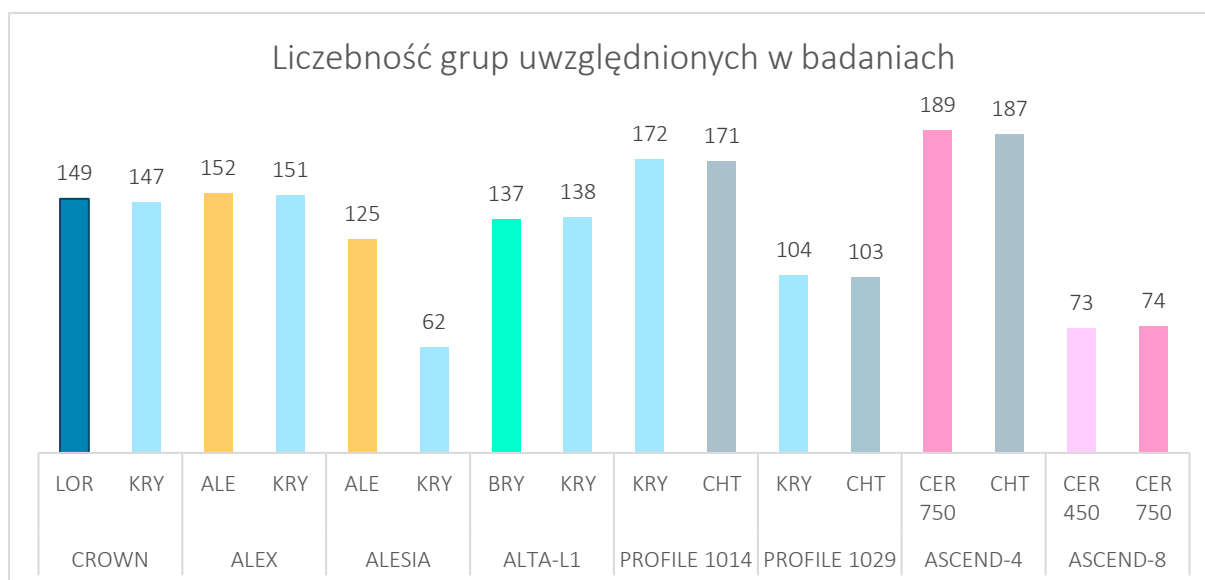
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

### Liczebność ocenianych grup

Uwzględnione badania były względnie dużymi próbami klinicznymi i obejmowały populację przynajmniej 140 pacjentów (całe oceniane populacje). W badaniu *CROWN*, w obu ocenianych grupach uwzględniono podobną liczbę pacjentów – około 148. W większości pozostałych badań randomizację również wykonano w stosunku 1:1 i oceniane grupy zawierały podobne liczbowo populacje – wyjątek stanowiła próba *ALESIA*, gdzie grupa kryzotyribu ( $n = 62$ ) była dwukrotnie mniejsze od grupy alektynibu ( $n = 125$ ). Liczby ocenianych pacjentów były w miarę wyrównane pomiędzy analizowanymi badaniami – najbardziej liczna próba, *ASCEND-4*, objęła około 188 chorych w każdej z ocenianych grup, natomiast najmniejsza, *ASCEND-8*, około 74 w każdej z grup. Zestawienie liczebności ocenianych grup w poszczególnych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 16. Podsumowanie liczebności grup uwzględnionych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



### Mediana wieku

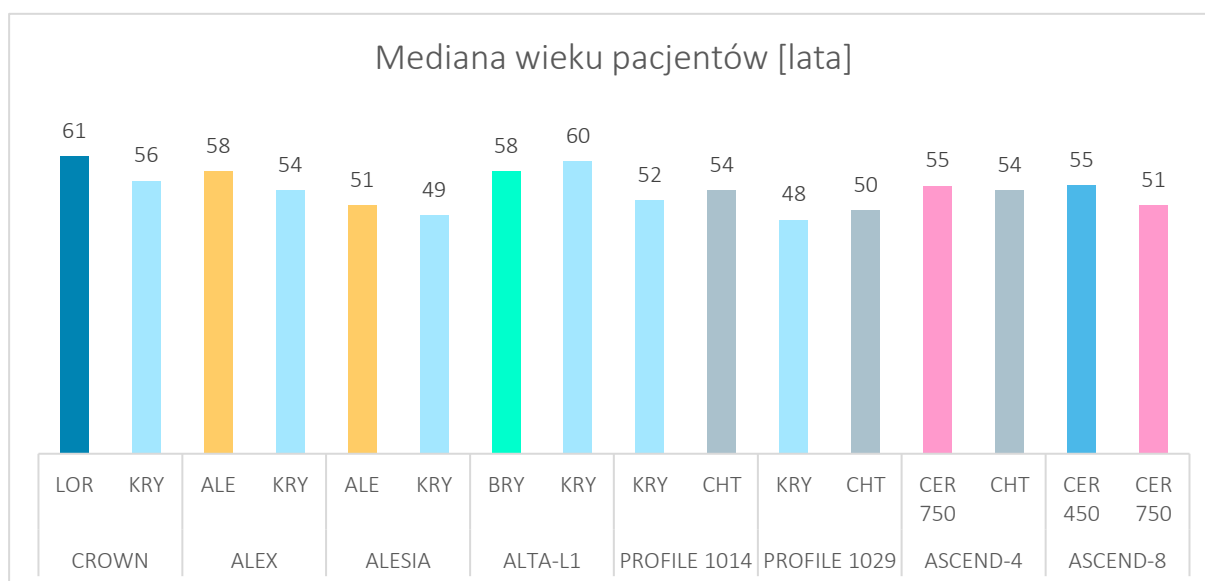
W każdym z analizowanych badań uwzględniono dorosłych pacjentów, a mediany wieku były bardzo zbliżone zarówno w poszczególnych grupach analizowanych badań, jak i pomiędzy ocenianymi badaniami. Najniższą medianę wieku odnotowano w badaniu *PROFILE 1029* – 48 lat w grupie kryzotyribu, natomiast najwyższą, 61 lat, w grupie lorlatynibu badania *CROWN*. Mediany wieku analizowanych pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim podsumowano na wykresie poniżej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



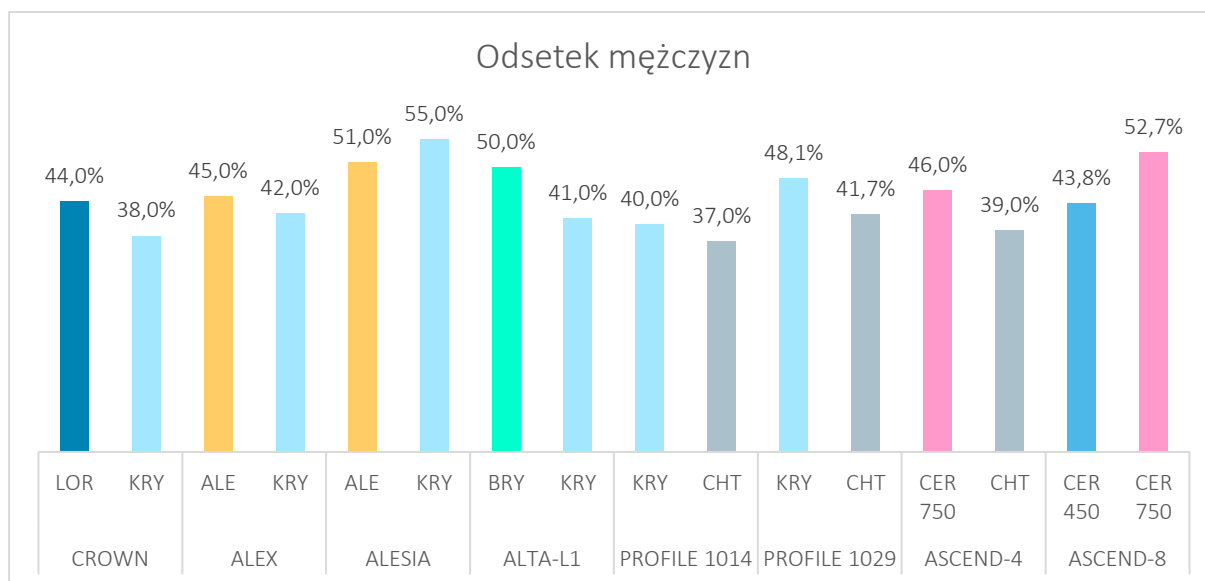
Wykres 17. Podsumowanie mediany wieku pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



### Odsetek mężczyzn

Rozkład płci w analizowanych badaniach oceniono w kontekście odsetka mężczyzn w poszczególnych ramionach ocenianych badań. Ogółem, w większości badań oscylował on wokół wartości 40%. Wyjątek stanowiło badanie *ALESIA*, gdzie odsetek mężczyzn był większy od 50% i wyniósł 51% w grupie alekty-nibu oraz 55% w grupie kryzotynibu. Odnotowano też dysproporcję w odsetku mężczyzn badania *ASCEND-8* – w grupie cerytynibu 450 był on niższy niż 50% i wyniósł 43,8%, natomiast w grupie cerytynibu 750 odsetek ten wyniósł 52,7%. Odsetek mężczyzn w poszczególnych grupach analizowanych badań podsumowano na wykresie poniżej.

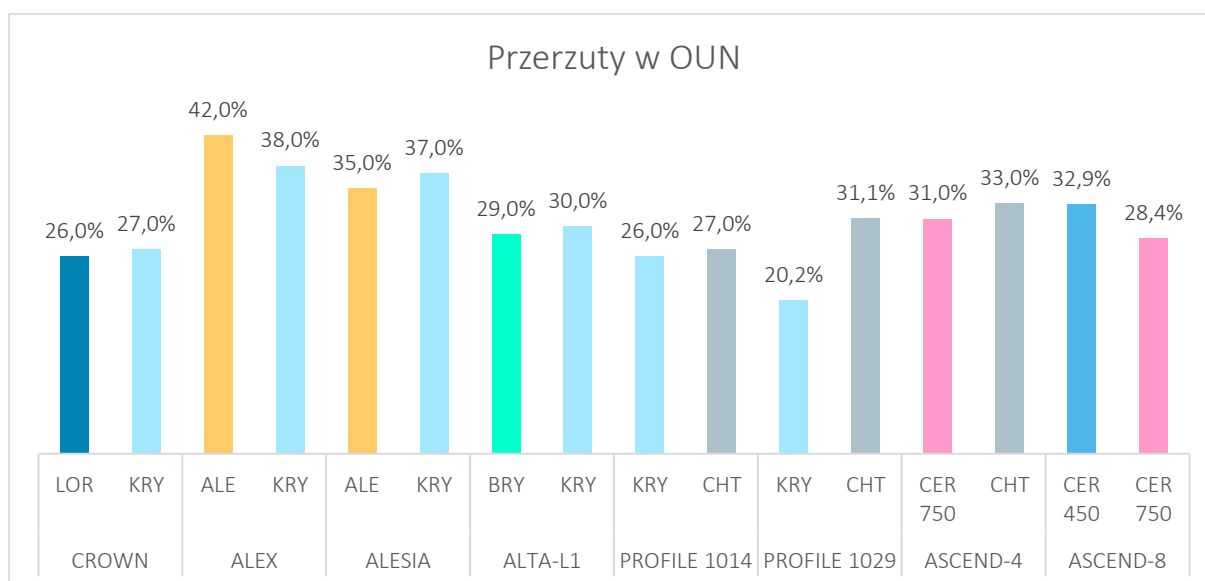
Wykres 18. Podsumowanie odsetka mężczyzn w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



### Przerzuty w OUN

W każdym z analizowanych badań dopuszczono udział chorych z przerzutami w OUN, pod warunkiem, że były one odpowiednio kontrolowane. W badaniu *CROWN* odsetek pacjentów z przerzutami w OUN był stosunkowo niski: 26% w grupie lorlatynibu oraz 27% w grupie kryzotynibu. Takie same wartości obserwowano w badaniu *PROFILE 1014*, porównującym kryzotynib z chemioterapią. Zdecydowanie wyższe odsetki pacjentów z przerzutami do OUN odnotowano w badaniach oceniających alektynib: *ALEX* oraz *ALESIA*, gdzie w ramionach alektynibu odsetek chorych z przerzutami w OUN wynosił odpowiednio 42% oraz 35%, natomiast w grupach oceniających kryzotynib – odpowiednio 38% oraz 37%. Niewielkie dysproporcje obserwowane pomiędzy grupami, szczególnie w przypadku porównania z alektynibem, mogły potencjalnie wpływać na wynik oceny, ale w ramach porównania pośredniego przeprowadzono w miarę możliwości dodatkową analizę w podgrupie chorych z przerzutami do OUN, co pozwoliło na weryfikację wpływu tych różnic na wynik porównania pośredniego. Na wykresie poniżej podsumowano odsetki pacjentów z przerzutami w OUN w analizowanych badaniach.

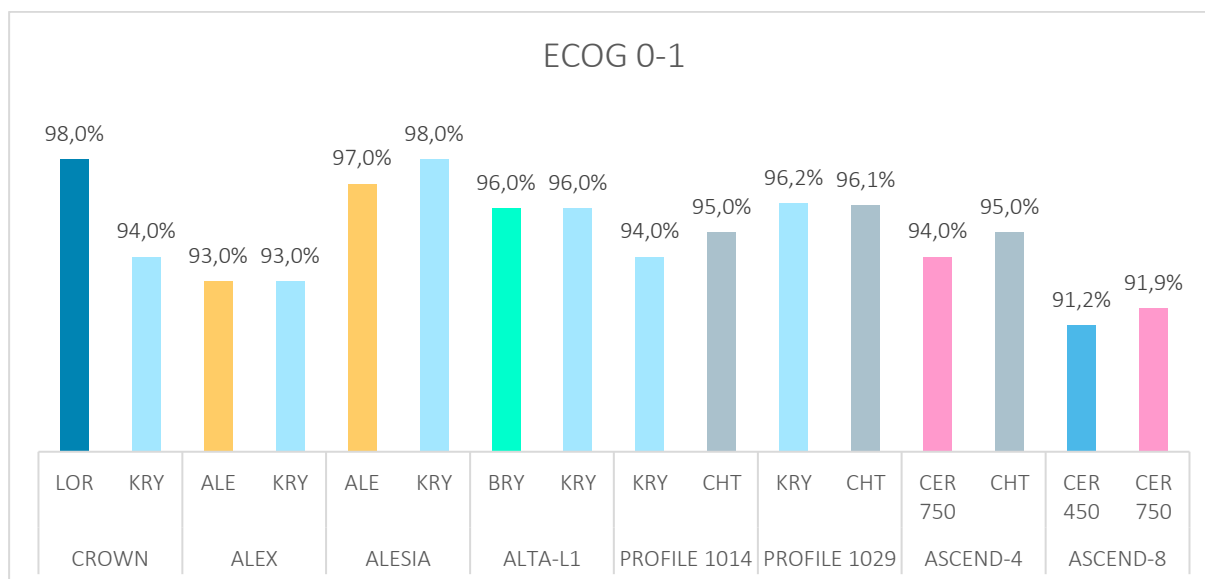
Wykres 19. Podsumowanie odsetka chorych z przerzutami w OUN w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



### Stopień sprawności ECOG 0-1

We wszystkich analizowanych badaniach kryterium włączenia pacjentów stanowił odpowiedni stan sprawności – oceniony na maksymalnie 2 punkty w skali ECOG. Znaczną większość analizowanych populacji stanowili jednak pacjenci o bardzo dobrej (ocena 0) lub dobrej (ocena 1) sprawności. Odsetki takich chorych kształtowały się w zakresie od około 91% w badaniu *ASCEND-8*, do 98% w badaniach *CROWN* oraz *ALESIA*. Z uwagi na stosunkowo niską rozpiętość wyników i fakt, że w większości badań wspomniany odsetek był wyższy niż 93%, można założyć podobną sprawność pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Odsetek pacjentów z oceną sprawności według ECOG na 0 lub 1 podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Podsumowanie odsetka chorych ze stanem sprawności ocenionym na 0 lub 1 w skali ECOG w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



### Wcześniejsza chemioterapia

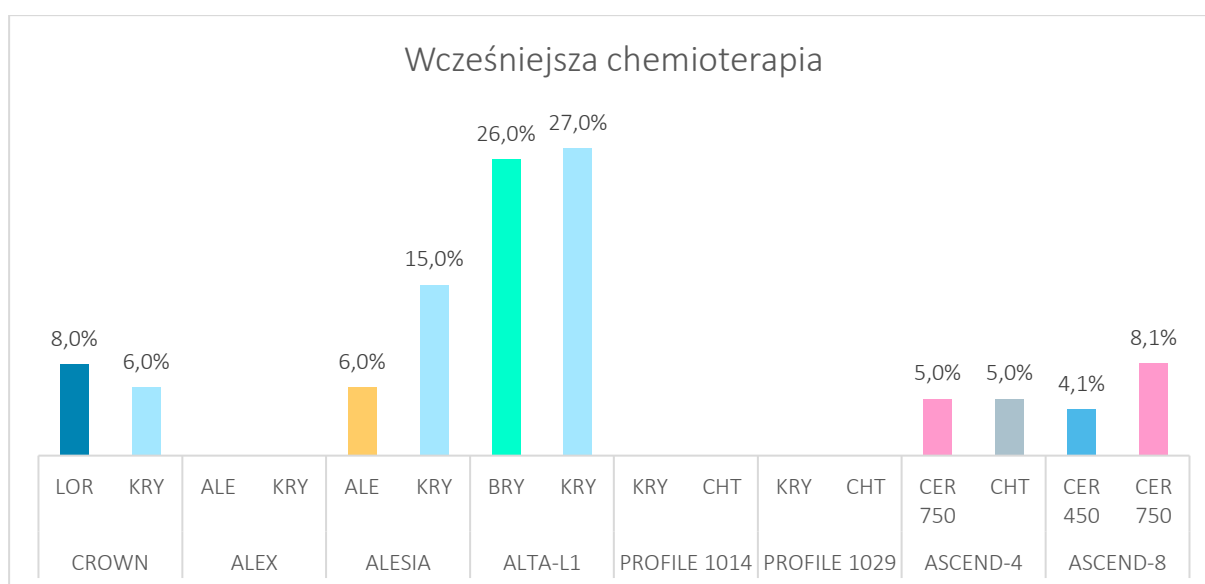
W każdym z ocenianych badań uwzględniono chorych w 1 linii leczenia (nie otrzymujących wcześniej leczenia w chorobie zaawansowanej), ale w przypadku 2 prób (*ALTA-1L* oraz *ASCEND-8*) uwzględniono również pacjentów, którzy mogli otrzymywać takie leczenie – o ile w badaniu *ASCEND-8* wyróżniono podgrupę chorych leczonych w 1 linii, to w przypadku próby *ALTA-1L* oceniano pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia inhibitorami ALK TKI, którzy mogli jednak otrzymać chemioterapię w chorobie zaawansowanej. Ogółem, w badaniu tym wcześniejszą chemioterapię w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej otrzymywało 26%-27% chorych – brak jednak danych o odsetku pacjentów otrzymujących chemioterapię przed stadium zaawansowanym, przez co nie można porównać odsetka chorych otrzymujących chemioterapię przed stadium zaawansowanym nowotworu z danymi pozostałych opisywanych badań. W badaniu *CROWN* ogólnie leczenie w stadium przed zaawansowaną chorobą (w tym chemioterapię adjuwantową oraz neoadjuwantową) otrzymywało 8% chorych w grupie lorlatynibu oraz 6% chorych w grupie kryzotynibu. W badaniu *ALESIA* z kolei w grupie alektynibu odsetek chorych z wcześniejszą chemioterapią (nie stosowaną w chorobie zaawansowanej) wyniósł 6,0%, natomiast w grupie kryzotynibu tego badania był ponad dwukrotnie wyższy i wynosił 15,0%. W badaniu *ASCEND-4* taką chemioterapię otrzymywało 5% chorych, natomiast w *ASCEND-8* odsetek ten w grupie CER 450 wyniósł 4,1%, natomiast w grupie CER 750 8,1%. W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji o chemioterapii. Ogółem, chemioterapię stosowaną przed stadium zaawansowanym otrzymał niewielki odsetek pacjentów analizowanych badań i nie wydaje się prawdopodobne, by różnice te mogły wpływać

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

na wyniki porównania pośredniego. Ograniczenie może jednak stanowić niemal 30% odsetek chorych z wcześniejszą chemioterapią choroby zaawansowanej w badaniu *ALTA-1L*, co może zaburzać wyniki porównania z brygatynibem – niemniej jednak, w miarę możliwości w obliczeniach wykorzystywano dane dla podgrupy pacjentów nie otrzymującej chemioterapii w chorobie zaawansowanej. Dane odnośnie odsetka pacjentów otrzymujących wcześniejszą chemioterapię podsumowano na wykresie poniżej.

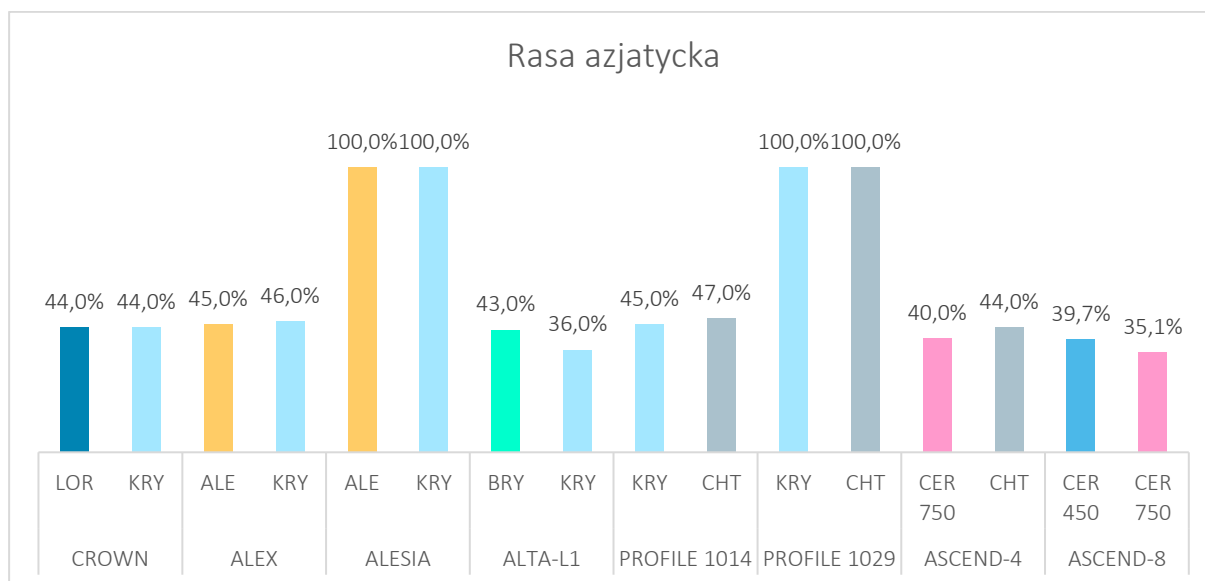
Wykres 21. Podsumowanie odsetka chorych z wcześniejszą chemioterapią w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



### Rasa azjatycka

Ogółem, odsetek pacjentów rasy azjatyckiej był zbliżony w większości ocenianych badań, wynosząc około 35%-47%. Natomiast w dwóch uwzględnionych badaniach: *ALESIA* oraz *PROFILE 1029* autorzy uwzględnili jedynie Azjatów, przez co próby te odróżniały się od pozostałych badań. Informacje odnośnie odsetka chorych rasy azjatyckiej podsumowano na wykresie poniżej.

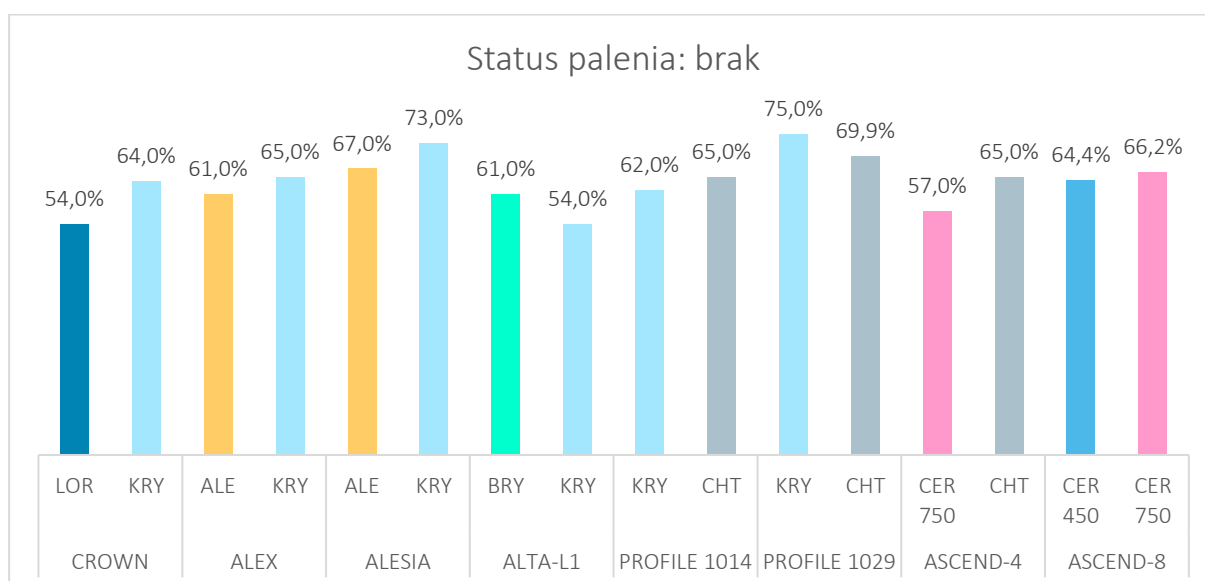
Wykres 22. Podsumowanie odsetka chorych rasy azjatyckiej w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



### Status palenia papierosów

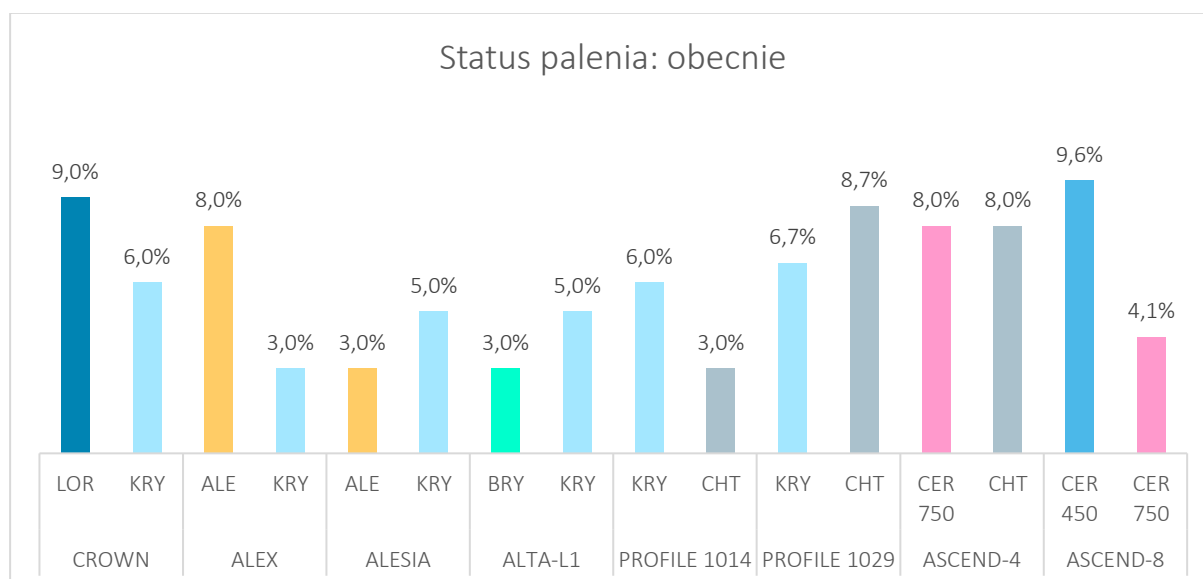
Większość pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach nie paliła nigdy papierosów – odsetki takich pacjentów wahały się od 54% do 75%, przy czym wyższe odsetki pacjentów nigdy nie palących obserwowano w badaniach prowadzonych w populacji azjatyckiej – *ALESIA* oraz *PROFILE 1029*. Dane te podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 23. Podsumowanie odsetka chorych nigdy niepalących papierosów, w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



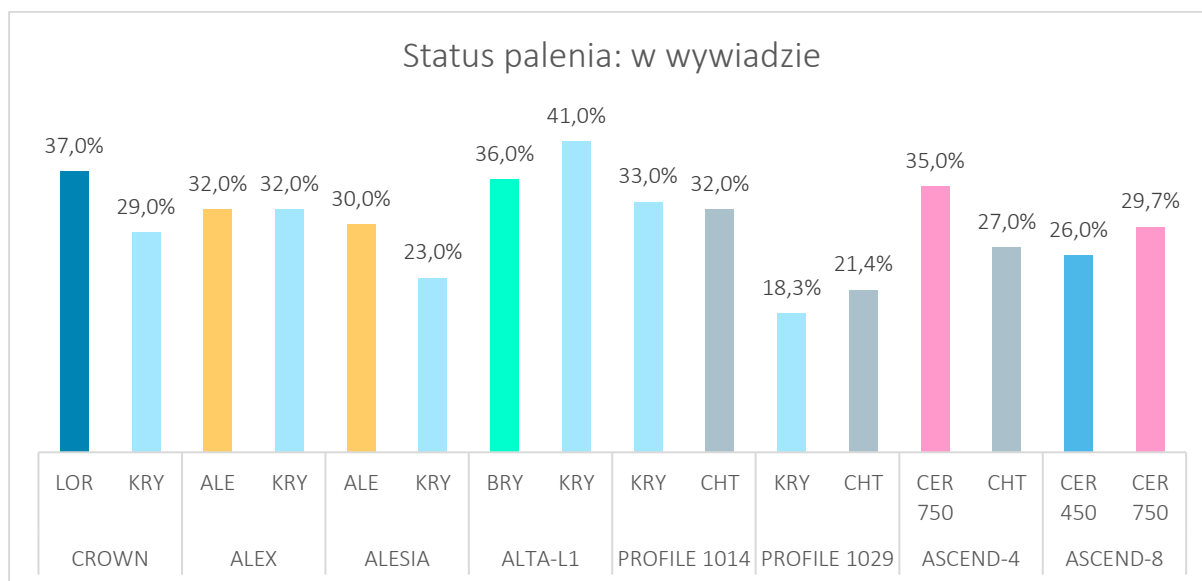
Odsetek pacjentów palących papierosy w momencie włączenia do badania był nieco bardziej zróżnicowany i wynosił od 3% do niemal 10%, co wciąż jednak było względnie niskim odsetkiem palaczy. W ramieniu badania *CROWN*, w którym pacjenci otrzymywali lorlatynib odsetek osób palących był jednym z wyższych i wynosił 9%. Najniższe odsetki osób palących odnotowano w grupie otrzymującej kryzotynib w badaniu *ALEX*, alektynib w badaniu *ALESIA*, brygatynib w próbie *ALTA-1L* oraz chemioterapię w próbie *PROFILE 1014* – po 3%. Odsetek chorych palących papierosy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 24. Podsumowanie odsetka chorych nigdy niepalących papierosów, w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



W badaniach raportowano również odsetki pacjentów, którzy w przeszłości palili papierosy – odsetki takich pacjentów w większości były zbliżone w ocenianych badaniach, wynosząc około 30%. Najniższy odsetek byłych palaczy odnotowano w grupie kryzotynibu badania *PROFILE 1029* (18,3%), natomiast najwyższy – w grupie kryzotynibu badania *ALTA-1L* (41%). Dane te podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 25. Podsumowanie odsetka chorych palących papierosy w przeszłości, w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



### 6.2.3 Charakterystyka procedur zastosowanych w analizowanych badaniach

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie interwencji stosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 49. Podsumowanie interwencji stosowanych w poszczególnych ramionach ocenianych badań.

Oceniane ramię	Badanie	Charakterystyka interwencji
LOR	CROWN	Lorlatynib (LOR) doustnie w dawce 100 mg 1 × dziennie (QD), w cyklach 28-dniowych
ALE	ALEX	Alektynib (ALE) doustnie w dawce 600 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 1200 mg) z jedzeniem
	ALESIA	Alektynib (ALE) doustnie z jedzeniem w dawce 600 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 1200 mg) (4 kapsułki po 150 mg BID)
BRY	ALTA-1L	Brygatynib (BRY) doustnie w dawce 90 mg 1 × dziennie (QD) przez pierwsze 7 dni badania ( <i>lead-in</i> ), następnie w dawce 180 mg 1 × dziennie (QD)
CHT	PROFILE 1014	Chemioterapia dożylna: cisplatyna w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> lub karboplatyna AUC 5-6 ml/min + pemetreksed w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> w cyklach co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli
	PROFILE 1029	Chemioterapia dożylna, cisplatyna w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> lub karboplatyna AUC 5-6 ml/min i pemetreksed w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> w cyklach co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli
	ASCEND-4	Chemioterapia (CHT) dożylna: cisplatyna w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> lub karboplatyna AUC 5-5 plus pemetreksed w dawce 500 mg/m <sup>2</sup> w cyklach co 21 dni Pacjenci, którzy ukończyli cztery cykle chemioterapii bez progresji choroby, otrzymywali pemetreksed (500 mg/m <sup>2</sup> ) co 21 dni.



Oceniane ramię	Badanie	Charakterystyka interwencji
CER 450	<i>ASCEND-8</i>	Cerytynib (CER) doustnie z jedzeniem w dawce 450 mg/dzień QD
CER 750	<i>ASCEND-4</i>	Cerytynib (CER) doustnie na czczo w dawce 750 mg 1 × dziennie (QD) (5 × 150 mg kapsułka)
	<i>ASCEND-8</i>	Cerytynib (CER) doustnie na czczo w dawce 750 mg/dzień QD
KRY	<i>CROWN</i>	Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg), w cyklach 28-dniowych
	<i>ALEX</i>	Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg) z jedzeniem lub bez niego
	<i>ALESIA</i>	Kryzotynib (KRY) z jedzeniem lub na czczo w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg)
	<i>ALTA-1L</i>	Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg)
	<i>PROFILE 1014</i>	Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg)
	<i>PROFILE 1029</i>	Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg)

Ogółem, kryzotynib był najczęściej ocenianą interwencją w analizowanych badaniach, w związku z czym został wybrany jako leczenie referencyjne w prowadzonej sieci porównań. W każdym z analizowanych badań lek ten stosowano tak samo – doustnie 2 razy dziennie w dawce 250 mg, łącznie 500 mg/dobę. Również w pozostałych przypadkach, gdy kilka badań oceniało ten sam lek, jego dawkowanie było zgodne z zalecanym i analogiczne we wszystkich uwzględnionych próbach. W sieci porównania pośredniego uwzględniono również interwencje, które nie podlegały bezpośrednio ocenie w ramach niniejszej analizy, ale były obecne w sieci z uwagi na umożliwienie porównania lorlatynibu z ocenianym komparatorem – były to schematy CHT oraz CER 750. Chemioterapia (CHT) stosowana w badaniach *PROFILE 1014* oraz *PROFILE 1029* była taka sama (cisplatyna lub karboplatyna podawana razem z pemetrekse-dem), również w ramionach CER 750 badań *ASCEND-4* oraz *ASCEND-8* stosowano te same interwencje (cerytynib doustnie raz dziennie w dawce 750 mg). Badania uwzględnione w sieci pozwalające na porównanie lorlatynibu z pozostałymi ocenianymi interwencjami były więc spójne pod względem ocenianych interwencji.

W tabeli poniżej zebrano dodatkowo informacje o dozwolonym/zabronionym leczeniu dodatkowym w ramach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, a także informacje o możliwości zmiany terapii grupy kontrolnej badania na terapię ocenianą (*cross-over*).

Tabela 50. Zestawienie informacji o leczeniu dodatkowym oraz możliwości *cross-over* w analizowanych badaniach.

Badanie	Dozwolone leczenie dodatkowe	Zabronione leczenie dodatkowe	Możliwość zmiany terapii ( <i>cross-over</i> )
CROWN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki przeznaczone wyłącznie do leczenia podtrzymującego (np. leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe, octan megestrolu na anoreksję, bisfosfoniary lub ligandy RANK na przerzutową chorobę kości lub osteoporozę)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Silne aktywatory CYP3A, silne inhibitory CYP3A, substraty P-gp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmiana interwencji między grupami (<i>cross-over</i>) nie była dozwolona</li> <li>▪ Pacjenci po progresji, w uzasadnionych klinicznie przypadkach, mogli kontynuować przydzielone leczenie, jeśli odnosili z niego istotne korzyści</li> </ul>
ALEX	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki przeciwzakrzepowe i przeciwzatorowe, ogólnoustrojowe GKS do 20 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu, paracetamol do 2 g/dobę, leki podnoszące pH żołądka, terapia miejscowa może być stosowana u pacjentów z izolowaną bezobjawową progresją w OUN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Silne induktory i inhibitory CYP3A, leki o znanym wpływie na odstęp QT, ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, cytotoksyczne i chemioterapeutyki (inne niż oceniane w badaniu), pochodne sporyszu, probenecyd i żywice wiążące kwasy żółciowe, ogólnoustrojowa chemioterapia, inne leki będące w fazie badań; zabronione było również spożywanie grapefruitów i soku z nich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmiana interwencji między grupami (<i>cross-over</i>) nie była dozwolona</li> <li>▪ Pacjenci po progresji otrzymywali dalsze leczenie zgodnie z praktyką danego ośrodka</li> </ul>
ALESIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmiana interwencji między grupami (<i>cross-over</i>) nie była dozwolona</li> <li>▪ Pacjenci po progresji otrzymywali dalsze leczenie zgodnie z praktyką danego ośrodka</li> </ul>
ALTA-1L	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmiana interwencji między grupami (<i>cross-over</i>) była dozwolona w grupie z kryzotynibem pod warunkiem progresji choroby potwierdzonej przez zaślepioną, niezależną ocenę (przy 10-dniowym okresie wyłukiwania kryzotynibu [<i>washout</i>])</li> <li>▪ Po wystąpieniu progresji choroby w grupie bryzotynibu leczenie mogło być kontynuowane za zgodą BIRC</li> </ul>
PROFILE 1014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dozwolono leki przeznaczone wyłącznie do leczenia podtrzymującego (tj. leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe, octan megestrolu)</li> <li>▪ należy rozważyć premedykację lekami przeciwwymiotnymi w celu ograniczenia związanych z</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie przeciwnowotworowe środkami innymi niż kryzotynib, pemetreksed, cisplatyna lub karboplatyna było niedozwolone.</li> <li>▪ Pacjenci przydzieleni do schematu dawkowania zawierającego pemetreksed, musieli odstawić</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W grupie chemioterapii, po wystąpieniu progresji choroby wg oceny BIRC dopuszczano zmianę terapii na kryzotynib (<i>cross-over</i>), jeśli spełnione zostały kryteria bezpieczeństwa</li> </ul>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Dozwolone leczenie dodatkowe	Zabronione leczenie dodatkowe	Możliwość zmiany terapii ( <i>cross-over</i> )
	<p>leczeniem nudności i wymiotów, a także profilaktykę biegunki wywołanej leczeniem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hematopoetyczne czynniki wzrostu (zależne od decyzji lekarza prowadzącego);</li> <li>▪ NLPZ (z wyj. wymienionych wyżej dla pemetreksedu) lub leki przeciwbólowe;</li> <li>▪ w razie konieczności przetoczenie krwi dozwolone,</li> <li>▪ hormonalna terapia zastępcza;</li> <li>▪ terapia bisfosfonianami w przypadku przerzutowej choroby kości; niskie dawki paracetamolu (&lt;2 g/dobę);</li> <li>▪ radioterapia miejscowa w razie konieczności (w czasie stosowania należy wstrzymać podawanie kryzotynibu; w grupie CHT można radioterapię można zastosować dzień przed lub dzień po dawce chemioterapii)</li> </ul>	<p>niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) o długim okresie półtrwania <math>\geq 5</math> dni przed pierwszą dawką badanego leku</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki zabronione do stosowania razem z kryzotynibem: leki oraz substancje (owoce, soki, zioła) będące silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A</li> <li>▪ Leki zabronione do stosowania razem z chemioterapią: NLPZ w przypadku otrzymywania schematu zawierającego pemetrekseid; dla karboplatyny i cisplatyny brak szczególnych ograniczeń dotyczących jednoczesnego stosowania leków towarzyszących</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kontynuacja leczenia kryzotynibem po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów z grupy kryzotynibu była dozwolona, jeśli w ocenie badaczy pacjent odnosił korzyści kliniczne.</li> </ul>
PROFILE 1029	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W grupie chemioterapii, po wystąpieniu progresji choroby wg oceny BIRC dopuszczano zmianę terapii na kryzotynib (<i>cross-over</i>), jeśli spełnione zostały kryteria bezpieczeństwa</li> <li>▪ Kontynuacja leczenia kryzotynibem po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów z grupy kryzotynibu była dozwolona, jeśli w ocenie badaczy pacjent odnosił korzyści kliniczne.</li> </ul>
ASCEND-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dozwolone jednoczesne stosowanie wszelkich leków/terapii uznanych za niezbędne do opieki nad pacjentem (np. leków przeciwwymiotnych, leków przeciwbiegunkowych), z wyjątkiem przypadków, w których jest to wyraźnie zabronione; nie zezwolono na leczenie kortykosteroidami z wyjątkiem stosowania miejscowego (np. wysypka), aerozoli wziewnych (np. choroby obturacyjne dróg oddechowych),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki zabronione do stosowania razem z cerytynibem: kortykosteroidy ogólnoustrojowe (dozwolone podania miejscowe, wziewne, krople do oczu, iniekcje miejscowe, dozwolone stabilne dawki kortykosteroidów [np. do łagodzenia objawów nowotworu, nie OUT] pod warunkiem stabilnej lub zmniejszającej się dawki w okresie <math>\geq 5</math> dni przed rozpoczęciem leczenia); leki metabolizowane przez enzymy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z grupy chemioterapii mogli otrzymać cerytynib (<i>cross-over</i>), po wystąpieniu progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję</li> <li>▪ Leczenie po wystąpieniu progresji choroby było dozwolone u pacjentów, którzy (według oceny badaczy) nadal odnosili korzyści kliniczne (pacjenci otrzymujący cerytynib po progresji choroby nie byli</li> </ul>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Badanie	Dozwolone leczenie dodatkowe	Zabronione leczenie dodatkowe	Możliwość zmiany terapii ( <i>cross-over</i> )
	<p>kropli do oczu lub wstrzyknięć miejscowych (np. wewnątrzstawowych); stosowanie bisfosfonianów jest dozwolone bez względu na wskazania, pod warunkiem że pacjenci przyjmowali stabilne dawki optymalnie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; dozwolone są leki przeciwpadaczkowe nie indukujące enzymów; dozwolone są środki ochrony żołądka, leki metabolizowane przez enzymy CYP2A6, 2B6, 2C8 i 2C9 dozwolone z ostrożnością (z wyjątkiem leków, które mają wąski indeks terapeutyczny/substraty wrażliwe na te izoformy CYP), miejscowa paliatywna radioterapia przeciwbólowa</p>	<p>CYP450 (słabe inhibitory lub induktory CYP3A4/5 – dozwolone, umiarkowane – z ograniczeniem i uważnym monitorowaniem pod względem toksyczności, silne – zabronione); inna terapia przeciwnowotworowa; leki będące w fazie badań; warfaryna i pochodne kumaryny; leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (EIAEDs); silne inhibitory i induktory CYP3A; leki będące substratami CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4/5 o wąskim indeksie terapeutycznym; preparaty ziołowe (m.in. ziele dziurawca, Kava, eferdryna (ma huang), miforząd dwuklapowy, dehydroepiandrosteron (DHEA), johimba, palma sabałowa i żeń-szeń); leki, które mogą wydłużyć odstępow QT lub zwiększają ryzyko zespołu Torsades de Pointes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemioterapia, leki towarzyszące do stosowania z zachowaniem szczególnej ostrożności: NLPZ, w tym ibuprofen (z pemetreksedem), aminoglikozydy i inne leki nefrotoksyczne (z karboplatyną, która ma ograniczone potencjał nefrotoksyczny), aminoglikozydy i inne leki nefrotoksyczne (z cisplatyną, która wykazuje działanie nefrotoksyczne)</li> </ul>	<p>obserwowani pod kątem oceny skuteczności lub wyników zgłaszanych przez pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z grupy chemioterapii mogli otrzymać cerytynib (<i>cross-over</i>), po wystąpieniu progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję</li> </ul>
ASCEND-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana interwencji między grupami (<i>cross-over</i>) nie była dozwolona</li> <li>Pacjenci mogli być leczeni cerytynibem po wystąpieniu progresji choroby, włączając w to przypadki izolowanej progresji w mózgu, jeśli według oceny badacza dalsze leczenie przynosiło korzyści kliniczne</li> </ul>

Ogółem, w analizowanych badaniach dopuszczono standardowe leczenie podtrzymujące, stosowane u chorych na choroby nowotworowe (takie jak środki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe oraz przeciwbólowe). Zabraniano najczęściej leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi niż te oceniane w badaniu, a także wszystkich leków, które mogły wpływać na metabolizm ocenianych substancji.

W większości badań, w tym w próbie *CROWN*, nie dozwolono zmiany ocenianej terapii (*cross-over*) i przejścia pacjentów z jednej grupy do drugiej. Możliwość taką dopuszczono w 4 badaniach: *ALTA-1L*, *PROFILE 1014* oraz *PROFILE 1029* i *ASCEND-4* – pacjenci mogli po progresji otrzymać leczenie stosowanej w drugiej grupie badania, co mogło mieć znaczenie w ocenie przeżycia całkowitego. Niemniej jednak, w praktyce nie udało się stworzyć sieci porównania pośredniego dla oceny OS z uwzględnieniem badań *PROFILE 1014*, *PROFILE 1029* oraz *ASCEND-4* (z uwagi na brak informacji odnośnie OS w badaniu *ASCEND-8*, oceniającym komparator CER 450), w związku z czym problem *cross-over* w tych badaniach nie miał znaczenia dla prowadzonej analizy. Z kolei, w celu zminimalizowania wpływu *cross-over* dopuszczonego w badaniu *ALTA-1L*, w wariancie podstawowym wykorzystano dane skorygowane względem tego efektu.

#### 6.2.4 Porównanie populacji analizowanych badań z populacją proponowanego programu lekowego – analiza wiarygodności zewnętrznej



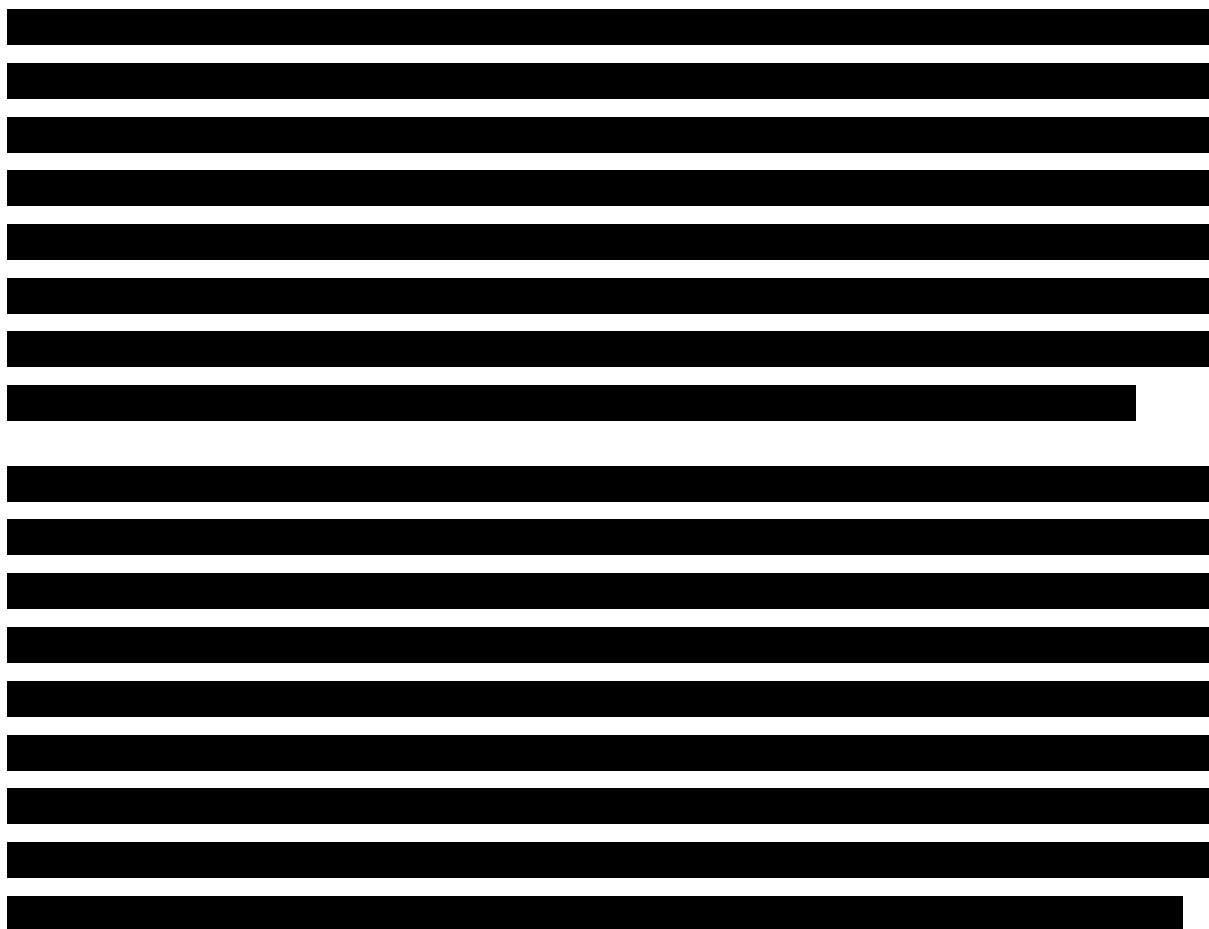
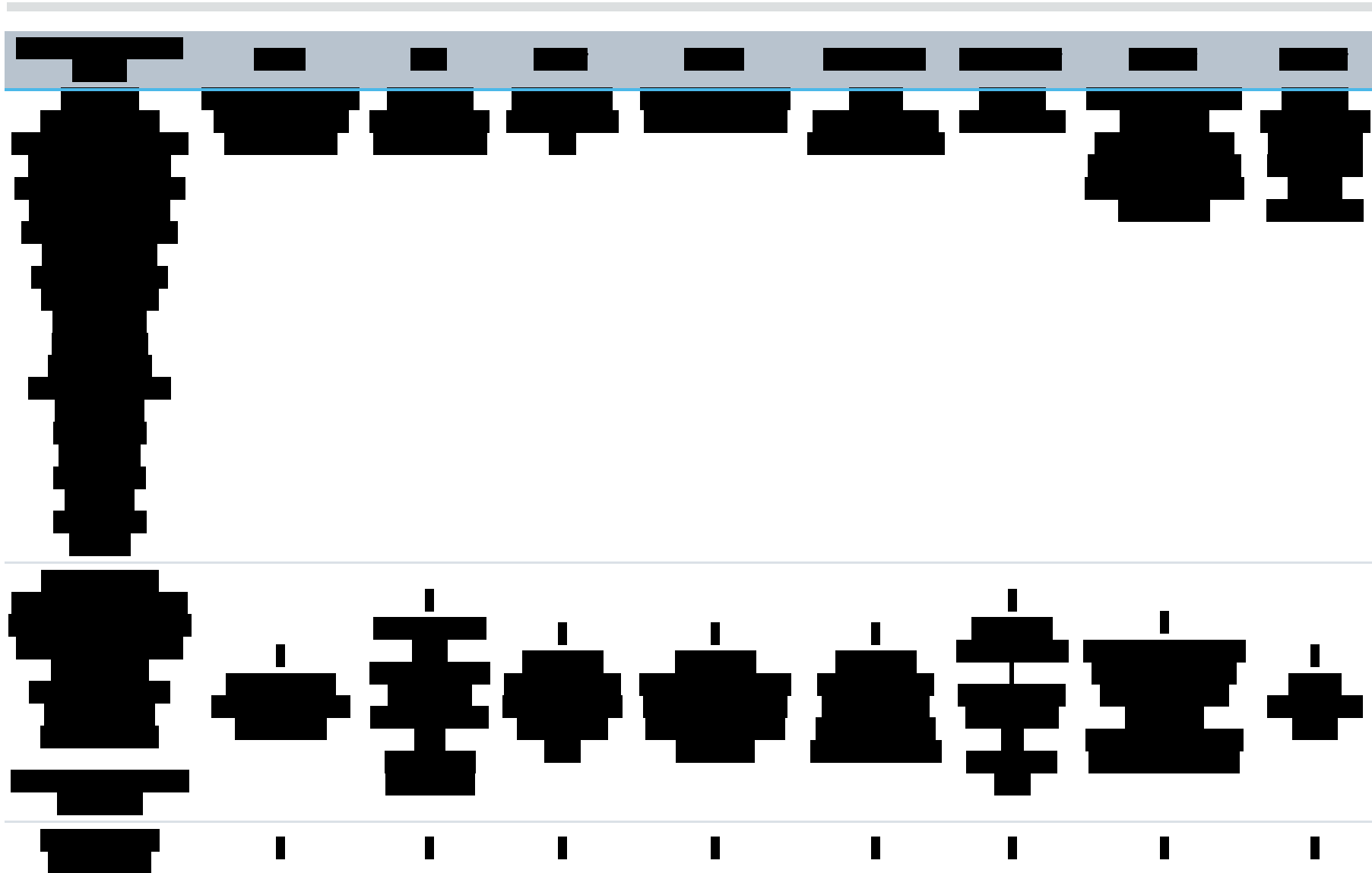


Tabela 51. Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



Lorviqua® (lorlatynib)

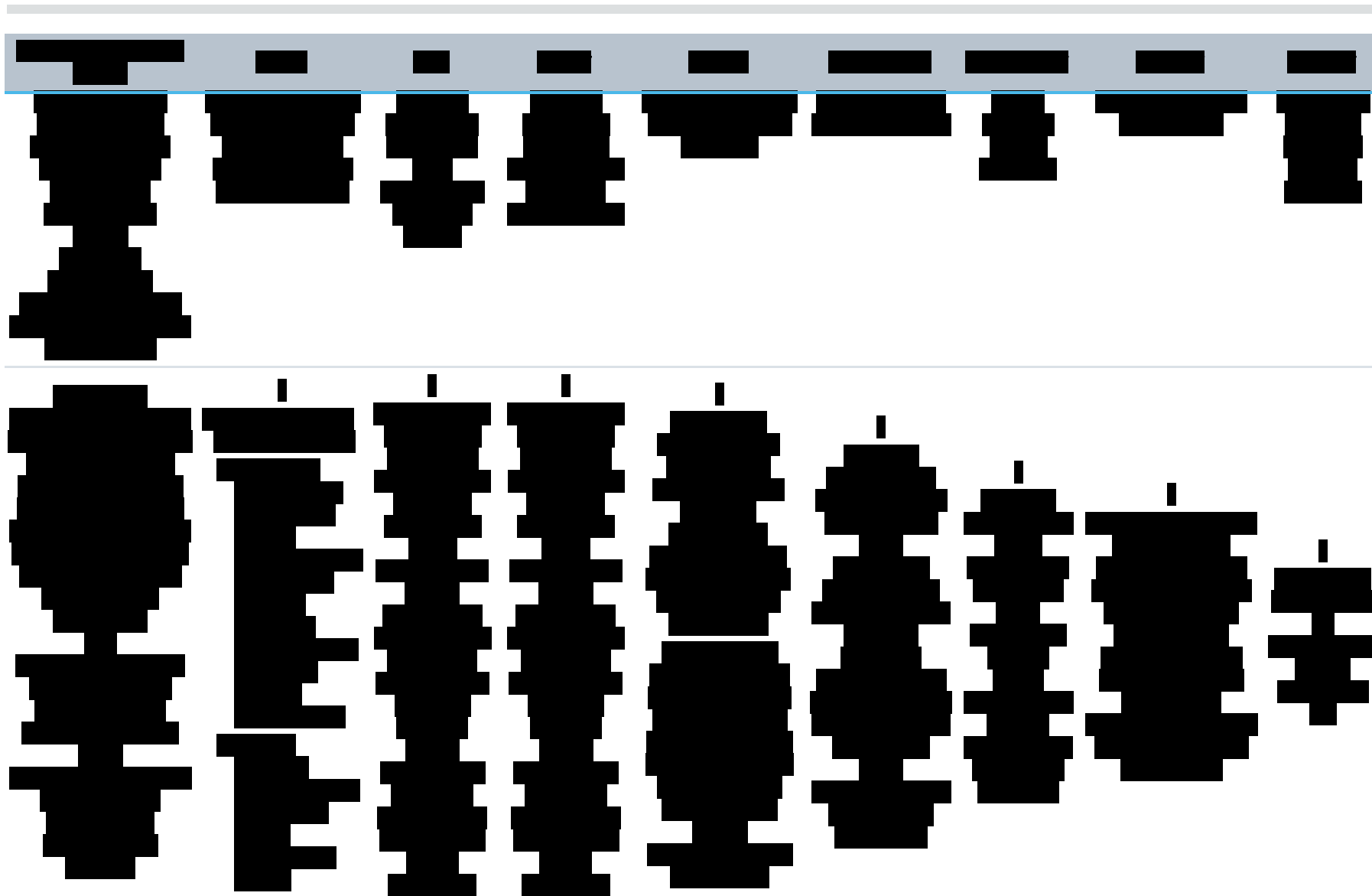
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu





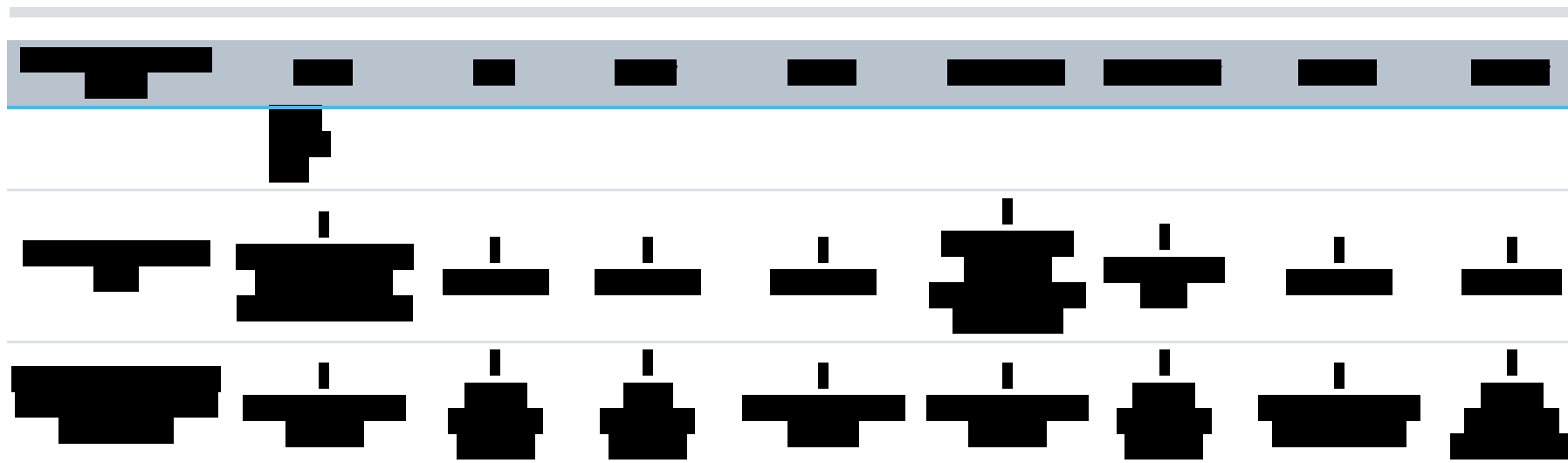
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 6.3 Zakres przeprowadzonych analiz

### 6.3.1 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego

W ramach porównania pośredniego do oceny wybrano najważniejsze punkty końcowe raportowane w badaniu *CROWN*: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS), a także dodatkowe punkty końcowe: czas do progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP), czas do progresji wewnątrzczaszkowej jakiego pierwszego zdarzenia (IC TTP CR), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), obiektywną odpowiedź wewnątrzczaszkową (IC ORR) oraz ocenę jakości życia, wyrażoną przez zmianę ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ C30, a także przez ocenę czasu do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika tego kwestionariusza (TTD QoL) oraz przez ocenę czasu do pogorszenia jakości życia według złożonego wskaźnika oceny objawów (duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej, TTD CS). W porównaniu pośrednim zaplanowano również ocenę bezpieczeństwa, porównując kategorie zdarzeń niepożądanych: jakiegokolwiek AEs, AEs w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, ciężkie AEs (SAEs), AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz zgony z powodu AEs. W obliczeniach uwzględniono również istotny z perspektywy modelu analizy ekonomicznej punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IC PFS), który nie był bezpośrednio analizowany w ocenianych badaniach. Dane dla tego punktu końcowego zaczerpnięto z dokumentu dostarczonego przez zleceniodawcę, opisującego szerszą metaanalizę sieciową dla preparatu Lorviqua (*Pfizer 2022*). Definicje tych punktów końcowych zebrano w tabeli poniżej, wraz z zaznaczeniem dostępności danych dla danego punktu końcowego w poszczególnych badaniach.

Tabela 52. Definicje punktów końcowych oraz dostępność danych w analizowanych badaniach

Punkt końcowy	<i>CROWN</i>	<i>ALEX</i>	<i>ALESIA</i>	<i>ALTA-1L</i>	<i>PROFILE 1014</i>	<i>PROFILE 1029</i>	<i>ASCEND-4</i>	<i>ASCEND-8</i>
<b>Skuteczność kliniczna</b>								
PFS	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny							
	+	+	+	+	+	+	+	+
OS	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny							
	+	+	+	+	+	+	+	-
IC PFS	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wewnątrzczaszkowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny							
	+	-	-	+	-	-	-	-
IC TTP	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wewnątrzczaszkowej							
	+	-	-	-	+	-	-	-

Punkt końcowy	CROWN	ALEX	ALESIA	ALTA-1L	PROFILE 1014	PROFILE 1029	ASCEND-4	ASCEND-8
IC TTP CR	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia względem pozaczaszkowej progresji lub zgonu (analiza typu <i>competing risk</i> , współzawodniczącego ryzyka)							
	+	+	+	+	-	+	-	-
ORR	Uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST							
	+	+	+	+	+	+	+	+
IC ORR	Uzyskanie całkowitej lub częściowej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST, w populacji pacjentów z wyjściowo obecnymi zmianami w OUN (mierzalnymi lub niemierzalnymi)							
	+	+	+	+	-	-	-	-
QLQ C30	Zmiana od wartości wyjściowej ogólnego wskaźnika jakości życia ( <i>global QoL</i> ) kwestionariusza EORTC QLQ C30							
	+	-	-	-	-	+	+	-
TTD QoL	Czas do pogorszenia (zmniejszenie o $\geq 10$ punktów) ogólnego wskaźnika jakości życia ( <i>global QoL</i> ) kwestionariusza EORTC QLQ C30							
	+	+	-	+	-	-	-	-
TTD CS	Czas do pogorszenia (zmniejszenie o $\geq 10$ punktów) złożonego wskaźnika objawów (duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej) modułu EORTC QLQ-LC13							
	+	+	-	+	-	+	+	-
<b>Bezpieczeństwo</b>								
Jakiegokolwiek AEs	+	+	+	+	-	-	-	-
AEs $\geq 3$ stopnia nasilenia	+	+	+	+	-	-	-	-
SAEs	+	+	+	-	-	-	-	-
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	+	+	+	+	-	+	-	-
AEs prowadzące do zgonu	+	+	+	+	-	-	-	-

W obliczeniach wykorzystano najbardziej aktualne dostępne dane dla danego punktu końcowego raportowane w ocenianych badaniach, o ile nie były to dodatkowe analizy eksploracyjne wykonane po zakończeniu głównej oceny. W przypadku punktów końcowych, w których oceniano progresję choroby, w pierwszej kolejności brano pod uwagę wyniki oceny niezależnych komisji, a gdy takie nie były dostępne – wyniki oceny badaczy. Ogółem, porównanie pośrednie miało na celu porównanie lorlatynibu (LOR) z wybranymi komparatorami: kryzotynibem (KRY) (należy pamiętać, że dla tego porównania są dostępne wyniki wiarygodnych badań *head-to-head*), alektynibem (ALE), brygatynibem (BRY) oraz cerytynibem (CER 450 – oznaczenie dawki wprowadzono z uwagi na fakt, że w analizowanych badaniach stosowano kilka różnych dawek tego leku, a komparatorem był cerytynib stosowany w standardowej dawce 450 mg). Uwzględnione badania, które porównywały kryzotynib z chemioterapią oraz cerytynib

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

w dawce 750 mg z chemioterapią zostały uwzględnione jedynie po to, by umożliwić porównanie lorlatynibu z cerytynibem 450 mg – same w sobie terapie te nie stanowiły komparatorów w niniejszej analizie, a w przypadku oceny punktów końcowych, w których nie było możliwe porównanie z CER 450, badania oceniające te terapie były usuwane z sieci. W pozostałych przypadkach wyniki porównania z tymi terapiami były prezentowane w tabelach zbiorczych z uwagi na spójność prezentacji wyników dla całej sieci, ale należy pamiętać, że porównania te nie stanowiły przedmiotu oceny niniejszej analizy.

Z uwagi na dostępność danych oraz zakres wybranych komparatorów, nie wszystkie założone punkty końcowe mogły zostać poddane ocenie. W pełnym zakresie udało się ocenić - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). W przypadku oceny OS, brak danych nie pozwolił na porównanie lorlatynibu z komparatorem CER 450, natomiast ocena IC PFS była możliwa jedynie w porównaniu z brygatynibem. Czas od randomizacji do wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej (niezależnie od tego, czy była pierwszym tego typu zdarzeniem) raportowano jedynie w próbie *CROWN*, oraz w badaniu *PROFILE 1014*, gdzie porównano kryzotynib z chemioterapią – w związku z tym, nie udało się porównać tego punktu z żadnym z zakładanych komparatorów. Niemniej jednak, ocena IC TTP CR, gdzie jako pierwsze zdarzenie progresji (względem konkurencyjnych zdarzeń) rozpatrywano progresję wewnątrzczaszkową została przeprowadzona w większej liczbie badań i pozwoliła na porównanie lorlatynibu z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem. Biorąc pod uwagę wyniki badania *CROWN*, wyniki oceny tak zdefiniowanej progresji wewnątrzczaszkowej były bardzo zgodne z wynikami oceny tej progresji, gdy nie było wymagane, by była ona pierwszym tego typu zdarzeniem (HR = 0,06 vs HR = 0,07) – można więc przyjąć, że ocena progresji wewnątrzczaszkowej daje podobne wyniki niezależnie od tego, czy była traktowana jako pierwsze zdarzenie progresji. W dalszej kolejności, dane dla oceny ORR były dostępne dla wszystkich analizowanych badań, natomiast wyniki oceny wewnątrzczaszkowej odpowiedzi (IC ORR) nie były dostępne w badaniach porównujących kryzotynib z chemioterapią oraz w badaniach oceniających cerytynib.

Różnice w zmianie globalnego wyniku oceny jakości życia przedstawiono w badaniu *CROWN* oraz w badaniach *PROFILE 1014* oraz *ASCEND-4*, a więc próbach oceniających porównanie kryzotynibu oraz cerytynibu 750 z chemioterapią – w związku z tym, dla tego punktu końcowego nie udało się stworzyć sieci porównania z żadnym z rozpatrywanych komparatorów i ostatecznie nie wykonano porównania pośredniego w jego zakresie. Ocena jakości życia oparto więc na dwóch pozostałych punktach końcowych: czasie do pogorszenia ogólnego wyniku jakości życia oraz czasie do pogorszenia objawów duszności, kaszlu lub bólu w klatce piersiowej – z uwagi na dostępność danych, nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z cerytynibem dla tych punktów końcowych.

W ramach oceny bezpieczeństwa, dostępne dane pozwoliły na porównanie lorlatynibu z kryzotynibem, alektynibem lub brygatynibem – brak dostępnych danych nie pozwolił na porównanie z cerytynibem 450 mg. W ramach oceny bezpieczeństwa zaplanowano ocenę ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AEs), ale z uwagi na fakt, że w ocenianych badaniach odsetki pacjentów wynosiły przeważnie 100% lub prawie 100%, obliczenia nie dawały miarodajnych wyników i ostatecznie zrezygnowano z obliczeń dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe informacje odnośnie wyjściowych danych wykorzystanych w obliczeniach oraz przeprowadzonych analizach wrażliwości lub analizach w podgrupach przedstawiono w rozdziałach poświęconym wynikom oceny danego punktu końcowego.

### 6.3.2 Metodyka porównania pośredniego

W obliczeniach porównania pośredniego dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia wykorzystano prezentowane w publikacjach źródłowych miary efektu pomiędzy ocenianymi ramionami – HR wraz z jego 95% przedziałem ufności. Po transformacji tego parametru na skalę logarytmiczną i obliczeniu błędu standardowego uzyskanego logarytmu HR, dane wprowadzono do modelu regresji, gdzie zakładano normalny rozkład tak przekształconego efektu, a modelowanie następowało przy użyciu identycznościowej funkcji wiążącej. W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych (odpowieź na leczenie, bezpieczeństwo) wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z dwumianowego rozkładu i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logit, przekształcająca prawdopodobieństwo w logarytm szansy.

Wynikiem obliczeń dla danych typu czas do zdarzenia była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie hazardu analizowanego zdarzenia pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – HR), natomiast wynikiem obliczeń dla danych dychotomicznych była zmienna losowa określająca różnicę w szansie pojawienia się ocenianego zdarzenia. W obu przypadkach, dla ocenianych zmiennych losowych rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie jego średniej wartości oraz 2,5% oraz 97,5% kwantyla – czyli 95% bayesowskiego przedziału wiarygodności (CrI).

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
PFS, OS, TTP, TTD QoL, TTD CS	normalny	identycznościowa	Logarytm HR, błąd standardowy logarytmu HR
Odpowiedź na leczenie, ocena bezpieczeństwa	dwumianowy	logit	Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie R (wersja 4.1.0, *R 2021*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.0-1 (*Valkenhoef 2021*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 450 000 powtórzeń (z czego pierwsze 200 000 odrzucono z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach 1 000 000 próbkowań). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalane automatycznie przez pakiet *gemtc*.

W ramach analizy porównania pośredniego obliczono również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku oszacowano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszym.

Parametr ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż



rozpatrywana (Rücker 2015, Urata 2021). Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych w postaci wartości parametru SUCRA dla danej interwencji.

## 6.4 Skuteczność kliniczna

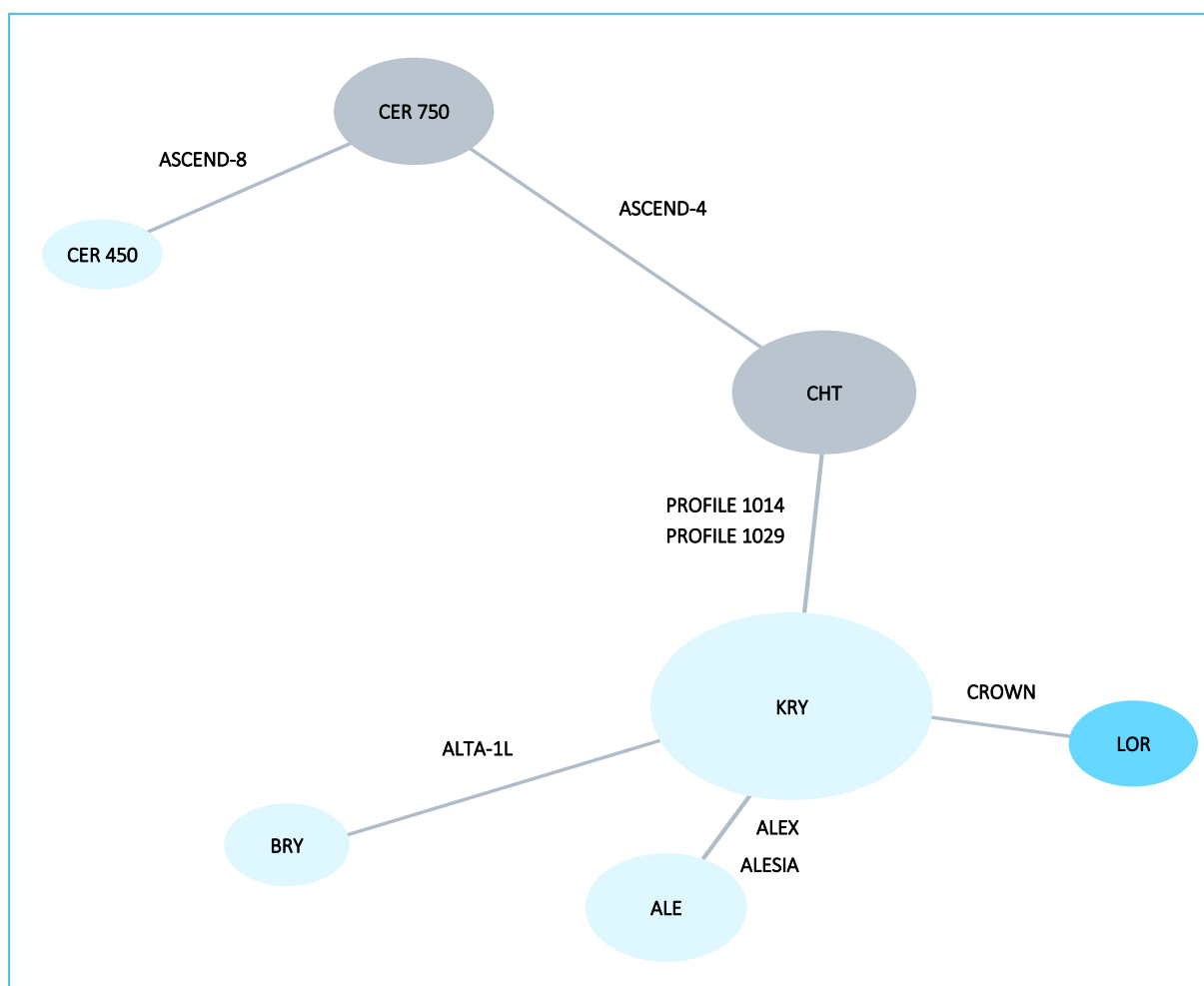
### 6.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Informacje odnośnie przeżycie wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono w każdym z analizowanych badań i dla oceny tego punktu końcowego sieć porównania pośredniego była największa. Z uwagi na dostępność różnych wariantów oceny tego punktu końcowego, zaplanowano kilka analiz wrażliwości oraz analizę w podgrupie chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN.

#### 6.4.1.1 PFS – wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym oceny PFS przyjęto dane raportowane w możliwie zbliżonych okresach obserwacji, co jednocześnie pozwoliło uwzględnić w obliczeniach dane w ocenie niezależnej komisji (IRC) dla każdego z badań. Sieć zależności, jaką tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim, przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 26. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim PFS – wariant podstawowy.



Informacje o danych wyjściowych, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego zamieszczono w tabeli poniżej. W badaniu *ALTA-1L* wykorzystano dane dla podgrupy pacjentów nie otrzymujących wcześniej chemioterapii (101/137 [73,7%] w grupie BRY oraz 101/138 [73,2%] w grupie KRY). W badaniu *ASCEND-8* z kolei nie prezentowano bezpośrednio wyników porównania pomiędzy ocenianymi grupami certynybu, w związku z czym w obliczeniach wykorzystano dane dostarczone przez Wnioskodawcę (HR dla porównania CER 450 vs CER 750, odtworzone z krzywych Kaplan-Meiera prezentowanych w publikacji).

Tabela 54. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS – wariant podstawowy oceny.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	18,3 vs 14,8	<b>0,28 (0,19; 0,41)</b>	<i>Shaw 2020</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	17,6 vs 18,6	<b>0,50 (0,36; 0,70)</b>	<i>Peters 2017</i>

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
ALESIA	ALE vs KRY	125 vs 62	16,2 vs 15	<b>0,37 (0,22; 0,61)</b>	Zhou 2019
ALTA-1L	BRY vs KRY	101 vs 101	24,9 vs 15,2	<b>0,52 (0,35; 0,77)</b>	Camidge 2020
PROFILE 1014	KRY vs CHT	171 vs 172	17,4 vs 16,7	<b>0,45 (0,35; 0,60)</b>	Solomon 2014
PROFILE 1029	KRY vs CHT	103 vs 104	22,5 vs 21,6	<b>0,40 (0,29; 0,57)</b>	Wu 2018
ASCEND-4	CER 750 vs CHT	189 vs 187	19,7 (ogółem)	<b>0,55 (0,42; 0,73)</b>	Soria 2017
██████	██████████	██████	██████████	██████████	██████████

Wyniki obliczeń porównania pośredniego PFS w wariancie podstawowym podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem jako preferowany wybrano model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na niższą wartość parametru DIC (13,208 vs 14,654).

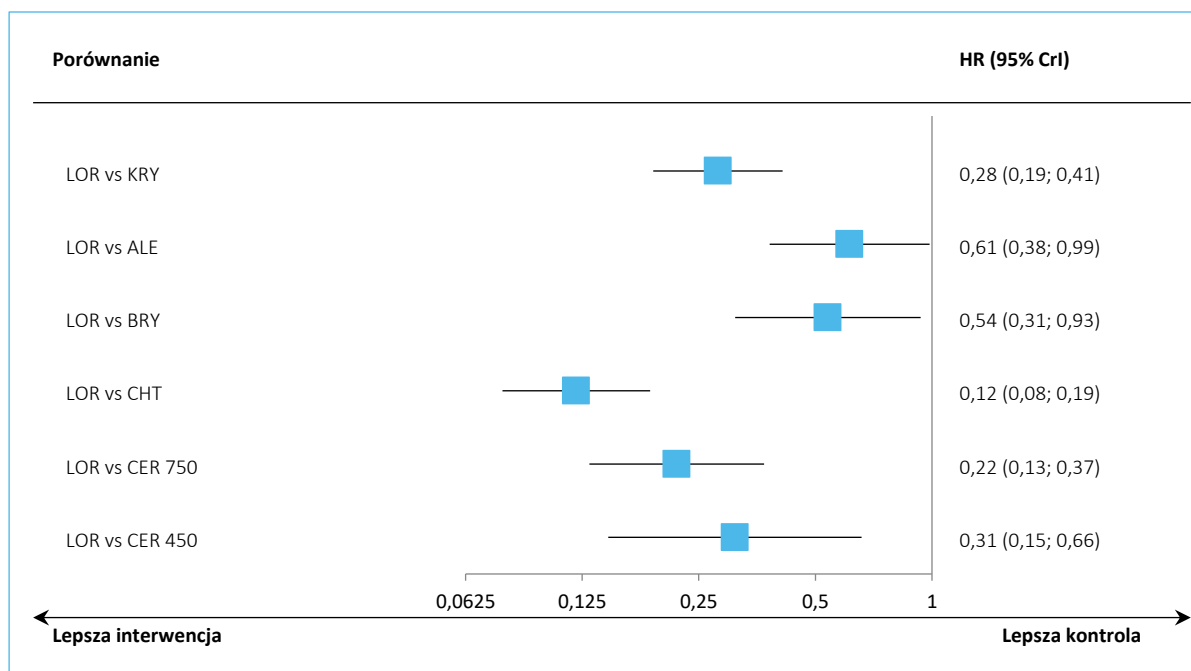
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego; PFS – wariant podstawowy oceny.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 13,208	Model random DIC = 14,654
LOR vs KRY	<b>0,28 (0,19; 0,41)</b>	<b>0,28 (0,11; 0,72)</b>
LOR vs ALE	<b>0,61 (0,38; 0,99)</b>	0,63 (0,20; 2,09)
LOR vs BRY	<b>0,54 (0,31; 0,93)</b>	0,54 (0,14; 2,07)
LOR vs CHT	<b>0,12 (0,08; 0,19)</b>	<b>0,12 (0,04; 0,38)</b>
LOR vs CER 750	<b>0,22 (0,13; 0,37)</b>	<b>0,22 (0,05; 0,96)</b>
LOR vs CER 450	<b>0,31 (0,15; 0,66)</b>	0,31 (0,05; 1,85)

W każdym z przeprowadzonych porównań odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu pacjenta po zastosowaniu lorlatynibu, a wielkość efektu (hazard względny) mieściła się w zakresie od 0,12 w porównaniu z chemioterapią (zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 88%), do 0,61 w porównaniu z alektynibem (39% zmniejszenie ryzyka). Zaznaczyć należy, że w porównaniu z alektynibem oraz brygatynibem efekt był istotny statystycznie, ale górny przedział ufności znajdował się blisko granicy istotności – w pozostałych porównaniach efekt był wyraźnie istotny.

Wyniki uzyskane w wariancie podstawowym analizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 27. Wyniki porównania pośredniego; PFS – wariant podstawowy oceny.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

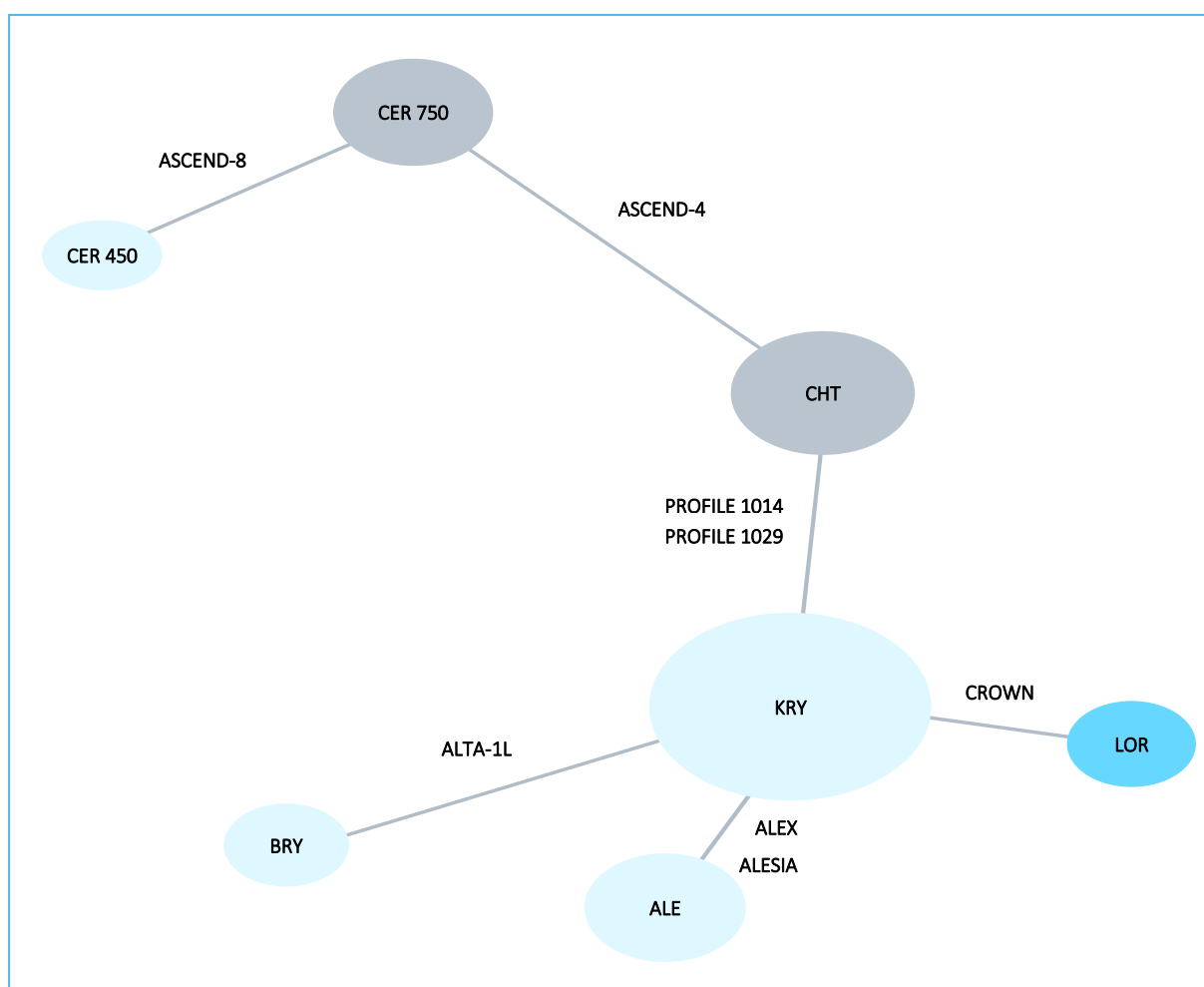
Tabela 56. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; PFS – wariant podstawowy oceny.

LOR							
0,61 (0,38; 0,99)	ALE						
0,54 (0,31; 0,93)	0,88 (0,54; 1,42)	BRY					
0,31 (0,15; 0,66)	0,51 (0,25; 1,02)	0,58 (0,27; 1,23)	CER 450				
0,28 (0,19; 0,41)	0,46 (0,35; 0,60)	0,52 (0,35; 0,77)	0,90 (0,47; 1,73)	KRY			
0,22 (0,13; 0,37)	0,36 (0,23; 0,56)	0,41 (0,24; 0,69)	0,71 (0,41; 1,22)	0,78 (0,55; 1,11)	CER 750		
0,12 (0,08; 0,19)	0,20 (0,14; 0,28)	0,22 (0,14; 0,35)	0,39 (0,21; 0,72)	0,43 (0,35; 0,53)	0,55 (0,42; 0,73)	CHT	
SUCRA							
99,4%	78,2%	70,6%	43,6%	38,3%	19,9%	0,0%	

### 6.4.1.2 PFS – analiza wrażliwości 1

W pierwszej analizie wrażliwości PFS przyjęto dane z najdłuższych raportowanych okresów obserwacji, o ile nie były to analizy post-hoc prowadzone już po końcowej analizie PFS – w praktyce wykorzystano więc dane z najbardziej aktualnych analiz *interim*, oraz z analiz końcowych. W ramach oceny, uwzględniono jedynie PFS w najdłuższym dostępnym okresie, w ocenie niezależnej komisji (IRC). Sieć zależności, jaką tworzyły badania uwzględnione w porównaniu pośrednim, przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 28. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim PFS – analiza wrażliwości 1.



Informacje o danych wyjściowych, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego zamieszczono w tabeli poniżej. Większość wyników pochodziła ze zbliżonych okresów obserwacji, natomiast w przypadku badań *CROWN* oraz *ALTA-1L* okres obserwacji był wyraźnie dłuższy. W badaniu *ALTA-1L* wykorzystano dane dla podgrupy pacjentów nie otrzymujących wcześniej chemioterapii (101/137

[73,7%] w grupie BRY oraz 101/138 [73,2%] w grupie KRY). W badaniu ASCEND-8 z kolei nie prezentowano bezpośrednio wyników porównania pomiędzy ocenianymi grupami certynibu, w związku z czym w obliczeniach wykorzystano dane dostarczone przez Wnioskodawcę (HR dla porównania CER 450 vs CER 750, odtworzone z krzywych Kaplan-Meiera prezentowanych w publikacji).

Tabela 57. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS – analiza wrażliwości 1.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
CROWN	LOR vs KRY	149 vs 147	36,7 vs 29,3	<b>0,27 (0,18; 0,39)</b>	Solomon 2022
ALEX	ALE vs KRY	152 vs 151	17,6 vs 18,6	<b>0,50 (0,36; 0,70)</b>	Peters 2017
ALESIA	ALE vs KRY	125 vs 62	16,2 vs 15	<b>0,37 (0,22; 0,61)</b>	Zhou 2019
ALTA-1L	BRY vs KRY	101 vs 101	40,4 vs 15,2	<b>0,50 (0,35; 0,73)</b>	Camidge 2021
PROFILE 1014	KRY vs CHT	171 vs 172	17,4 vs 16,7	<b>0,45 (0,35; 0,60)</b>	Solomon 2014
PROFILE 1029	KRY vs CHT	103 vs 104	22,5 vs 21,6	<b>0,40 (0,29; 0,57)</b>	Wu 2018
ASCEND-4	CER 750 vs CHT	189 vs 187	19,7	<b>0,55 (0,42; 0,73)</b>	Soria 2017
██████	██████████	██████	██	██████████	██████

Model zakładający stały efekt analizowanych danych okazał się lepiej dopasowywać analizowane dane – wskaźnik DIC dla tego modelu był wyraźnie niższy w porównaniu z modelem efektów losowych (13,204 vs 14,648), a obserwowane przedziały wiarygodności miały racjonalne zakresy. Wyniki uzyskane w ramach analizy wrażliwości 1 dla oceny PFS podsumowano w tabeli poniżej.

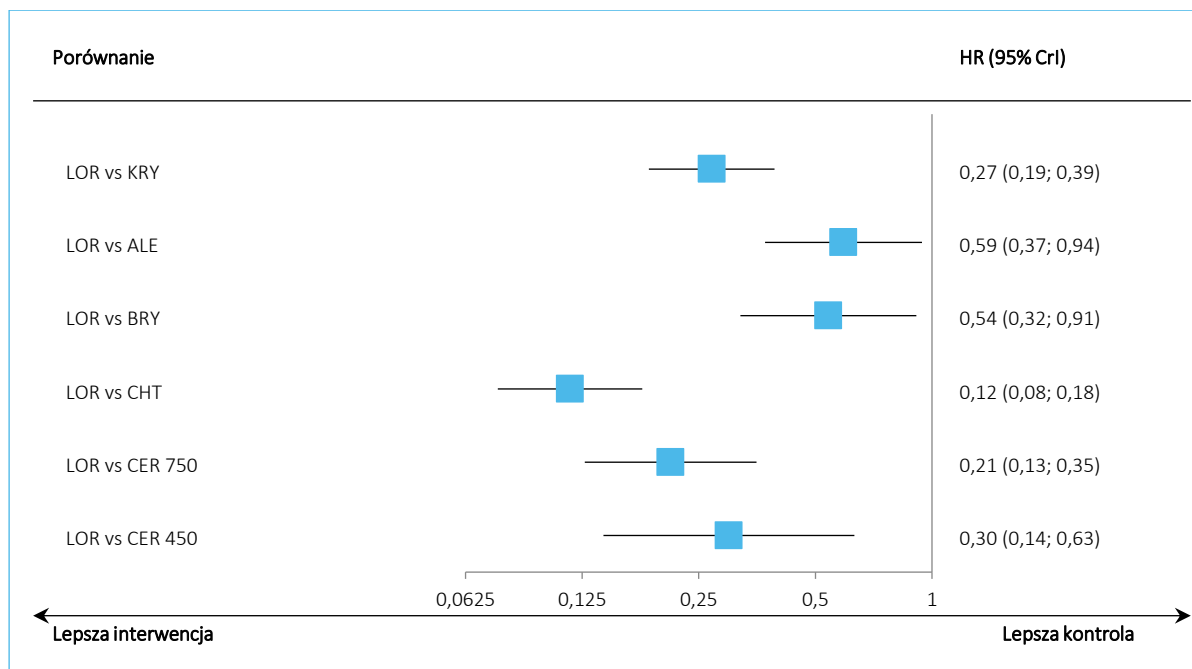
Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego; PFS – analiza wrażliwości 1.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 13,204	Model random DIC = 14,648
LOR vs KRY	<b>0,27 (0,19; 0,39)</b>	<b>0,27 (0,10; 0,70)</b>
LOR vs ALE	<b>0,59 (0,37; 0,94)</b>	0,61 (0,19; 2,02)
LOR vs BRY	<b>0,54 (0,32; 0,91)</b>	0,54 (0,14; 2,09)
LOR vs CHT	<b>0,12 (0,08; 0,18)</b>	<b>0,12 (0,04; 0,37)</b>
LOR vs CER 750	<b>0,21 (0,13; 0,35)</b>	<b>0,21 (0,05; 0,94)</b>
LOR vs CER 450	<b>0,30 (0,14; 0,63)</b>	0,30 (0,05; 1,81)

Wyniki analizy wrażliwości w większości potwierdzały obserwacje wariantu podstawowego – lorlatynib istotnie zmniejszał prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w porównaniu z wybranymi komparatorami.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego w wariancie analizy wrażliwości 1 dla oceny PFS podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego; PFS – analiza wrażliwości 1.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

Tabela 59. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; PFS – analiza wrażliwości nr 1.

<b>LOR</b>					
0,59 (0,37; 0,94)	<b>ALE</b>				
0,54 (0,32; 0,91)	0,91 (0,58; 1,45)	<b>BRY</b>			
0,30 (0,14; 0,63)	0,51 (0,25; 1,02)	0,55 (0,26; 1,16)	<b>CER 450</b>		
0,27 (0,19; 0,39)	0,46 (0,35; 0,60)	0,50 (0,35; 0,72)	0,90 (0,47; 1,72)	<b>KRY</b>	
0,21 (0,13; 0,35)	0,36 (0,23; 0,56)	0,39 (0,24; 0,65)	0,71 (0,41; 1,22)	0,78 (0,55; 1,11)	<b>CER 750</b>

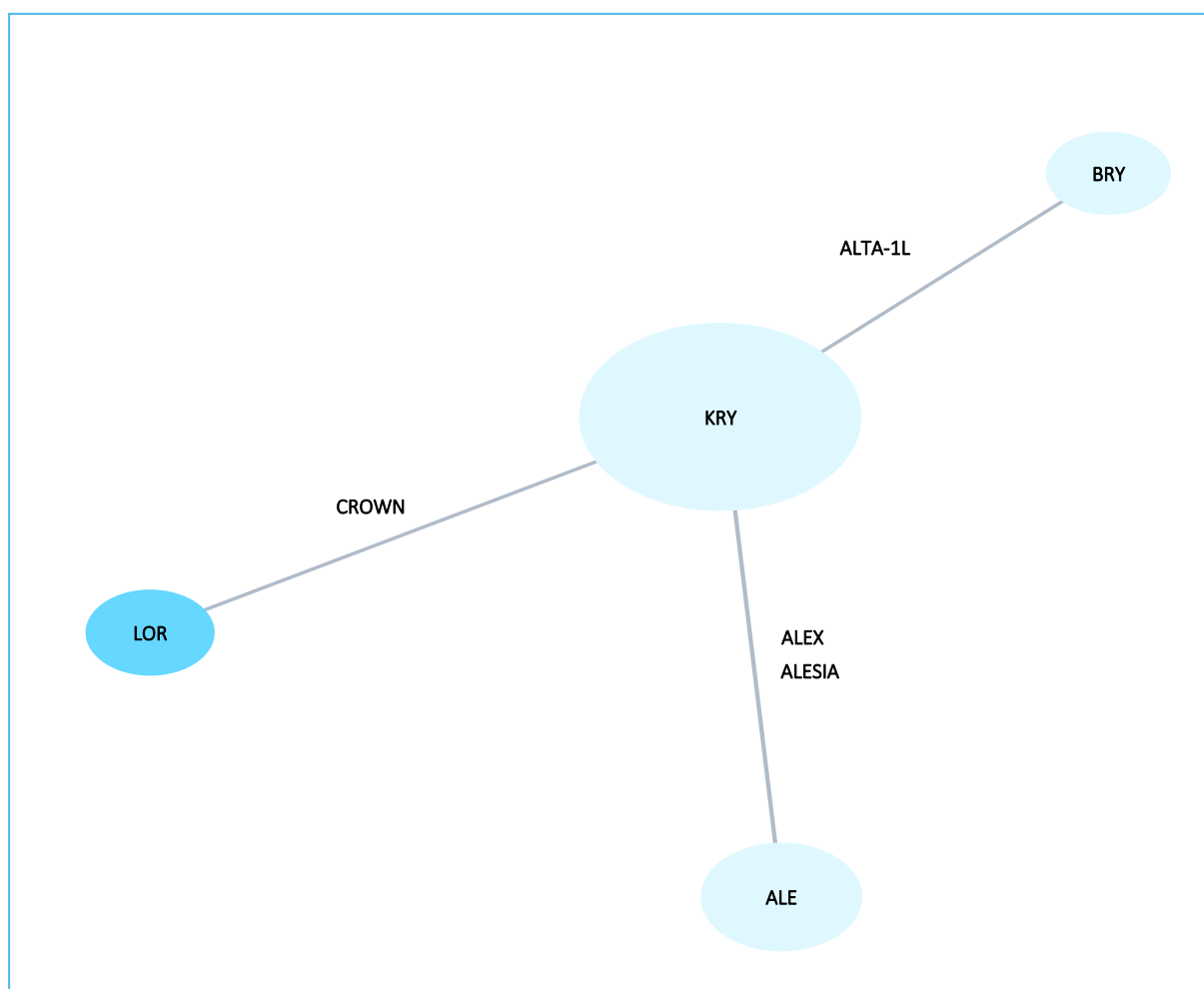
0,12 (0,08; 0,18)	0,20 (0,14; 0,28)	0,22 (0,14; 0,33)	0,39 (0,21; 0,72)	0,43 (0,35; 0,53)	0,55 (0,42; 0,73)	CHT
SUCRA						
99,6%	77,2%	71,7%	43,4%	38,2%	19,9%	0,0%

### 6.4.1.3 PFS – analiza wrażliwości 2

W drugim wariancie analizy wrażliwości dla PFS przetestowano, jak na wyniki oceny PFS wpłynie uwzględnienie jedynie wyników oceny badaczy. Z uwagi na fakt, że wyniki w ocenie badaczy (INV) nie były dostępne w badaniach dotyczących chemioterapii oraz w badaniu *ASCEND-8* oceniającym komparator CER 450, porównanie lorlatynibu z komparatorami w tym wariancie analizy ograniczało się do porównania z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem. W obliczeniach wykorzystano dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Sieć zależności, którą tworzyły badania uwzględnione w tej ocenie przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).



Wykres 30. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim PFS – analiza wrażliwości 2.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wejściowe, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego. W przypadku próby *ALEX*, dane dla oceny INV w najdłuższym okresie obserwacji pochodziły z dodatkowej, eksploracyjnej analizy, prowadzonej po zakończeniu końcowej oceny PFS. Z kolei w przypadku badania *ALTA-1L*, wyniki PFS w ocenie badaczy był dostępny jedynie w całej analizowanej populacji, a więc uwzględniającej również chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię.

Tabela 60. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS – analiza wrażliwości nr 2.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	36,7 vs 29,3	<b>0,19 (0,13; 0,27)</b>	<i>Solomon 2022</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	37,8 vs 23,0	<b>0,43 (0,32; 0,58)</b>	<i>Mok 2020</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	125 vs 62	16,2 vs 15,0	<b>0,22 (0,13; 0,38)</b>	<i>Zhou 2019</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	137 vs 138	40,4 vs 15,2	<b>0,43 (0,31; 0,58)</b>	<i>Camidge 2021</i>

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w ramach drugiego wariantu analizy wrażliwości oceny PFS. Jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model efektów stałych, którego wyniki (pomimo większej wartości parametru DIC) lepiej odzwierciedlały rzeczywiste obserwacje (np. istotny efekt dla porównania LOR vs KRY, który raportowano bezpośrednio w badaniu CROWN w porównaniu do braku istotnego efektu dla tego porównania w modelu efektów losowych), a przedziały wiarygodności wskazywały na większą spójność ocenianych danych.

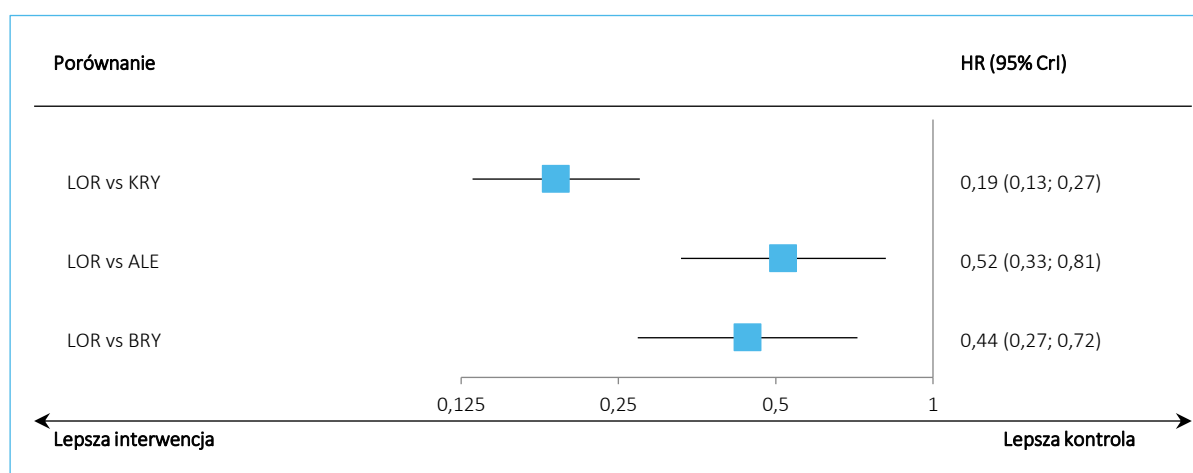
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego; PFS – analiza wrażliwości 2.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 10,583	Model random DIC = 8,254
LOR vs KRY	<b>0,19 (0,13; 0,27)</b>	0,19 (0,03; 1,33)
LOR vs ALE	<b>0,52 (0,33; 0,81)</b>	0,60 (0,06; 6,65)
LOR vs BRY	<b>0,44 (0,27; 0,72)</b>	0,44 (0,03; 6,82)

Podobnie jak w wariancie podstawowych, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu lorlatynibu w porównaniu do kryzotynibu, alektynibu oraz brygatynibu i generalnie obserwowany efekt był wyższy niż w wariancie podstawowym.

Na wykresie poniżej podsumowano uzyskane wyniki obliczeń.

Wykres 31. Wyniki porównania pośredniego; PFS – analiza wrażliwości 2.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały

najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

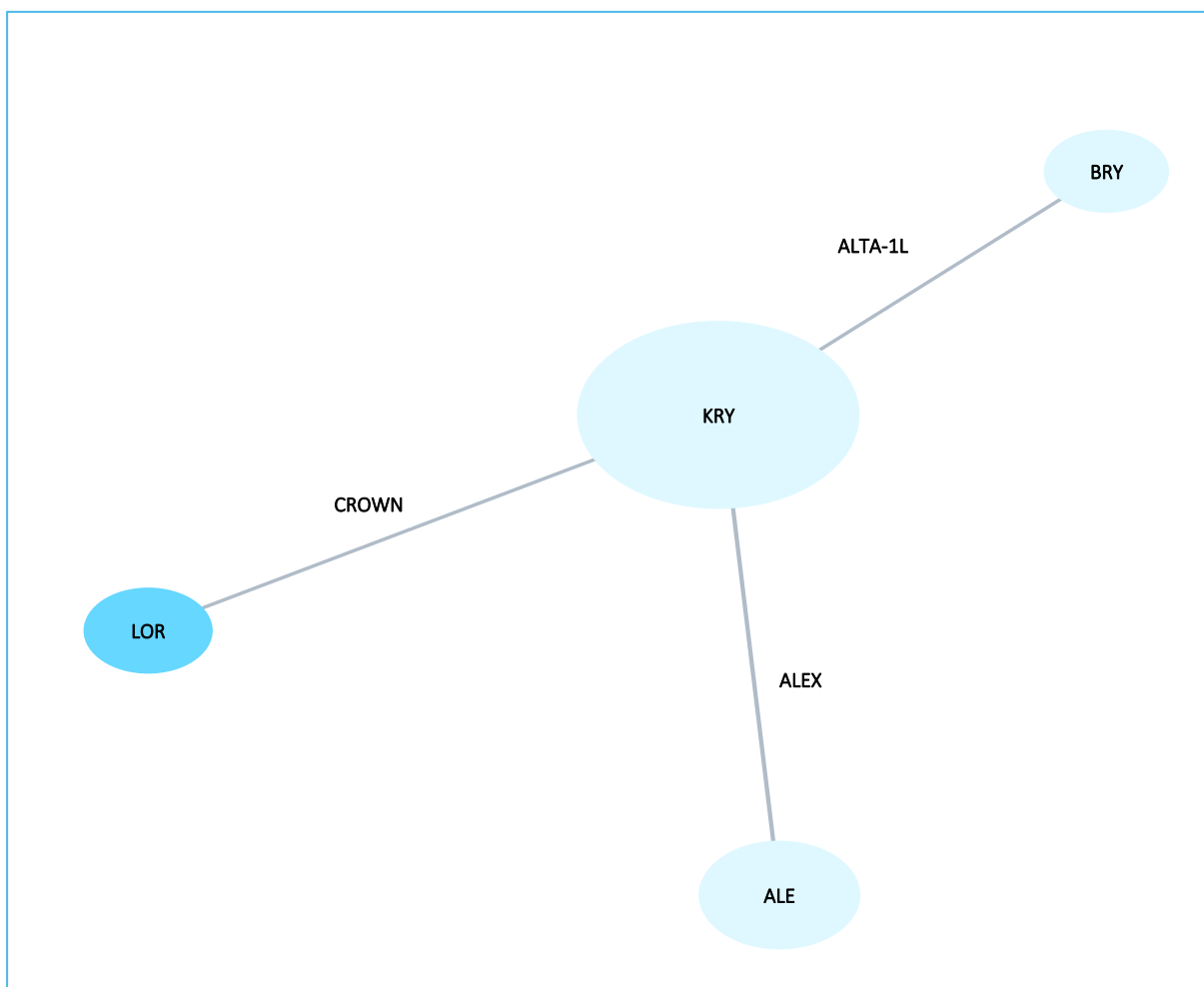
Tabela 62. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; PFS – analiza wrażliwości nr 2.

<b>LOR</b>			
0,52 (0,33; 0,81)	<b>ALE</b>		
0,44 (0,27; 0,72)	0,85 (0,57; 1,28)	<b>BRY</b>	
0,19 (0,13; 0,27)	0,37 (0,28; 0,48)	0,43 (0,31; 0,59)	<b>KRY</b>
<b>SUCRA</b>			
99,9%	59,3%	40,8%	0,0%

#### 6.4.1.4 PFS – podgrupa z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN

W ramach oceny PFS przeprowadzono również obliczenia w podgrupie pacjentów z wyjściowo obecnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (niezależnie od mierzalności tych przerzutów). Dostępność danych w poszczególnych badaniach pozwalała na porównanie lorlatynibu jedynie z częścią zakładanych komparatorów: kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem. Sieć zależności, którą tworzyły uwzględnione w tym wariancie oceny badania przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 32. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN.



W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe dane raportowane w poszczególnych badaniach, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego. Wykorzystano dane z najdłuższego okresu obserwacji dostępnego dla danego badania i okresy te były zbliżone w poszczególnych badaniach.

Tabela 63. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	36,7 vs 29,3	<b>0,21 (0,10; 0,44)</b>	<i>Solomon 2022</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	37,8 vs 23,0	<b>0,37 (0,23; 0,58)</b>	<i>Mok 2020</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	137 vs 138	40,4 vs 15,2	<b>0,25 (0,14; 0,46)</b>	<i>Camidge 2021</i>

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla PFS w podgrupie chorych z wyjściowo obecnymi przerzutami w OUN. Model efektów stałych został wybrany jako lepiej dopasowujący

analizowane dane – przy zbliżonej wartości parametru DIC obu rozpatrywanych modeli (6,008 vs 5,991), w modelu efektów stałych obserwowano bardziej spójne przedziały wiarygodności, oraz spójne wyniki z rzeczywistym efektem odnotowanym w badaniu *CROWN*.

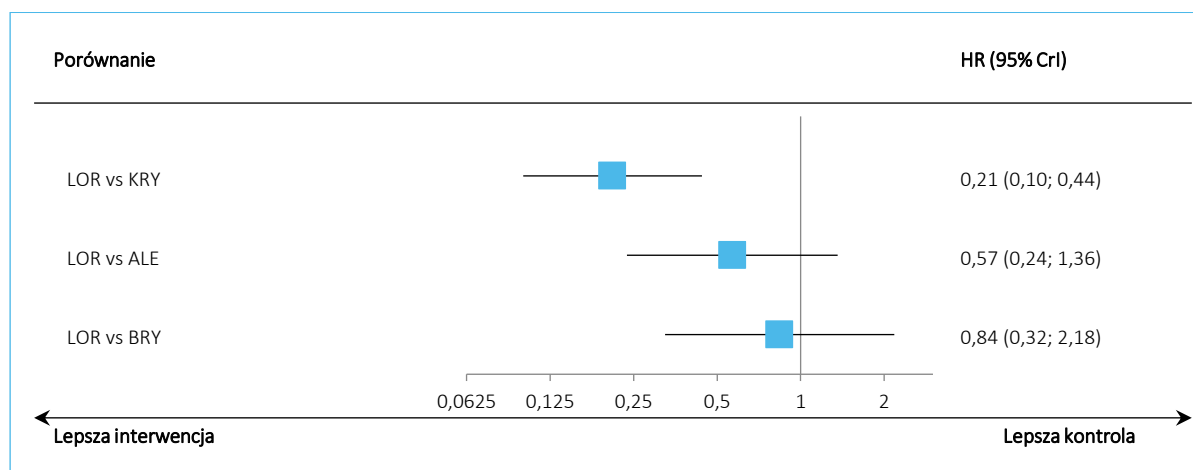
Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego; PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,008	<u>Model random</u> DIC = 5,991
LOR vs KRY	<b>0,21 (0,10; 0,44)</b>	0,21 (0,03; 1,67)
LOR vs ALE	0,57 (0,24; 1,36)	0,57 (0,03; 10,08)
LOR vs BRY	0,84 (0,32; 2,18)	0,84 (0,05; 15,26)

W ocenie PFS w podgrupie pacjentów, u których wyjściowo stwierdzano obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, lorlatynib spójnie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem, ale efekt był istotny statycznie jedynie dla porównania z kryzotynibem: HR = 0,21 (95% CrI: 0,10; 0,44).

Uzyskane wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego; PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 65. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN.

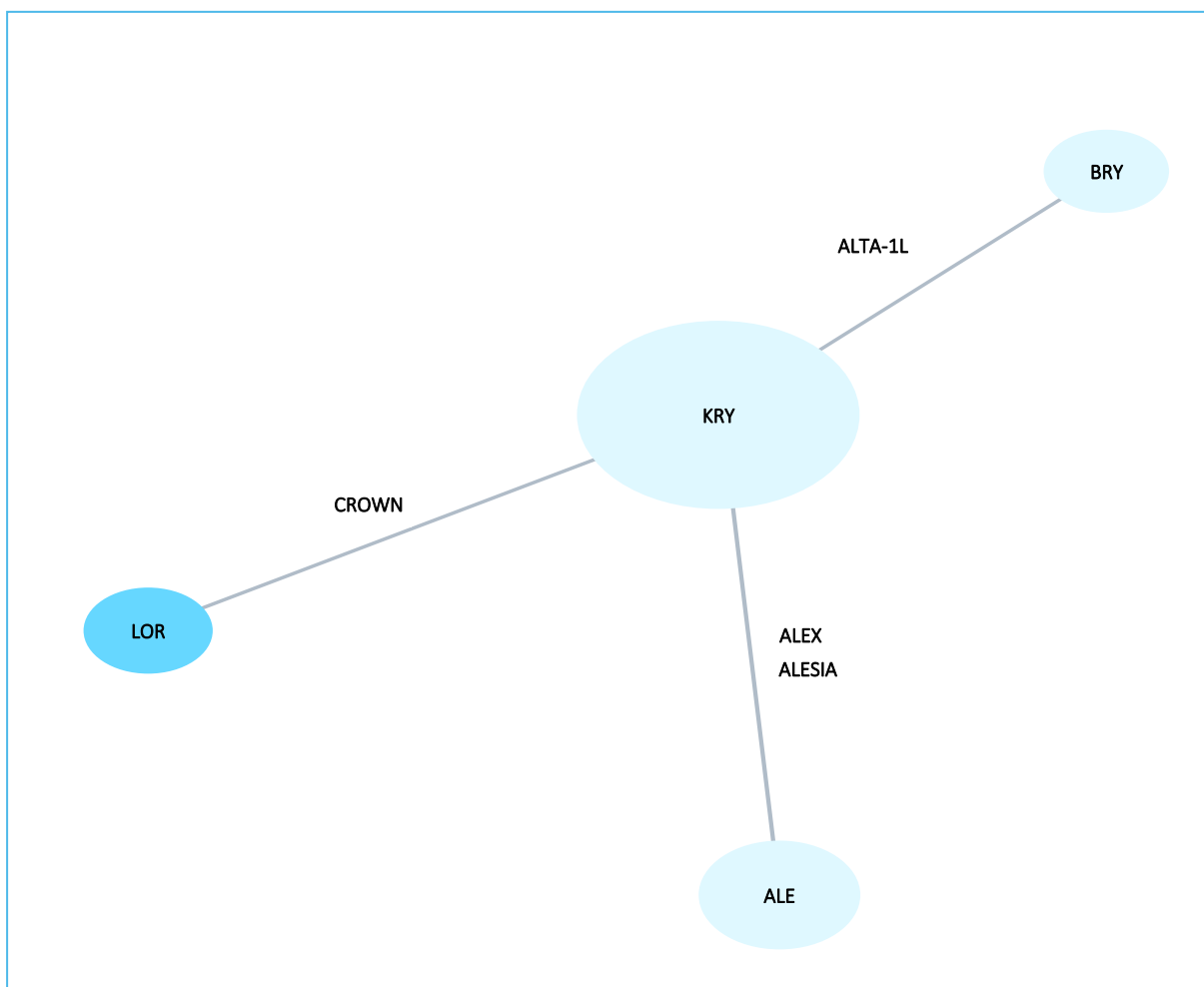
<b>LOR</b>			
0,84 (0,32; 2,18)	<b>BRY</b>		
0,57 (0,24; 1,36)	0,68 (0,32; 1,43)	<b>ALE</b>	
<b>0,21 (0,10; 0,44)</b>	<b>0,25 (0,14; 0,45)</b>	<b>0,37 (0,23; 0,59)</b>	<b>KRY</b>
<b>SUCRA</b>			
84,6%	73,5%	41,9%	0,0%

## 6.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

### 6.4.2.1 OS – wariant podstawowy oceny

Z uwagi na fakt, że w ocenianych badaniach w większości przypadków oceny przeżycia całkowitego nie zostały zakończone, w wariantcie podstawowym analizy zdecydowano się na zestawienie danych z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Dane dla oceny przeżycia całkowitego nie były dostępne dla próby *ASCEND-8* oceniającej cerytynib, w związku z czym nie udało się porównać lorlatynibu z tym komparatorem i porównanie pośrednie ograniczało się do porównania lorlatynibu z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem. W badaniu *CROWN* oraz większości pozostałych badań nie dopuszczono zmiany terapii (*cross-over*) w momencie progresji choroby – taką możliwość mieli pacjenci badania *ALTA-1L*, co potencjalnie mogło zaburzyć dalszą ocenę OS. Ponieważ jednak analiza bez korekty na ten efekt była podstawowym, zaplanowanym w protokole wynikiem, uwzględniono go w wariantcie podstawowym NMA. Wpływ efektu *cross-over* przetestowano natomiast w drugim i trzecim wariantcie prowadzonej analizy wrażliwości. Sieć zależności, jaką utworzyły badania uwzględnione w ocenie przeżycia całkowitego w wariantcie podstawowym przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 34. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OS – wariant podstawowy analizy.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 66. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS – wariant podstawowy analizy.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	18,3 vs 14,8	0,72 (0,41; 1,25)	<i>Shaw 2020</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	48,2 vs 23,3	<b>0,67 (0,46; 0,98)</b>	<i>Peters 2020</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	125 vs 62	16,2 vs 15,0	<b>0,28 (0,12; 0,68)</b>	<i>Zhou 2019</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	137 vs 138	40,4 vs 15,2	0,81 (0,53; 1,22)	<i>Camidge 2021</i>

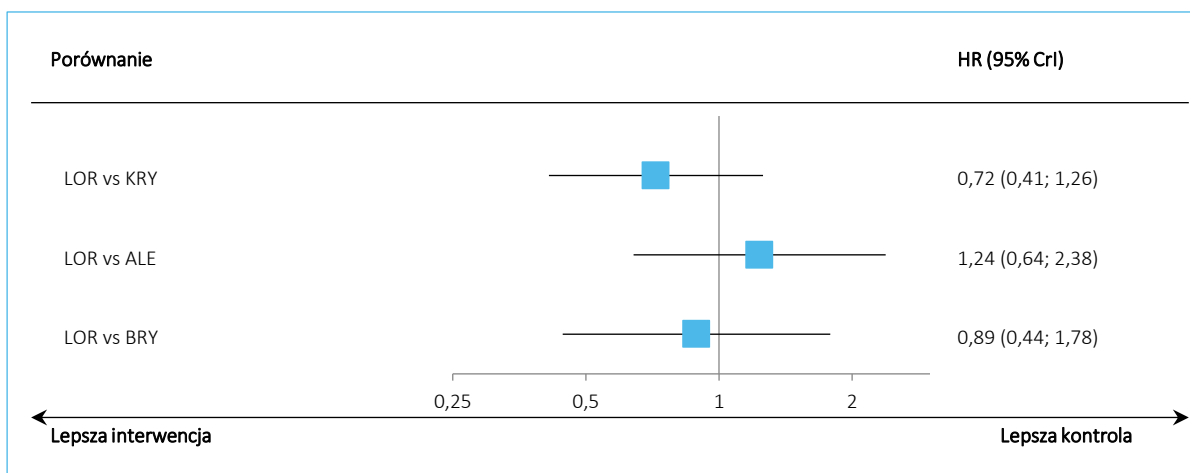
Wyniki porównania pośredniego OS podsumowano w tabeli poniżej. Model efektów stałych lepiej dopasowywał analizowane dane – wskaźnik DIC był nieco wyższy niż w przypadku modelu efektów losowych, ale przedziały wiarygodności były bardziej spójne, a wynik dla porównania z kryzotynibem był bardziej zbliżony do tego raportowanego bezpośrednio w badaniu *CROWN*.

Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego; OS – wariant podstawowy analizy.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 9,268	<u>Model random</u> DIC = 8,170
LOR vs KRY	0,72 (0,41; 1,26)	0,72 (0,14; 3,70)
LOR vs ALE	1,24 (0,64; 2,38)	1,50 (0,21; 11,99)
LOR vs BRY	0,89 (0,44; 1,78)	0,89 (0,09; 8,80)

Nie stwierdzono znamienych różnic między porównywanymi interwencjami w ocenie przeżycia całkowitego. Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 35. Wyniki porównania pośredniego; OS – wariant podstawowy analizy.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.



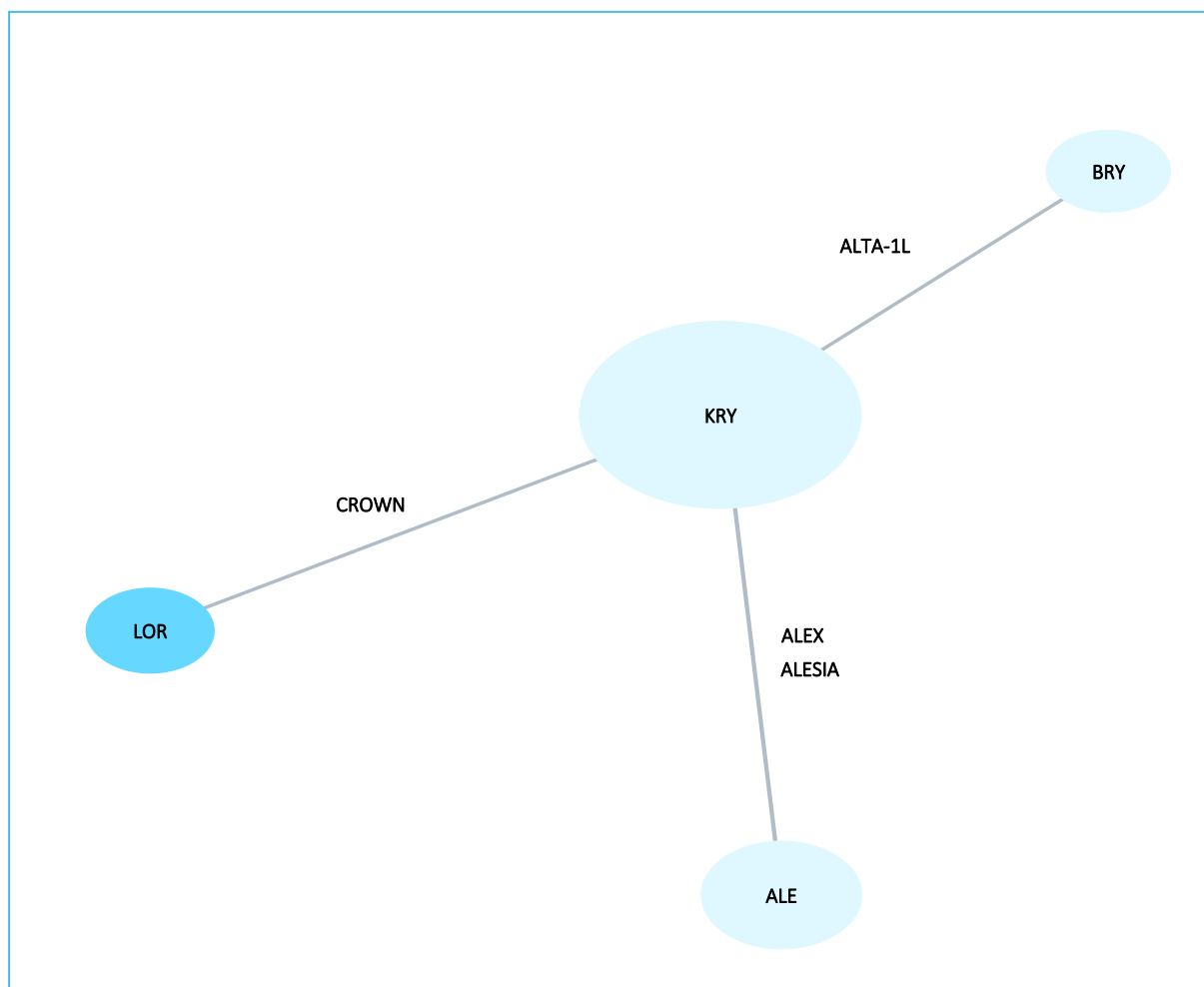
Tabela 68. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; OS – wariant podstawowy analizy.

<b>ALE</b>			
0,81 (0,42; 1,56)	<b>LOR</b>		
0,72 (0,42; 1,24)	0,89 (0,44; 1,78)	<b>BRY</b>	
<b>0,58 (0,41; 0,82)</b>	0,72 (0,41; 1,26)	0,81 (0,53; 1,23)	<b>KRY</b>
<b>SUCRA</b>			
87,2%	59,0%	44,3%	9,5%

#### 6.4.2.2 OS – analiza wrażliwości 1

W analizie wrażliwości 1 dla przeżycia całkowitego założono ocenę w podobnych okresach obserwacji. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w tej ocenie miała postać analogiczną do tej obserwowanej w wariancie podstawowym i została przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 36. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 1.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe, wykorzystane w opisywanym wariancie oceny OS. W obliczeniach uwzględniono dane z jak najbardziej zbliżonych okresów obserwacji. W przypadku badania *ALTA-1L*, podobnie jak w wariancie podstawowym, wykorzystano dane skorygowane względem chorych przechodzących na brygatynib po progresji choroby na kryzotynibie. W przypadku opisywanego wariantu, większość prezentowanych wyników nie osiągnęła progu istotności statycznej – jedynie wynik badania *ALESIA* wskazywał na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu alektynibu względem kryzotynibu.

Tabela 69. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 1.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	18,3 vs 14,8	0,72 (0,41; 1,25)	<i>Shaw 2020</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	17,6 vs 18,6	0,76 (0,48; 1,20)	<i>Peters 2017</i>

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
ALESIA	ALE vs KRY	125 vs 62	16,2 vs 15,0	<b>0,28 (0,12; 0,68)</b>	Zhou 2019
ALTA-1L	BRY vs KRY	137 vs 138	24,9 vs 15,2	0,70 (0,39; 1,26)	Camidge 2020

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej. Podobnie jak w wariancie podstawowym analizy, model efektów stałych uznano za lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na większą spójność obserwowanych przedziałów wiarygodności.

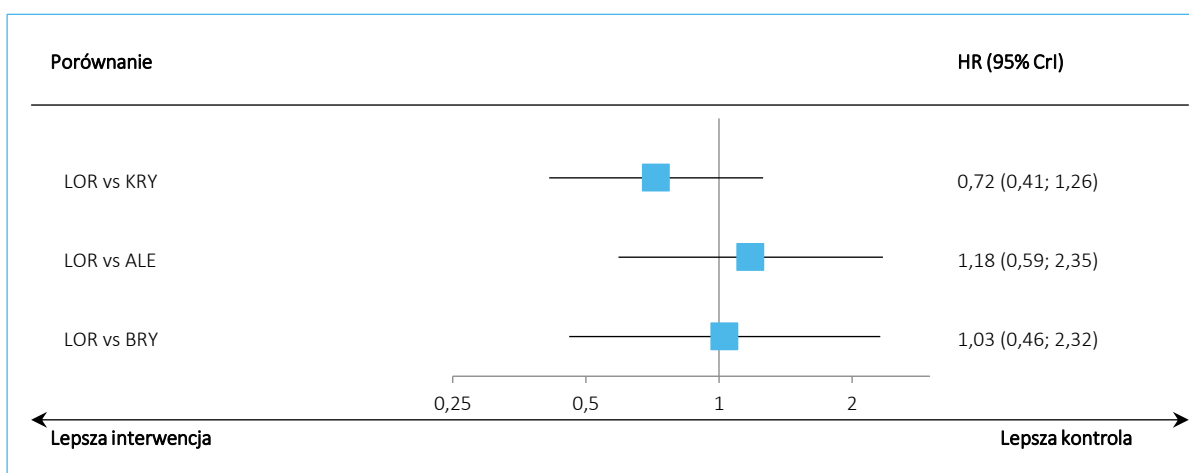
Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 1.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 9,983	Model random DIC = 8,282
LOR vs KRY	0,72 (0,41; 1,26)	0,72 (0,13; 3,88)
LOR vs ALE	1,18 (0,59; 2,35)	1,43 (0,19; 12,09)
LOR vs BRY	1,03 (0,46; 2,32)	1,03 (0,09; 11,25)

Wyniki porównania pośredniego w przeprowadzonej analizie wrażliwości prowadziły do analogicznych wniosków, co wyniki uzyskane w wariancie podstawowym – przeżycie całkowite nie różniło się istotnie wśród pacjentów leczonych lorlatynibem oraz pozostałymi ocenianymi komparatorami.

Wyniki obliczeń podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 37. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 1.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały

najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

Tabela 71. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; OS – analiza wrażliwości 1.

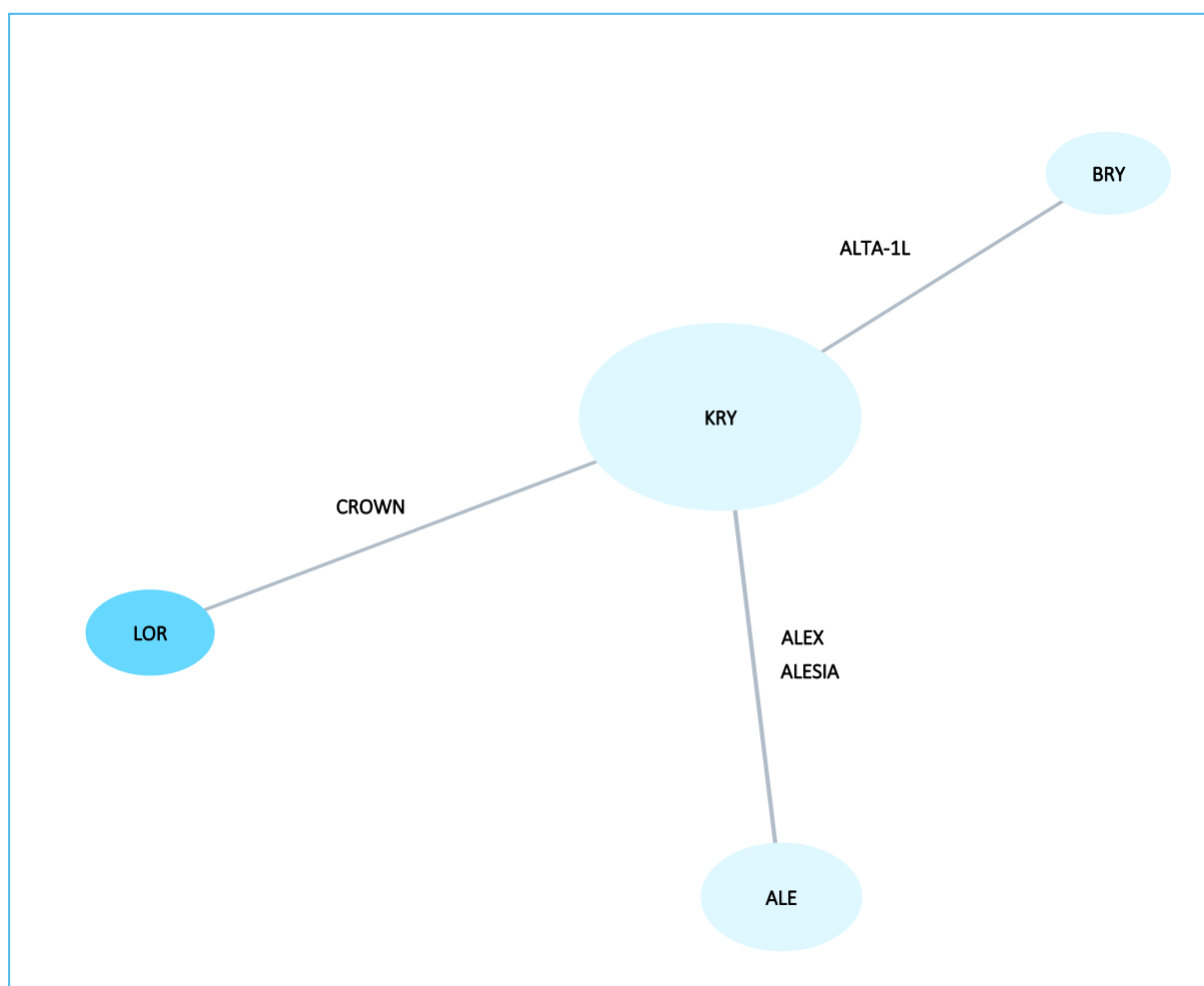
<b>ALE</b>			
0,87 (0,43; 1,78)	<b>BRY</b>		
0,85 (0,43; 1,69)	0,97 (0,43; 2,18)	<b>LOR</b>	
<b>0,61 (0,41; 0,92)</b>	0,70 (0,39; 1,26)	0,72 (0,41; 1,26)	<b>KRY</b>
<b>SUCRA</b>			
77,2%	58,9%	55,6%	8,3%

#### 6.4.2.1 OS – analiza wrażliwości 2

W drugim wariantcie analizy wrażliwości wykorzystano te same dane co w wariantcie podstawowym, ale dla badania *ALTA-1L* wykorzystano wynik skorygowany względem możliwego przechodzenia pacjentów z kryzotynibu na brygatynib w momencie progresji choroby. W tym wariantcie analizy przyjęto wynik skorygowany metodą MSM (ang. *marginal structural model*), natomiast wpływ przyjęcia wyniku skorygowanego alternatywną metodą (IPCW, ang. *inverse probability of censoring weight*) przetestowano w ramach trzeciej analizy wrażliwości.

Struktura analizowanej sieci nie uległa zmianie w porównaniu z wariantem podstawowym analizy – przedstawiono ją na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 38. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 2.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem, dane z badań *CROWN* oraz *ALESIA* pochodziły ze zbliżonych okresów obserwacji, natomiast dane raportowane w próbach *ALEX* oraz *ALTA-1L* pochodziły z okresów około dwukrotnie dłuższych. Poza próbą *CROWN*, obserwowane efekty były istotne statystycznie.

Tabela 72. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 2.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	18,3 vs 14,8	0,72 (0,41; 1,25)	<i>Shaw2020</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	48,2 vs 23,3	<b>0,67 (0,46; 0,98)</b>	<i>Peters 2020</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	125 vs 62	16,2 vs 15,0	<b>0,28 (0,12; 0,68)</b>	<i>Zhou 2019</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	137 vs 138	40,4 vs 15,2	<b>0,54 (0,31; 0,92)</b>	<i>Camidge 2021</i>

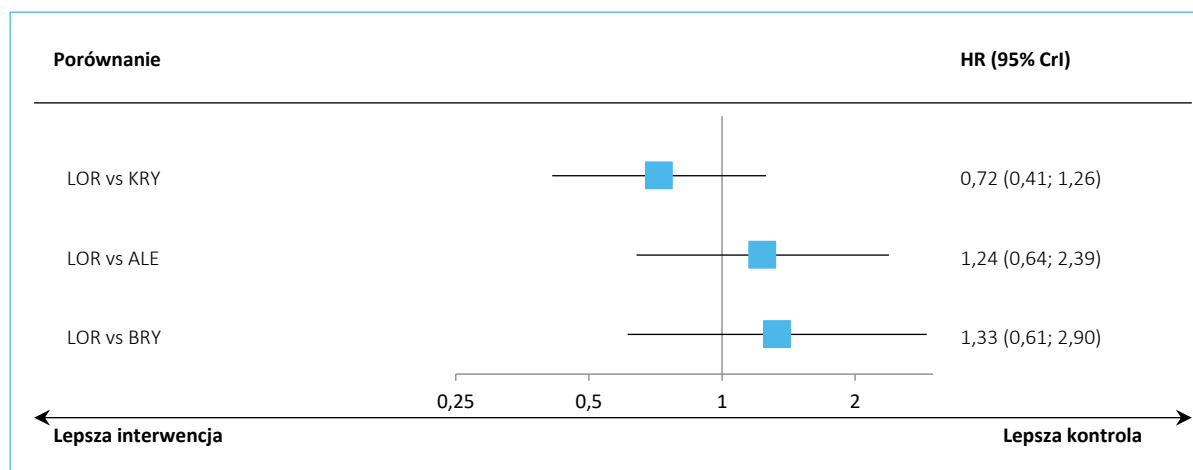
W tabeli poniżej zamieszczono uzyskane wyniki porównania pośredniego – jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model efektów stałych z uwagi na bardziej spójne przedziały wiarygodności, ale w żadnym z rozpatrywanych modeli nie obserwowano istotnych statystycznie wyników.

Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 2.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 9,255	Model random DIC = 8,168
LOR vs KRY	0,72 (0,41; 1,26)	0,72 (0,14; 3,70)
LOR vs ALE	1,24 (0,64; 2,39)	1,51 (0,21; 12,05)
LOR vs BRY	1,33 (0,61; 2,90)	1,33 (0,13; 13,52)

Nie stwierdzono znamienych różnic między porównywanymi interwencjami w ocenie przeżycia całkowitego. Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 39. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 2.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

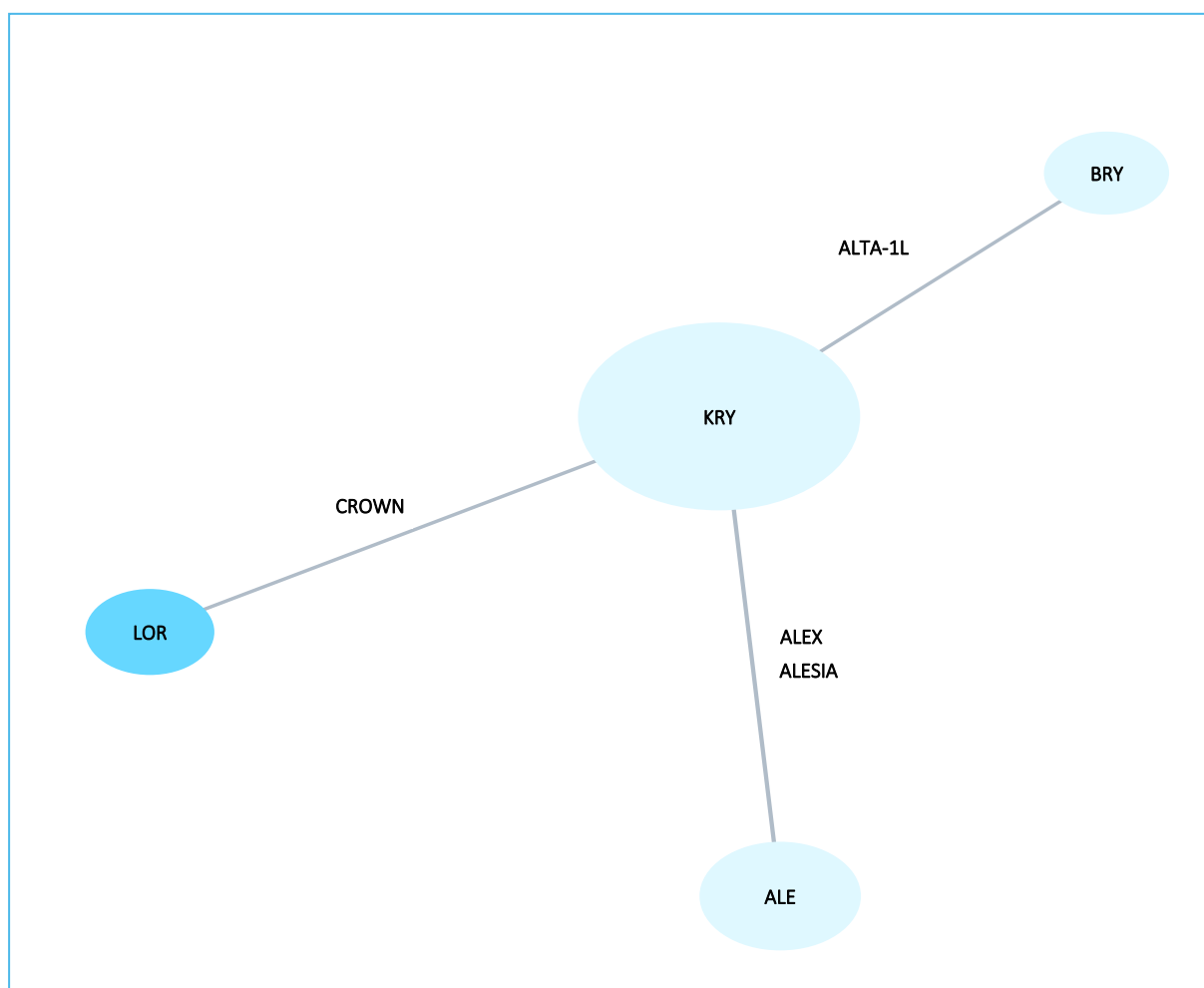
Tabela 74. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; OS – analiza wrażliwości 2.

<b>BRY</b>			
0,93 (0,49; 1,76)	<b>ALE</b>		
0,75 (0,34; 1,63)	0,81 (0,42; 1,56)	<b>LOR</b>	
<b>0,54 (0,31; 0,93)</b>	<b>0,58 (0,41; 0,82)</b>	0,72 (0,41; 1,26)	<b>KRY</b>
<b>SUCRA</b>			
78,2%	71,5%	45,7%	4,6%

### 6.4.2.2 OS – analiza wrażliwości 3

W analizie wrażliwości nr 3 testowano, jak uwzględnienie alternatywnej metody korekty wyniku OS z uwagi na *cross-over* w badaniu *ALTA-1L* wpłynie na porównanie lorlatynibu z pozostałymi komparatorami. W obliczeniach wykorzystano więc takie same dane jak w wariancie podstawowym i analizie wrażliwości nr 2, z wyjątkiem danych z badania *ALTA-1L*, gdzie wykorzystano HR skorygowany metodą IPCW (ang. *inverse probability of censoring weight*). Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w tej ocenie miała postać analogiczną do tej obserwowanej w wariancie podstawowym i została przedstawiona na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 40. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 3.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe, wykorzystane w opisywanym wariancie oceny OS.

Tabela 75. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 3.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	18,3 vs 14,8	0,72 (0,41; 1,25)	<i>Shaw2020</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	48,2 vs 23,3	<b>0,67 (0,46; 0,98)</b>	<i>Peters 2020</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	125 vs 62	16,2 vs 15,0	<b>0,28 (0,12; 0,68)</b>	<i>Zhou 2019</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	137 vs 138	40,4 vs 15,2	<b>0,50 (0,28; 0,87)</b>	<i>Camidge 2021</i>

Wyniki uzyskane w ramach analizy wrażliwości 3 dla oceny OS podsumowano w tabeli poniżej. Jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model efektów stałych z uwagi na bardziej spójne przedziały wiarygodności, ale w żadnym z rozpatrywanych modeli nie obserwowano istotnych statystycznie wyników.



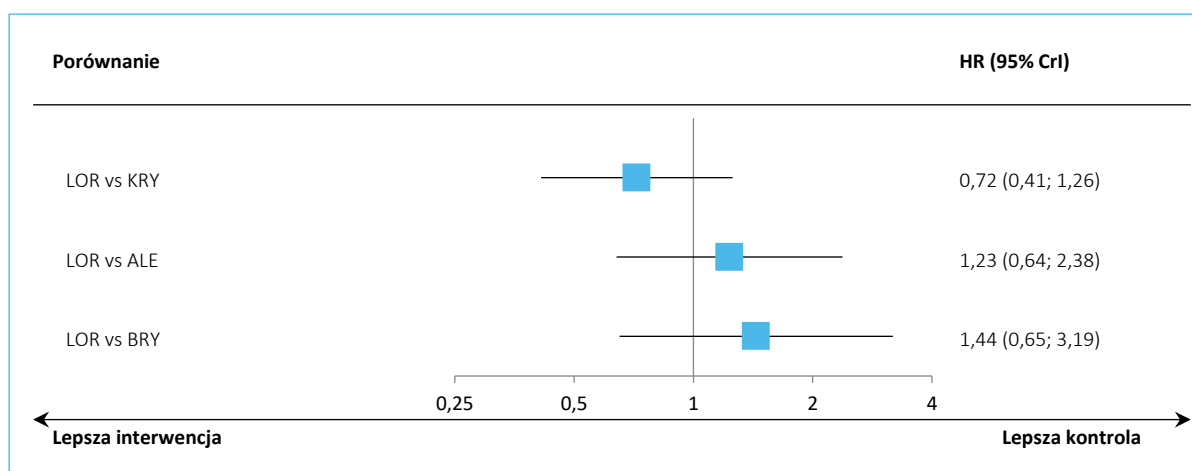
Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 3.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 9,259	<u>Model random</u> DIC = 8,155
LOR vs KRY	0,72 (0,41; 1,26)	0,72 (0,14; 3,71)
LOR vs ALE	1,23 (0,64; 2,38)	1,51 (0,21; 12,06)
LOR vs BRY	1,44 (0,65; 3,19)	1,44 (0,14; 14,68)

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzały obserwacje wariantu podstawowego – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w przeżyciu całkowitym chorych.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego w wariancie analizy wrażliwości 3 oceny OS podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 41. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 3.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

Tabela 77. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; OS – analiza wrażliwości 3.

<b>BRY</b>			
0,86 (0,44; 1,67)	<b>ALE</b>		
0,69 (0,31; 1,54)	0,81 (0,42; 1,56)	<b>LOR</b>	
<b>0,50 (0,28; 0,88)</b>	<b>0,58 (0,41; 0,82)</b>	0,72 (0,41; 1,26)	<b>KRY</b>
<b>SUCRA</b>			
82,7%	68,7%	44,2%	4,4%

### 6.4.3 Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IC PFS)

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

Wykres 42. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim IC PFS.



Tabela 78. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim IC PFS.



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego; IC PFS.

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

Wykres 43. Wyniki porównania pośredniego; IC PFS.



Tabela 80. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; IC PFS.

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

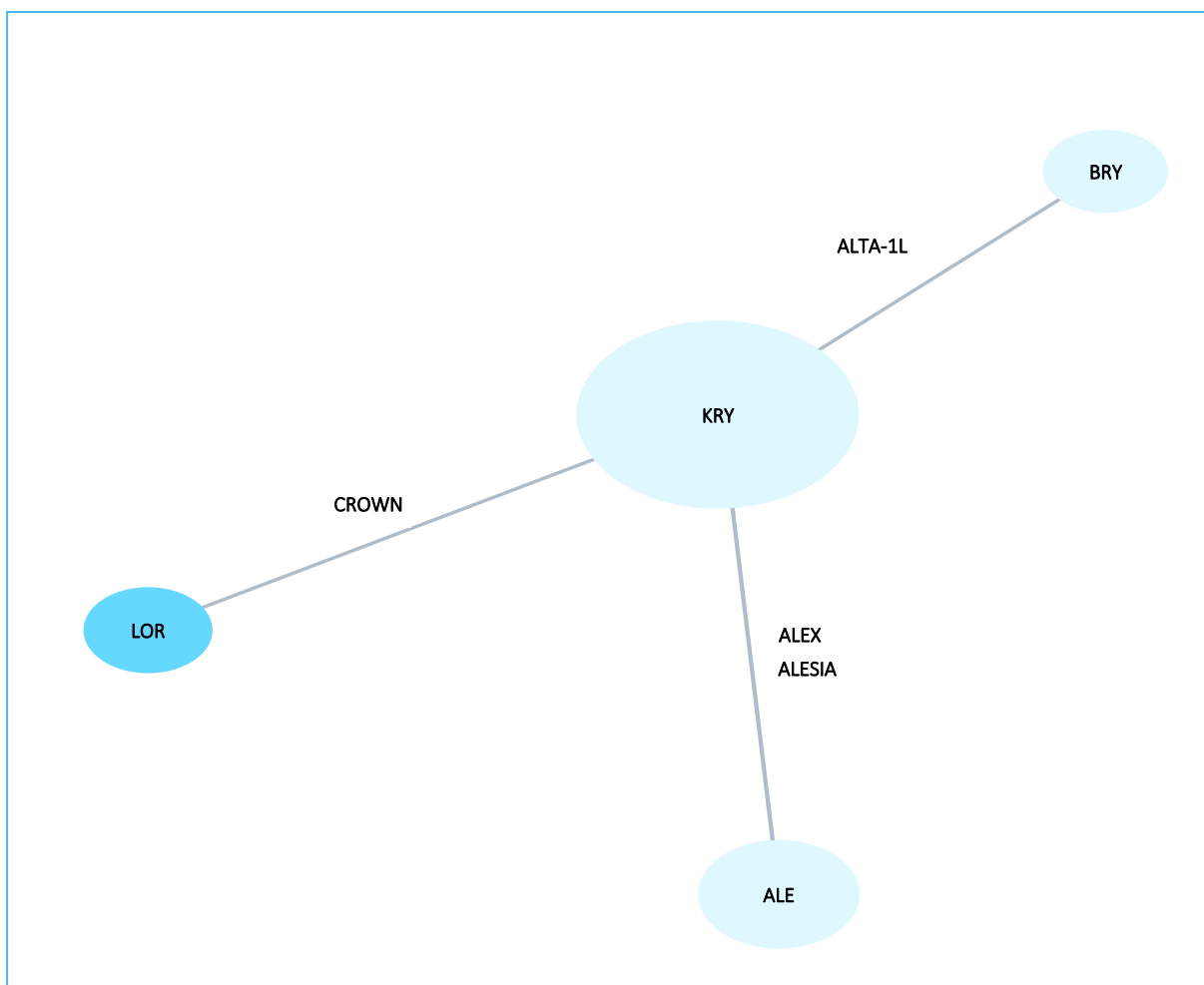
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

#### 6.4.4 Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP CR)

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, którą tworzyły badania uwzględnione w ocenie czasu do wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej, będącej pierwszym zdarzeniem progresji. Z uwagi na brak danych odnośnie tego punktu końcowego w badaniu *ASCEND-8*, porównanie lorlatynibu z certynibem nie było możliwe (w związku z czym z sieci usunięto również badania porównujące kryzotynib z chemioterapią).

Wykres 44. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim IC TTP CR.



Dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej. W analizowanych badaniach dane odnośnie ocenianego punktu końcowego prezentowano tylko w jednym z ocenianych okresów obserwacji i był on zbliżony w poszczególnych badaniach, z wyjątkiem próby *ALTA-1L*, gdzie okres obserwacji dla ocenianego punktu końcowego był wyraźnie krótszy (9-11 miesięcy vs około 15-19 miesięcy).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 81. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim IC TTP CR.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	18,3 vs 14,8	<b>0,06 (0,02; 0,18)</b>	<i>Shaw 2020</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	17,6 vs 18,6	<b>0,16 (0,10; 0,28)</b>	<i>Peters 2017</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	125 vs 62	16,2 vs 15,0	<b>0,14 (0,06; 0,30)</b>	<i>Zhou 2019</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	137 vs 138	11,0 vs 9,3	<b>0,30 (0,15; 0,60)</b>	<i>Camidge 2018</i>

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wskaźnik DIC dla modelu efektów stałych był niższy w porównaniu pod modelem efektów losowych (6,078 vs 7,316), dodatkowo przedziały wiarygodności w modelu efektów stałych były bardziej spójne, w związku z czym model ten został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

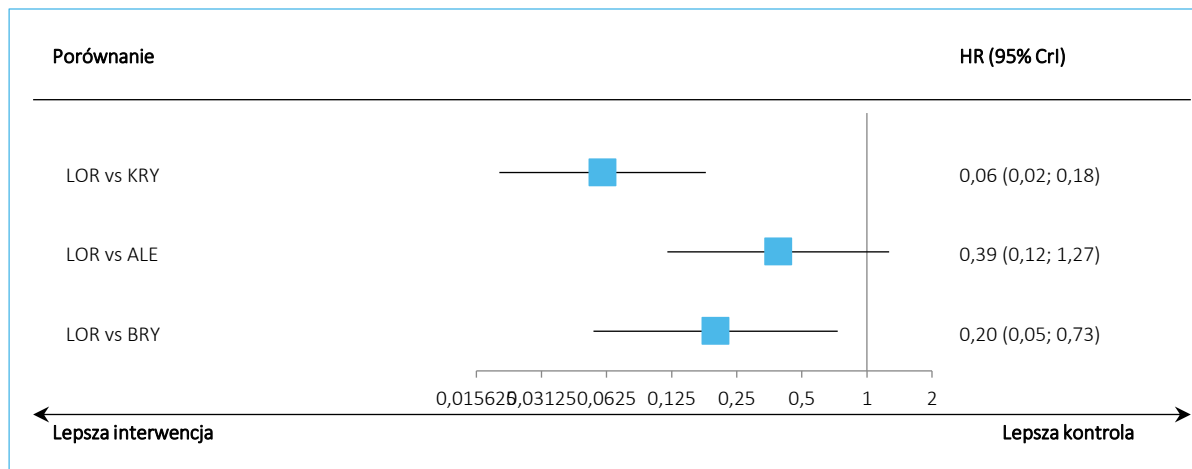
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego; IC TTP CR.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,078	Model random DIC = 7,316
LOR vs KRY	<b>0,06 (0,02; 0,18)</b>	<b>0,06 (0,00; 0,99)</b>
LOR vs ALE	0,39 (0,12; 1,27)	0,40 (0,01; 11,90)
LOR vs BRY	<b>0,20 (0,05; 0,73)</b>	0,20 (0,00; 9,92)

W porównaniu z kryzotynibem, lorlatynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia progresji: HR = 0,06 (95% CrI: 0,02; 0,18). Lorlatynib również w porównaniu do brygatynibu istotnie zmniejszał to ryzyko, HR = 0,20 (95% CrI: 0,05; 0,73), natomiast w porównaniu z alektynibem nie odnotowano istotnych różnic, choć wynik liczbowo wskazywał na korzystny efekt zastosowania lorlatynibu.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 45. Wyniki porównania pośredniego; IC TTP CR.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

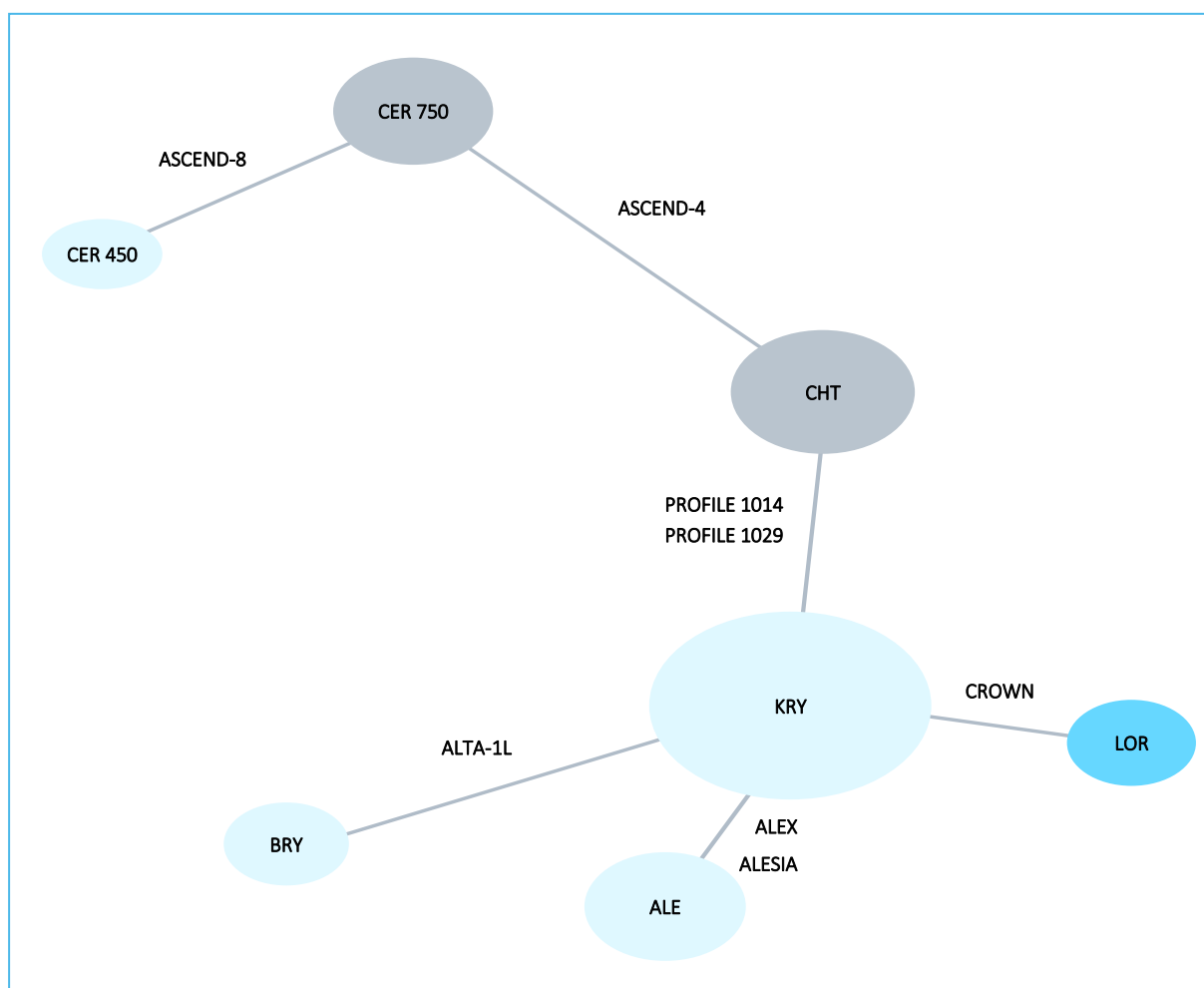
Tabela 83. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; IC TTP CR.

<b>LOR</b>			
0,39 (0,12; 1,27)	<b>ALE</b>		
<b>0,20 (0,05; 0,73)</b>	0,51 (0,23; 1,16)	<b>BRY</b>	
<b>0,06 (0,02; 0,18)</b>	<b>0,15 (0,10; 0,24)</b>	<b>0,30 (0,15; 0,60)</b>	<b>KRY</b>
<b>SUCRA</b>			
97,8%	66,8%	35,4%	0,0%

#### 6.4.5 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Informacje odnośnie obiektywnej odpowiedzi na leczenie odnaleziono we wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, co pozwoliło na porównanie lorlatynibu z każdym zakładanym komparatorem. Sieć zależności, jaką tworzyły analizowane badania przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 46. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ORR.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe (liczbę oraz odsetek pacjentów) wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego. Uwzględniono ocenę odpowiedzi na leczenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, w pierwszej kolejności przyjmując wyniki oceny niezależnej komisji – w praktyce, jedynie w badaniach *ALEX* oraz *ALESIA* wykorzystane dane pochodziły z oceny badaczy, w pozostałych badaniach uwzględniono ocenę niezależnej komisji.

Tabela 84. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji [miesiące]	n (%)	n (%)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	36,7 vs 29,3	115/149 (77,2%)	86/147 (58,5%)	<i>Solomon 2022</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	17,6 vs 18,6	126/152 (82,9%)	114/151 (75,5%)	<i>Peters 2017</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	16,2 vs 15,0	114/125 (91,2%)	48/62 (77,4%)	<i>Zhou 2019</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	40,4 vs 15,2	102/137 (74,5%)	86/138 (62,3%)	<i>Camidge 2021</i>



Badanie	Porównanie	Okres obserwacji [miesiące]	n (%)	n (%)	Źródło danych
PROFILE 1014	KRY vs CHT	17,4 vs 16,7	128/172 (74,4%)	77/171 (45,0%)	Solomon 2014
PROFILE 1029	KRY vs CHT	22,5 vs 21,6	91/104 (87,5%)	47/103 (45,6%)	Wu 2018
ASCEND-4	CER 750 vs CHT	19,7	137/189 (72,5%)	50/187 (26,7%)	Soria 2017
ASCEND-8	CER 450 vs CER 750	14,3	57/73 (78,1%)	56/74 (75,7%)	Cho 2019

W tabeli poniżej zebrano wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Model efektów stałych został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane – pomimo nieco wyższej wartości parametru DIC (33,873 vs 32,145), przedziały wiarygodności były bardziej spójne w tym modelu.

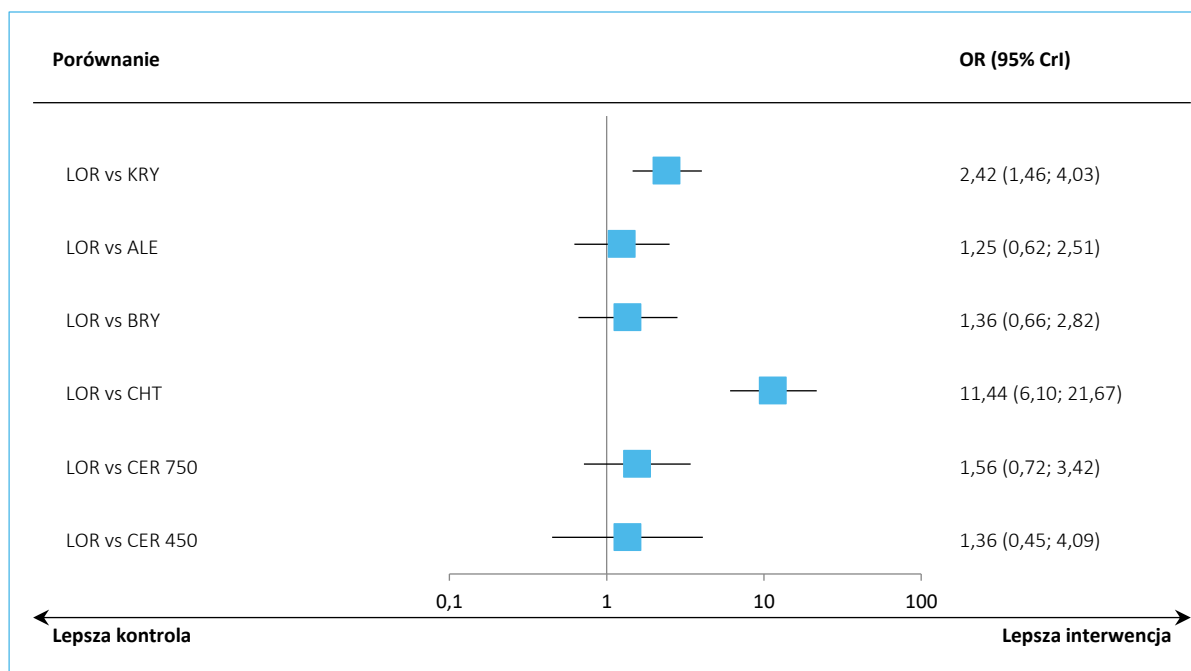
Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego; ORR.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 33,873	Model random DIC = 32,145
LOR vs KRY	<b>2,42 (1,46; 4,03)</b>	2,42 (0,30; 19,85)
LOR vs ALE	1,25 (0,62; 2,51)	1,15 (0,08; 14,95)
LOR vs BRY	1,36 (0,66; 2,82)	1,36 (0,07; 26,73)
LOR vs CHT	<b>11,44 (6,10; 21,67)</b>	<b>12,91 (1,02; 176,52)</b>
LOR vs CER 750	1,56 (0,72; 3,42)	1,77 (0,07; 51,44)
LOR vs CER 450	1,36 (0,45; 4,09)	1,54 (0,03; 83,42)

Lorlatynib istotnie zwiększał szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z kryzotynibem, OR = 2,42 (95% CrI: 1,46; 4,03) i chemioterapią. W porównaniu z pozostałymi komparatorami, obserwowano liczbowo zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ale obserwowany efekt nie był znamieny statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 47. Wyniki porównania pośredniego; ORR.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

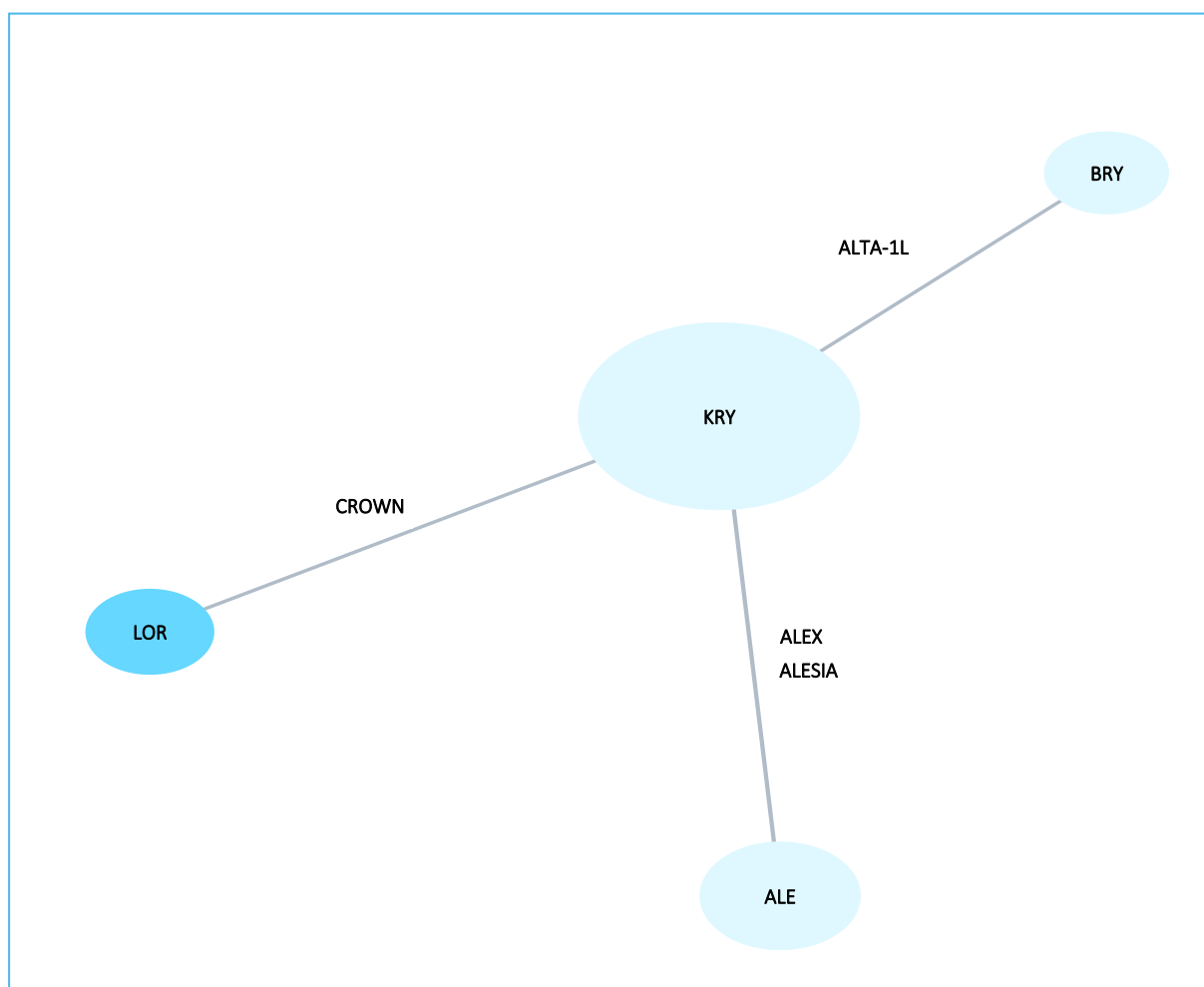
Tabela 86. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; ORR.

<b>LOR</b>						
1,25 (0,62; 2,51)	<b>ALE</b>					
1,36 (0,45; 4,09)	1,09 (0,37; 3,23)	<b>CER 450</b>				
1,36 (0,66; 2,82)	1,09 (0,54; 2,20)	1,00 (0,33; 3,05)	<b>BRY</b>			
1,56 (0,72; 3,42)	1,25 (0,58; 2,68)	1,15 (0,53; 2,51)	1,15 (0,52; 2,53)	<b>CER 750</b>		
<b>2,42</b> <b>(1,46; 4,03)</b>	<b>1,93</b> <b>(1,20; 3,12)</b>	1,78 (0,67; 4,75)	<b>1,77</b> <b>(1,06; 2,98)</b>	1,54 (0,85; 2,81)	<b>KRY</b>	
<b>11,44</b> <b>(6,10; 21,67)</b>	<b>9,14</b> <b>(4,99; 16,88)</b>	<b>8,41</b> <b>(3,42; 20,84)</b>	<b>8,38</b> <b>(4,43; 15,99)</b>	<b>7,31</b> <b>(4,66; 11,62)</b>	<b>4,73</b> <b>(3,25; 6,95)</b>	<b>CHT</b>
<b>SUCRA</b>						
85,2%	68,9%	62,4%	62,0%	51,1%	20,3%	0,0%

### 6.4.6 Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC ORR)

Obiektywną odpowiedź wewnątrzczaszkową raportowano w uwzględnionych badaniach z wyjątkiem prób oceniających certynib, w związku z czym możliwe było porównanie lorlatynibu z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem. Sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje oraz uwzględnione badania przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 48. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim IC ORR.



W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej –ocenę prowadzono w populacji pacjentów z wyjściowo obecnymi przerzutami do OUN (niezależnie od statusu ich mierzalności). Podobnie jak w ocenie ogólnej obiektywnej odpowiedzi, również dla tego punktu końcowego przyjęto dane

z najdłuższych okresów obserwacji, w pierwszej kolejności w ocenie niezależnych komisji – w praktyce dane w ocenie lokalnej badaczy zostały wykorzystane jedynie w badaniach ALEX oraz ALESIA.

Tabela 87. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim IC ORR.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji [miesiące]	n/N (%)	n/N (%)	Źródło danych
CROWN	LOR vs KRY	36,7 vs 29,3	24/37 (64,9%)	7/39 (17,9%)	Solomon 2022
ALEX	ALE vs KRY	17,6 vs 18,6	38/64 (59,4%)	15/58 (25,9%)	Peters 2017
ALESIA	ALE vs KRY	16,2 vs 15,0	32/44 (72,7%)	5/23 (21,7%)	Zhou 2019
ALTA-1L	BRY vs KRY	40,4 vs 15,2	31/47 (66,0%)	7/49 (14,3%)	Camidge 2021

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego. Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w modelu efektów stałych (15,513 vs 15,895) przyjęto, że model ten lepiej dopasowuje analizowane dane.

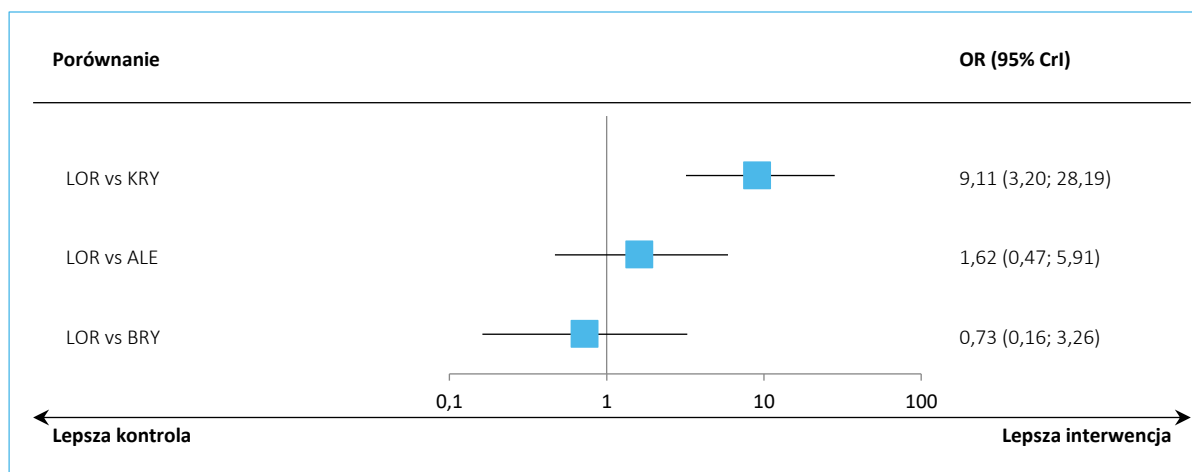
Tabela 88. Wyniki porównania pośredniego; IC ORR.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 15,513	Model random DIC = 15,895
LOR vs KRY	<b>9,11 (3,20; 28,19)</b>	9,06 (0,55; 148,02)
LOR vs ALE	1,62 (0,47; 5,91)	1,44 (0,05; 41,34)
LOR vs BRY	0,73 (0,16; 3,26)	0,72 (0,01; 37,10)

W porównaniu lorlatynibu z kryzotyribem odnotowano istotne zwiększenie szansy uzyskania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie: OR = 9,11 (95% CrI: 3,20; 28,19). W porównaniu z alektynibem obserwowano liczbowe zwiększenie takiej szansy, ale wyniki nie były istotne statystycznie – podobnie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lorlatynibem a brygatynibem, choć w tym przypadku efekt liczbowo wskazywał na zmniejszenie szansy odpowiedzi wewnątrzczaszkowej po stronie lorlatynibu.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 49. Wyniki porównania pośredniego; IC ORR.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

Tabela 89. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; IC ORR.

<b>BRY</b>								
1,38 (0,31; 6,17)	<b>LOR</b>							
2,23 (0,68; 7,76)	1,62 (0,47; 5,91)	<b>ALE</b>						
<b>12,55 (4,68; 36,73)</b>	<b>9,11 (3,20; 28,19)</b>	5,63 (2,97; 10,92)	<b>KRY</b>					
<b>SUCRA</b>								
85,6%	70,2%	44,2%	0,0%					

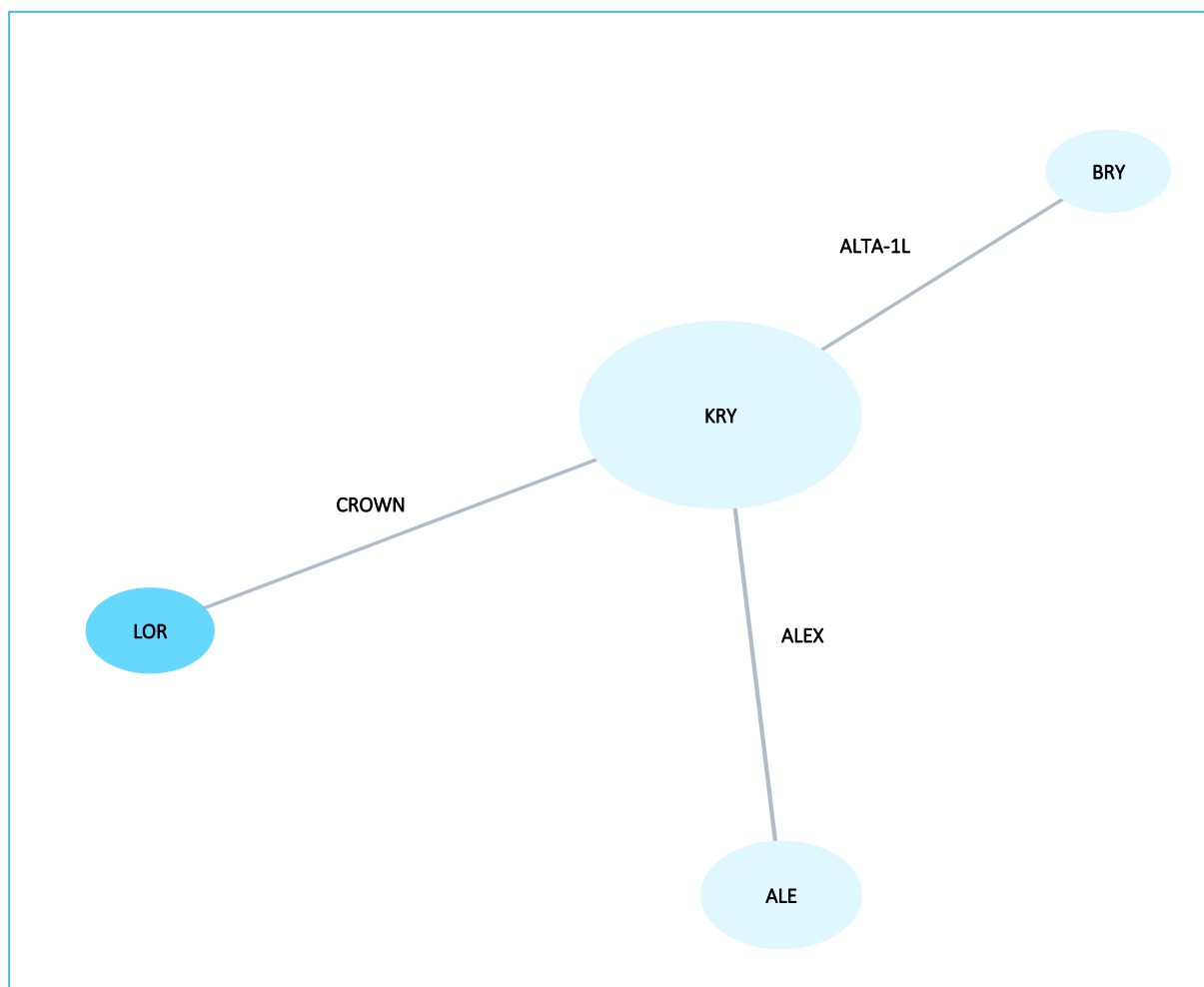
### 6.4.7 Czas do pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza EORTC QLQ-C30

Czas do pogorszenia ogólnego wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (TTD QoL) raportowano w trzech analizowanych badaniach: *CROWN*, *ALEX* oraz *ALTA-1L*, co pozwoliło na porównanie lorlatynibu z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem. Ocenianym efektem był hazard względny dla ryzyka pogorszenia jakości życia według ogólnego wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30. Sieć zależności, którą tworzyły badania analizowane w ramach oceny tego punktu końcowego podsumowano na wykresie poniżej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykres 50. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim TTD QoL.



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem, obserwowano podobne ryzyko pogorszenia jakości życia podczas stosowania lorlatynibu, alektynibu oraz brygatynibu w odniesieniu do kryzotyribu.

Tabela 90. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim TTD QoL.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	149 vs 147	18,3 vs 14,8	0,92 (0,65; 1,29)	<i>Mazieres 2021</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	152 vs 151	17,6 vs 18,6	0,72 (0,38; 1,39)	<i>Pérol 2019</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	137 vs 138	24,9 vs 15,2	0,70 (0,49; 1,00)	<i>Garcia Campelo 2021</i>

Wyniki obliczeń porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC (5,984 w modelu *fixed* oraz 5,988 w modelu *random*), jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model *fixed*.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

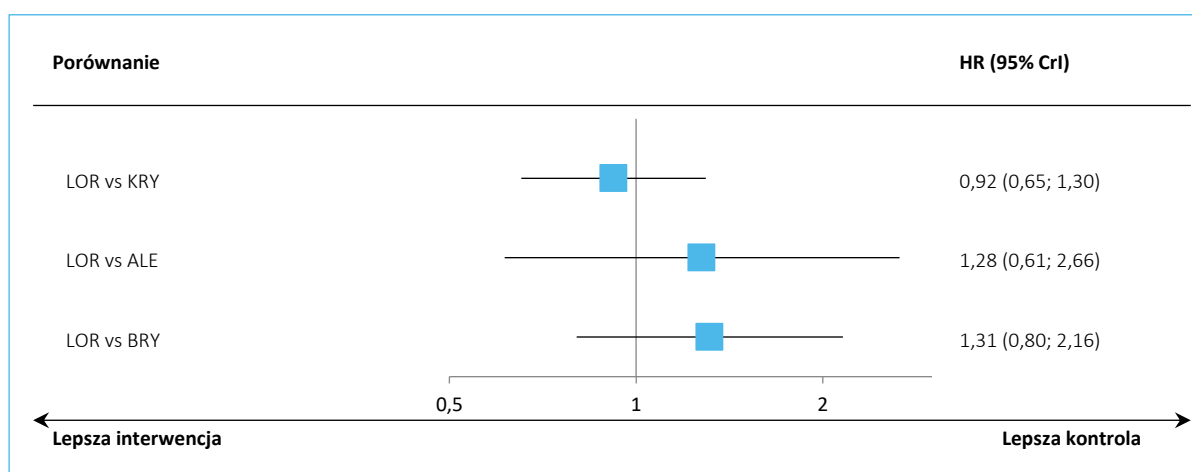
Tabela 91. Wyniki porównania pośredniego; TTD QoL.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,984	Model random DIC = 5,988
LOR vs KRY	0,92 (0,65; 1,30)	0,92 (0,53; 1,59)
LOR vs ALE	1,28 (0,61; 2,66)	1,28 (0,50; 3,25)
LOR vs BRY	1,31 (0,80; 2,16)	1,31 (0,60; 2,86)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim odnotowano podobny wpływ na jakość życia lorlatynibu, co pozostałych komparatorów – w żadnym z przeprowadzonych porównań różnice nie były znamienne statystycznie.

Uzyskane w modelu efektów stałych wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 51. Wyniki porównania pośredniego; TTD QoL.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencji opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

Tabela 92. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; TTD QoL.

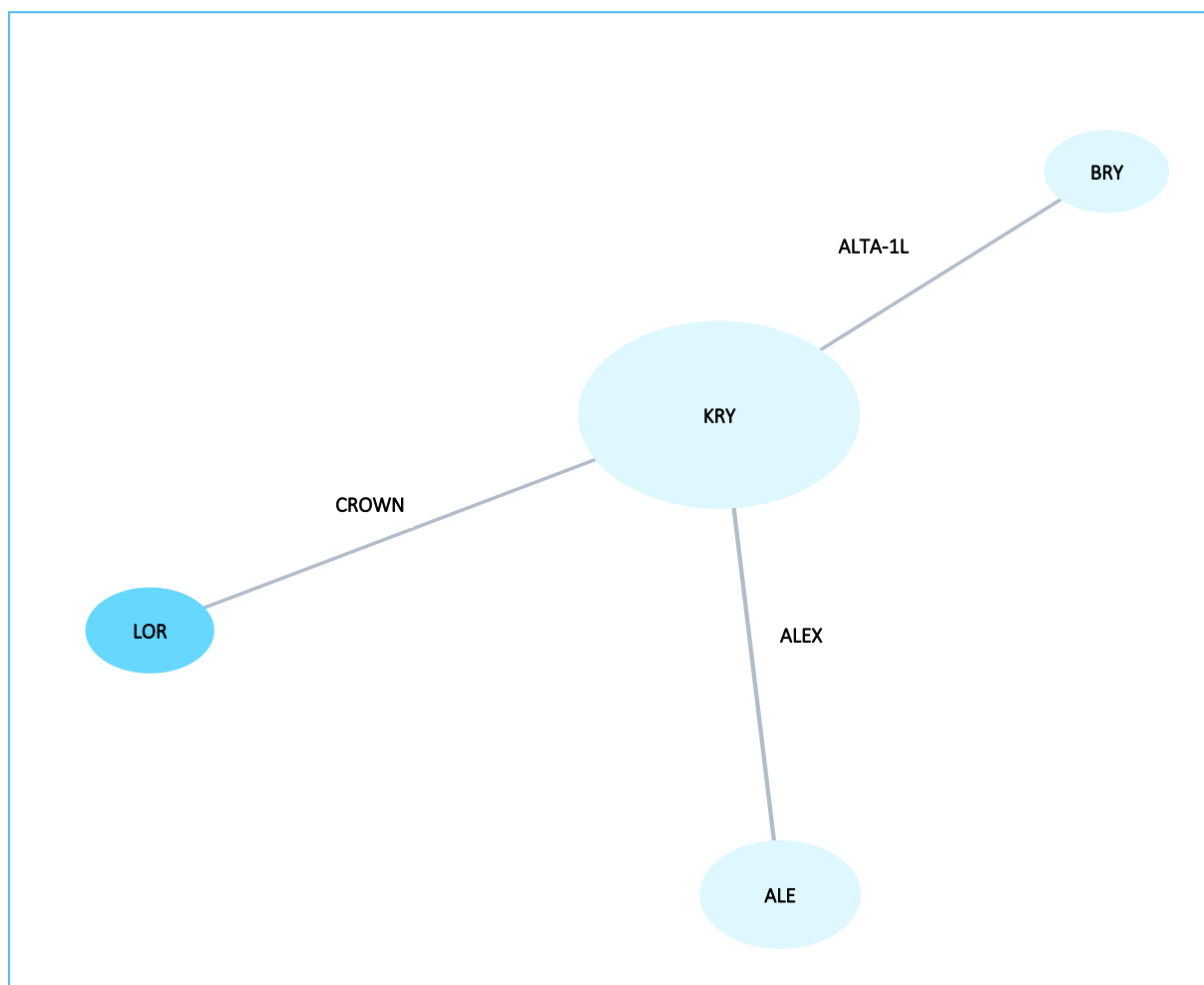
<b>BRY</b>			
0,97 (0,46; 2,03)	<b>ALE</b>		
0,76 (0,46; 1,25)	0,78 (0,38; 1,63)	<b>LOR</b>	
0,70 (0,49; 1,00)	0,72 (0,38; 1,38)	0,92 (0,65; 1,30)	<b>KRY</b>

SUCRA			
78,9%	68,4%	36,0%	16,8%

### 6.4.8 Czas do pogorszenia jakości życia według złożonego wskaźnika objawów modułu QLQ-LC13

Czas do pogorszenia wyniku oceny jakości życia według złożonego wskaźnika modułu EORTC QLQ-LC13, obejmującego pogorszenie objawów duszności, kaszlu oraz bólu w klatce piersiowej (TTD CS – *time to deterioration of composite score*) raportowano w trzech analizowanych badaniach: *CROWN*, *ALEX* oraz *ALTA-1L*, co pozwoliło na porównanie lorlatynibu z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem. Sieć zależności, którą tworzyły badania analizowane w ramach oceny tego punktu końcowego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 52. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim TTD CS.



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem, obserwowano podobne ryzyko pogorszenia jakości życia podczas stosowania lorlatynibu, alektynibu oraz brygatynibu w odniesieniu do kryzotynibu.

Tabela 93. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim TTD CS.

Badanie	Porównanie	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	HR (95% CI)	Źródło danych
CROWN	LOR vs KRY	149 vs 147	18,3 vs 14,8	1,09 (0,82; 1,44)	Mazieres 2021
ALEX	ALE vs KRY	152 vs 151	17,6 vs 18,6	1,10 (0,72; 1,68)	Pérol 2019
ALTA-1L	BRY vs KRY	137 vs 138	24,9 vs 15,2	0,81 (0,55; 1,21)	Garcia Campelo 2021

Wyniki obliczeń porównania pośredniego zestawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC (5,976 w modelu *fixed* oraz 5,958 w modelu *random*), jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model *fixed*.

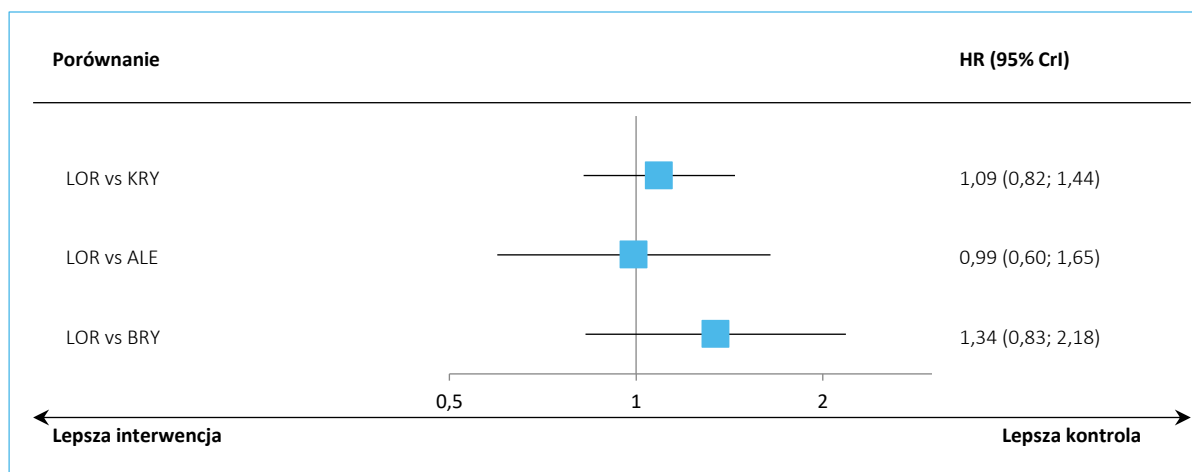
Tabela 94. Wyniki porównania pośredniego; TTD CS.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 5,976	Model random DIC = 5,958
LOR vs KRY	1,09 (0,82; 1,44)	1,09 (0,75; 1,58)
LOR vs ALE	0,99 (0,60; 1,65)	0,99 (0,54; 1,83)
LOR vs BRY	1,34 (0,83; 2,18)	1,35 (0,74; 2,43)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim odnotowano podobny wpływ na jakość życia lorlatynibu, co pozostałych komparatorów – w żadnym z przeprowadzonych porównań różnice nie były znamienne statystycznie.

Uzyskane w modelu efektów stałych wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 53. Wyniki porównania pośredniego; TTD CS.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

Tabela 95. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; TTD QoL.

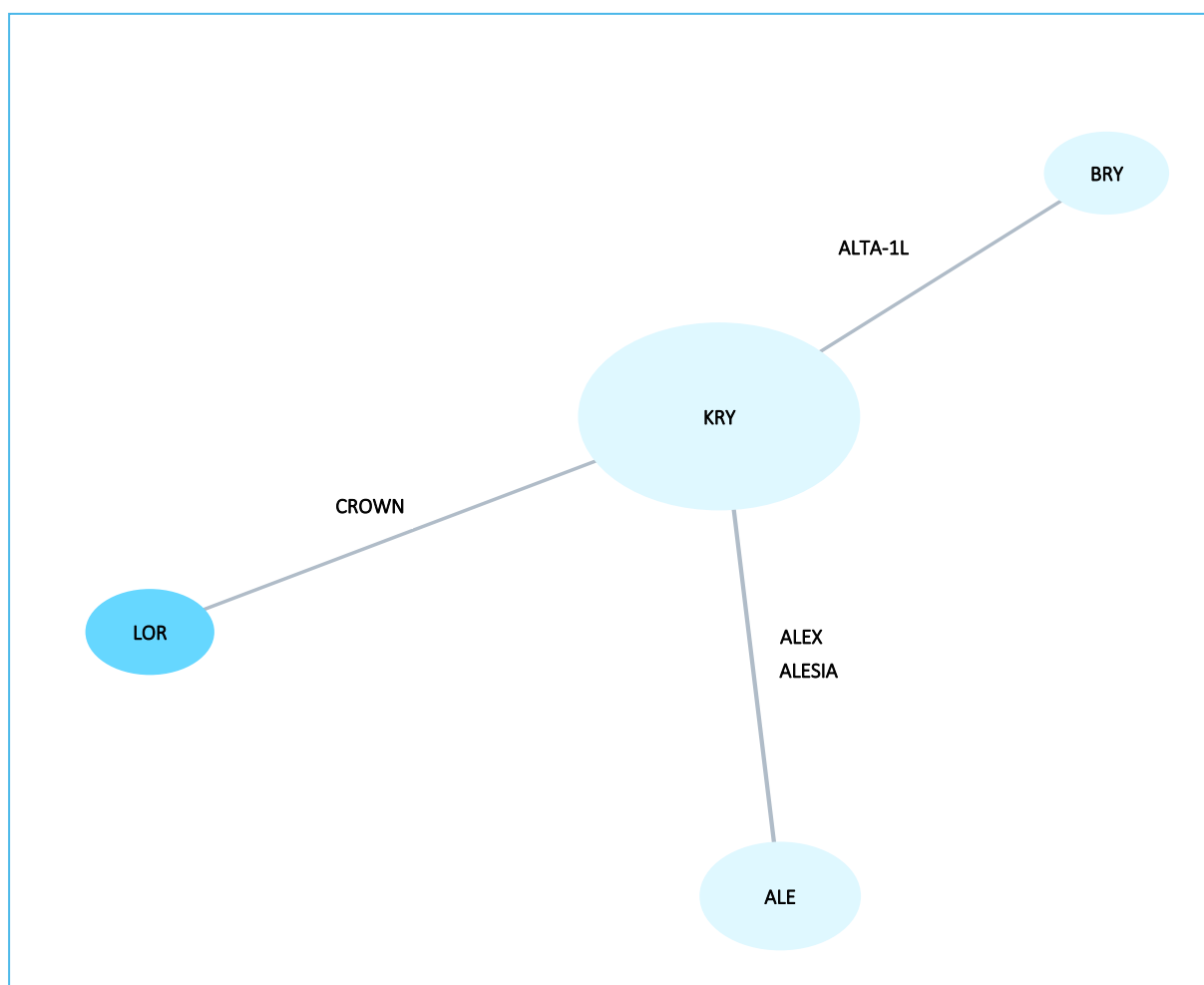
<b>BRY</b>			
0,81 (0,55; 1,20)	<b>ALE</b>		
0,74 (0,41; 1,32)	0,91 (0,60; 1,39)	<b>LOR</b>	
0,74 (0,46; 1,21)	0,92 (0,69; 1,22)	1,01 (0,61; 1,67)	<b>KRY</b>
<b>SUCRA</b>			
86,2%	51,5%	32,3%	30,1%

## 6.5 Bezpieczeństwo

### 6.5.1 AEs w 3-4 stopniu nasilenia

Sieć zależności, jaką tworzyły badania uwzględnione w ocenie zdarzeń niepożądanych występujących w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, przedstawiono na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie). Z uwagi na brak dostępnych danych, nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego z certynibem.

Wykres 54. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AEs w 3-4 stopniu nasilenia.



W tabeli poniżej podsumowano dane (liczbę oraz odsetek pacjentów) wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego. W ocenie przyjęto dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Z uwagi na fakt, że w badaniach *CROWN* oraz *ALTA-1L* prezentowano AEs w stopniu nasilenia 3-4, natomiast w pozostałych badaniach – 3-5, aby oceniane zdarzenia były zgodne, odjęto w tych badaniach od liczby pacjentów z AEs w stopniu nasilenia 3-5 również zgony z powodu AEs (czyli zdarzenia 5 stopnia nasilenia).

Tabela 96. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim AEs 3-4 stopnia nasilenia.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji [miesiące]	n (%)	n (%)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	36,7 vs 29,3	113/149 (75,8%)	81/142 (57,0%)	<i>Solomon 2022</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	37,8 vs 23	72/152 (47,4%)	78/151 (51,7%)	<i>Mok 2020</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	16,2 vs 15	34/125 (27,2%)	27/62 (43,5%)	<i>Zhou 2019</i>

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji [miesiące]	n (%)	n (%)	Źródło danych
ALTA-1L	BRY vs KRY	40,4 vs 15,2	95/136 (69,9%)	77/137 (56,2%)	Camidge 2021

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego. Z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC w obu modelach, przy bardziej spójnych przedziałach wiarygodności dla modelu efektów stałych, był on preferowanym modelem prowadzonego porównania pośredniego.

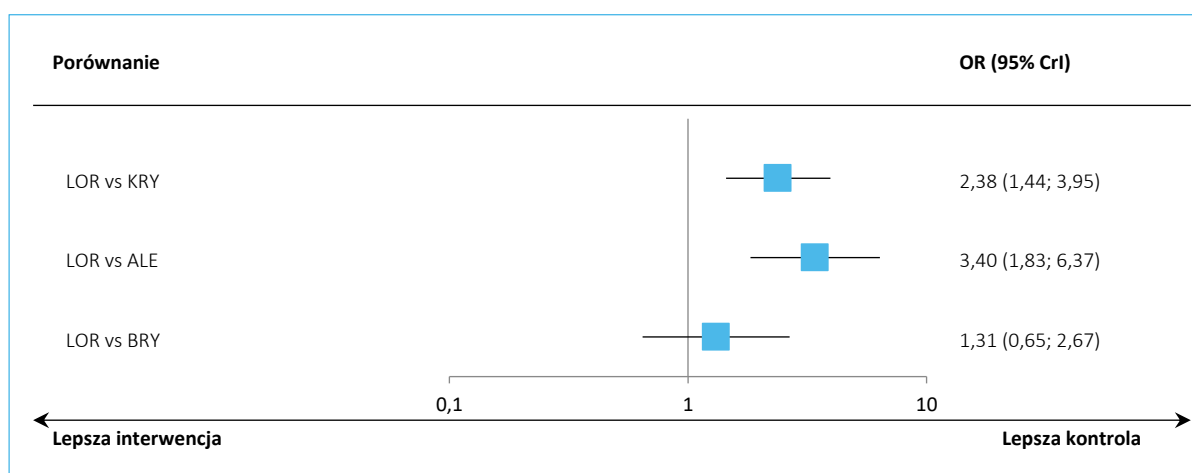
Tabela 97. Wyniki porównania pośredniego; AEs 3-4 stopnia nasilenia.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 15,983	Model random DIC = 15,868
LOR vs KRY	<b>2,38 (1,44; 3,95)</b>	2,38 (0,79; 7,23)
LOR vs ALE	<b>3,40 (1,83; 6,37)</b>	3,58 (0,93; 14,38)
LOR vs BRY	1,31 (0,65; 2,67)	1,31 (0,27; 6,29)

Terapia lorlatynibem wiązała się z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o przynajmniej 3 stopniu nasilenia w porównaniu do kryzotyningu, OR = 2,38 (95% CrI: 1,44; 3,95) oraz w porównaniu do alektynibem, OR = 3,40 (95% CrI: 1,83; 6,37). Z kolei, w porównaniu z brygatynibem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 55. Wyniki porównania pośredniego; AEs w 3-4 stopniu nasilenia.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały

najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

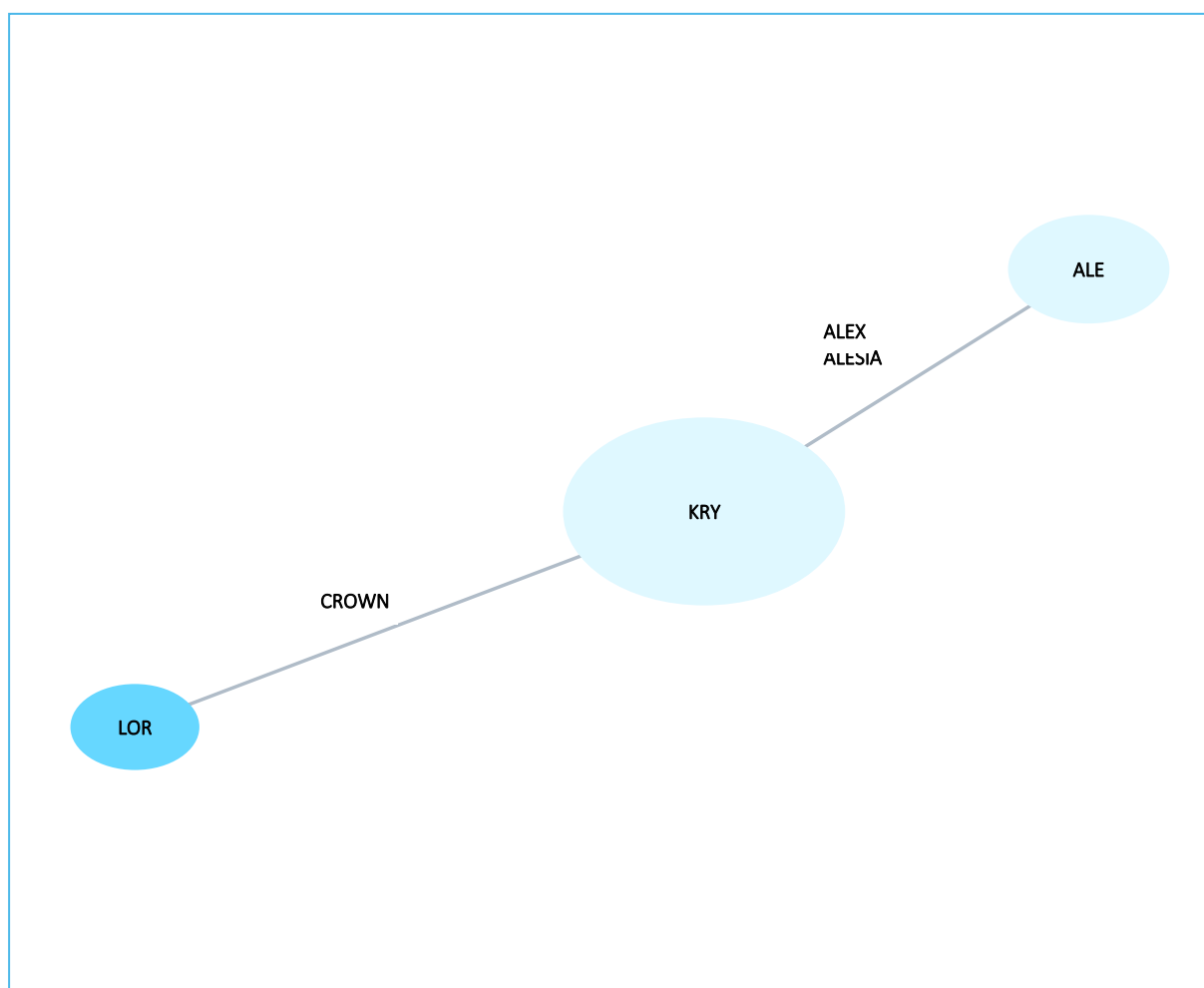
Tabela 98. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; AEs w 3-4 stopniu nasilenia.

<b>ALE</b>			
0,70 (0,48; 1,01)	<b>KRY</b>		
<b>0,39 (0,21; 0,72)</b>	<b>0,55 (0,33; 0,91)</b>	<b>BRY</b>	
<b>0,29 (0,16; 0,55)</b>	<b>0,42 (0,25; 0,69)</b>	0,76 (0,37; 1,55)	<b>LOR</b>
<b>SUCRA</b>			
99,0%	67,3%	26,1%	7,6%

### 6.5.2 Ciężkie AEs (SAEs)

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) przedstawiono w trzech analizowanych badaniach (*CROWN* oraz *ALEX* i *ALESIA*), co pozwoliło na porównanie lorlatynibu z kryzotynibem oraz alektynibem. Sieć zależności, którą tworzyły te badania, została przedstawiona na wykresie poniżej (wielkość węzłów odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 56. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim SAEs.



Wyjściowe dane (liczbę oraz odsetek pacjentów), u których odnotowano SAEs w danym badaniu zebrano w tabeli poniżej. W obliczeniach wykorzystano najbardziej aktualne analizy bezpieczeństwa w danym badaniu.

Tabela 99. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim SAEs.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji [miesiące]	n (%)	n (%)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	36,7 vs 29,3	57/149 (38,3%)	44/142 (31,0%)	<i>Solomon 2022</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	37,8 vs 23	59/152 (38,8%)	48/151 (31,8%)	<i>Mok 2020</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	16,2 vs 15	19/125 (15,2%)	16/62 (25,8%)	<i>Zhou 2019</i>

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego odnośnie oceny ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Model efektów losowych charakteryzował się niższą

wartością parametru DIC (12,612 vs 14,655), przy spójnych przedziałach wiarygodności, w związku z czym został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

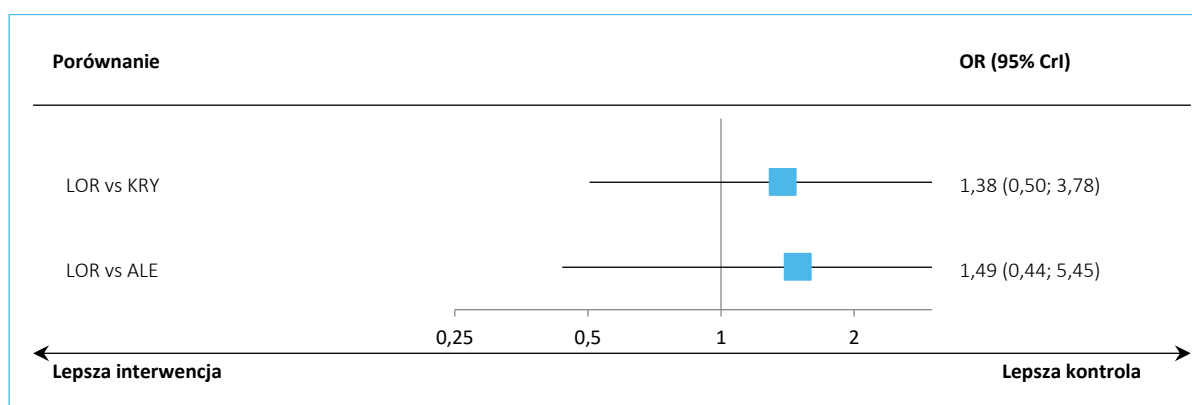
Tabela 100. Wyniki porównania pośredniego; SAEs.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 14,655	Model random DIC = 12,612
LOR vs KRY	1,39 (0,85; 2,26)	1,38 (0,50; 3,78)
LOR vs ALE	1,33 (0,71; 2,51)	1,49 (0,44; 5,45)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku pojawienia się SAEs podczas terapii lorlatynibem, kryzotynibem lub alektynibem.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 57. Wyniki porównania pośredniego; SAEs.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencji opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

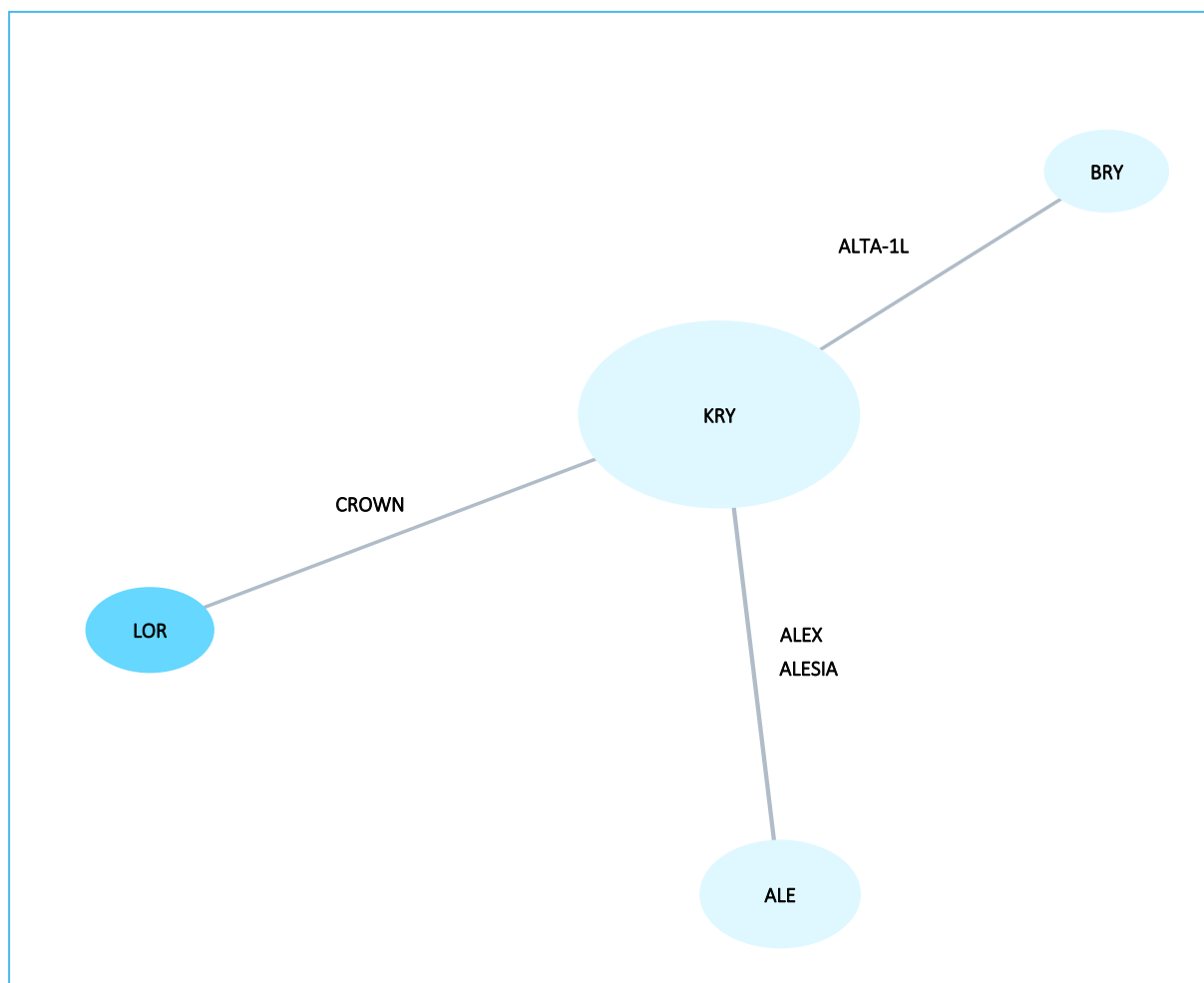
Tabela 101. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; SAEs.

KRY		ALE		LOR	
0,96 (0,64; 1,44)		0,75 (0,40; 1,42)			
0,72 (0,44; 1,17)					
SUCRA					
74,1%		61,7%		14,2%	

### 6.5.3 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy badaniami, które uwzględniono w ocenie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Podobnie jak w ocenie pozostałych punktów końcowych bezpieczeństwa, porównanie z cerytynibem nie było możliwe z uwagi na dostępność danych odnośnie bezpieczeństwa w analizowanych badaniach.

Wykres 58. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AEs prowadzące do zakończenia leczenia.



W tabeli poniżej zebrano dane wyjściowe, wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego. Wykorzystano informacje o liczbie i odsetku chorych z AEs prowadzącymi do zakończenia leczenia raportowane w najdłuższym okresie obserwacji każdego z badań.



Tabela 102. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim AEs prowadzące do zakończenia leczenia.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji [miesiące]	n (%)	n (%)	Źródło danych
CROWN	LOR vs KRY	36,7 vs 29,3	11/149 (7,4%)	14/142 (9,9%)	Solomon 2022
ALEX	ALE vs KRY	48,2 vs 23,3	22/152 (14,5%)	22/151 (14,6%)	Peters 2020
ALESIA	ALE vs KRY	16,2 vs 15,0	9/125 (7,2%)	6/62 (9,7%)	Zhou 2019
ALTA-1L	BRY vs KRY	40,4 vs 15,2	18/136 (13,2%)	12/137 (8,8%)	Camidge 2021

Wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej. W ocenie preferowano model efektów stałych, w którym obserwowano nieco mniejszą wartość parametru DIC (14,353 vs 14,701).

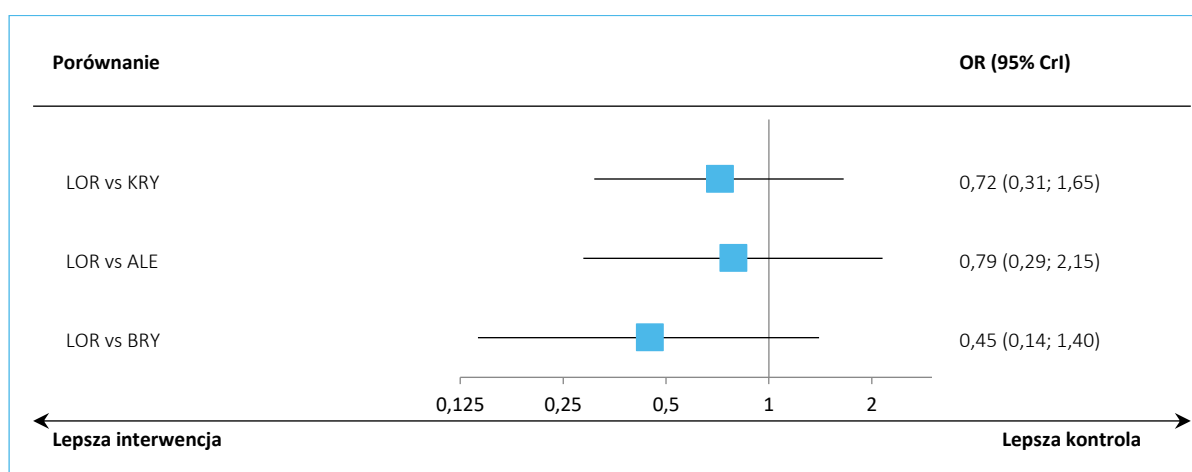
Tabela 103. Wyniki porównania pośredniego; AEs prowadzące do zakończenia leczenia.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 14,353	Model random DIC = 14,701
LOR vs KRY	0,72 (0,31; 1,65)	0,72 (0,27; 1,89)
LOR vs ALE	0,79 (0,29; 2,15)	0,80 (0,24; 2,62)
LOR vs BRY	0,45 (0,14; 1,40)	0,45 (0,12; 1,74)

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie odnotowano znamienych statystycznie wyników, co świadczyło o podobnym ryzyku pojawienia się zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia podczas terapii ocenianymi lekami.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 59. Wyniki porównania pośredniego; AEs prowadzące do zakończenia leczenia.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania

pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

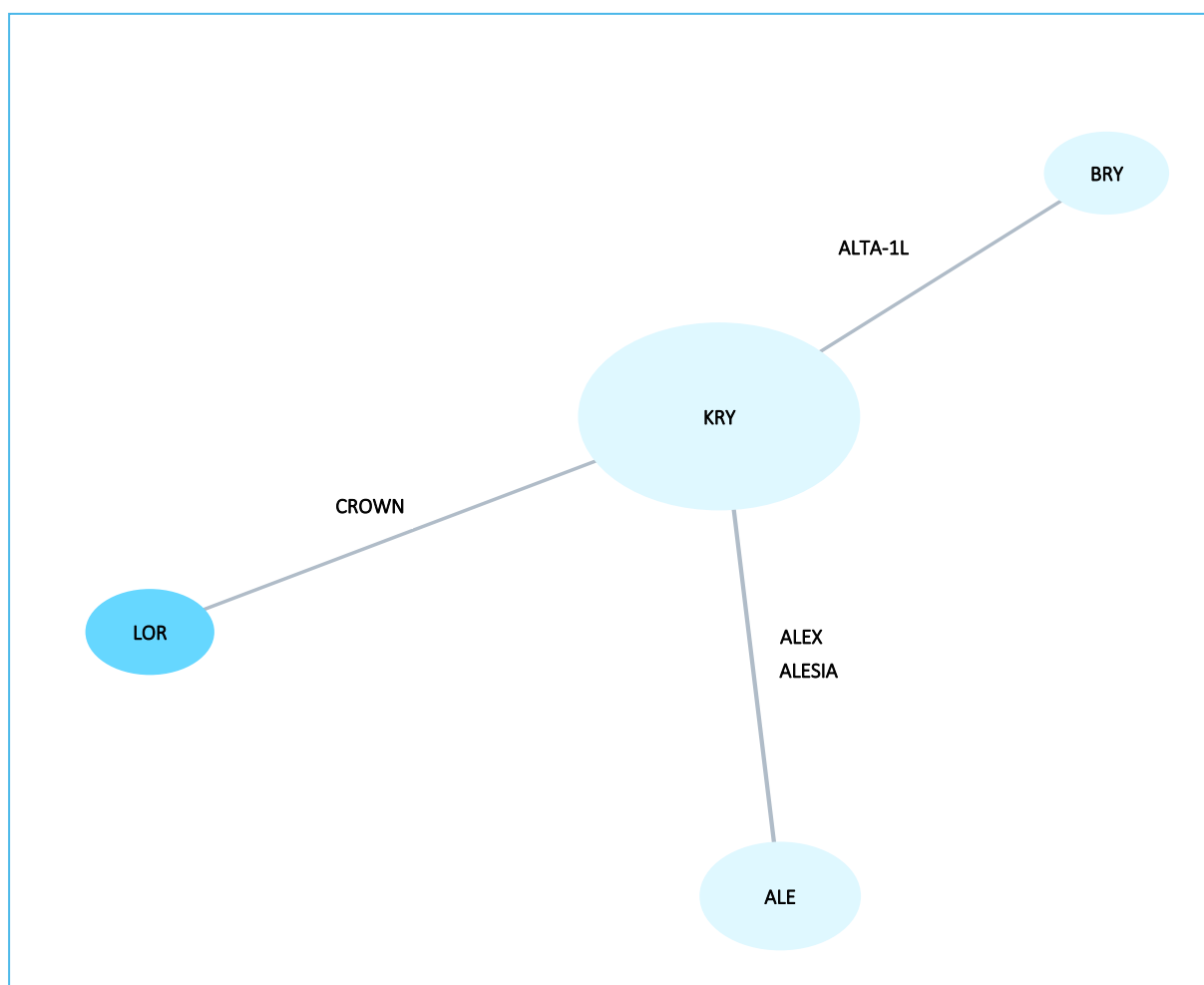
Tabela 104. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; AEs prowadzące do zakończenia leczenia.

<b>LOR</b>			
0,79 (0,29; 2,15)	<b>ALE</b>		
0,72 (0,31; 1,65)	0,91 (0,52; 1,60)	<b>KRY</b>	
0,45 (0,14; 1,40)	0,57 (0,22; 1,48)	0,62 (0,28; 1,35)	<b>BRY</b>
<b>SUCRA</b>			
79,1%	60,9%	49,2%	10,9%

#### 6.5.4 AEs prowadzące do zgonu

Na poniższym wykresie przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły badania uwzględnione w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Podobnie jak w przypadku pozostałych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa, z powodu braku dostępnych danych nie udało się wykonać porównania z cerytynibem.

Wykres 60. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AEs prowadzące do zgonu.



Dane wykorzystane w obliczeniach pochodziły z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji raportowanych w danym badaniu. Liczbę oraz odsetek pacjentów, u których odnotowano zgon z powodu zdarzeń niepożądanych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 105. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim AEs prowadzące do zgonu.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji [miesiące]	n (%)	n (%)	Źródło danych
<i>CROWN</i>	LOR vs KRY	36,7 vs 29,3	10/149 (6,7%)	7/142 (4,9%)	<i>Solomon 2022</i>
<i>ALEX</i>	ALE vs KRY	37,8 vs 23,0	7/152 (4,6%)	7/151 (4,6%)	<i>Mok 2020</i>
<i>ALESIA</i>	ALE vs KRY	16,2 vs 15,0	2/125 (1,6%)	3/62 (4,8%)	<i>Zhou 2019</i>
<i>ALTA-1L</i>	BRY vs KRY	40,4 vs 15,2	11/136 (8,1%)	11/137 (8,0%)	<i>Camidge 2021</i>

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na spójne przedziały wiarygodności oraz nieco mniejszą wartość parametru DIC (15,442 vs 15,591) jako preferowany wybrano model efektów stałych.

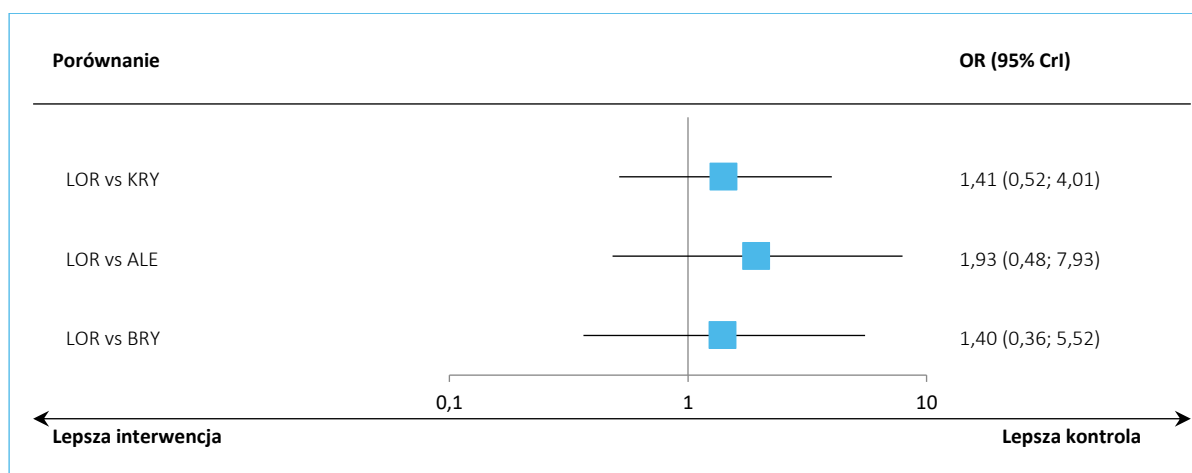
Tabela 106. Wyniki porównania pośredniego; AEs prowadzące do zgonu.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 15,442	<u>Model random</u> DIC = 15,591
LOR vs KRY	1,41 (0,52; 4,01)	1,41 (0,28; 7,09)
LOR vs ALE	1,93 (0,48; 7,93)	2,11 (0,28; 17,84)
LOR vs BRY	1,40 (0,36; 5,52)	1,40 (0,15; 13,01)

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku zgonu z powodu AEs.

Na wykresie poniżej podsumowano dodatkowo wyniki porównania pośredniego.

Wykres 61. Wyniki porównania pośredniego; AEs prowadzące do zgonu.



W tabeli poniżej podsumowano dodatkowo porównanie każdej z interwencji (interwencje opisane w danej kolumnie vs interwencje opisane w danym wierszu) uwzględnionej w ocenie porównania pośredniego, uszeregowane według uzyskanego rankingu (interwencje w kolumnie z lewej strony uzyskały najwyższy ranking i maleje on w miarę przesuwania się na prawo). W tabeli zamieszczono również wynik oceny parametru SUCRA dla danej interwencji.

Tabela 107. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; AEs prowadzące do zgonu.

<b>ALE</b>			
0,73 (0,28; 1,89)	<b>KRY</b>		
0,72 (0,20; 2,67)	0,99 (0,41; 2,42)	<b>BRY</b>	
0,52 (0,13; 2,07)	0,71 (0,25; 1,94)	0,71 (0,18; 2,74)	<b>LOR</b>
<b>SUCRA</b>			
75,1%	50,4%	49,8%	24,8%

## 7 Lorlatynib – badania bez grupy kontrolnej

### 7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano publikację *Solomon 2018* opisującą drugą część (próba fazy II) badania klinicznego o numerze NCT01970865, prowadzonego w populacji chorych z NDRP i rearanżacją genów *ALK* lub *ROS1*, oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lorlatynibu.

W badaniu II fazy *Solomon 2018* kohorty chorych ze zmianami w genach *ALK* lub *ROS1* podzielono na dalsze podgrupy, które przedstawiono poniżej:

- EXP1 – Pacjenci z rearanżacją genu *ALK* nie otrzymujący wcześniejszego leczenia (z ang. *treatment-naive*),
- EXP2 – Pacjenci z rearanżacją genu *ALK* otrzymujący wcześniej wyłącznie kryzotynib,
- EXP3a – Pacjenci z rearanżacją genu *ALK* otrzymujący wcześniej kryzotynib oraz chemioterapię,
- EXP3b – Pacjenci z rearanżacją genu *ALK* otrzymujący wcześniej jedną linię *ALK* TKI II generacji z lub bez wcześniejszej chemioterapii,
- EXP4 – Pacjenci z rearanżacją genu *ALK* otrzymujący wcześniej dwie linie *ALK* TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii,
- EXP5 – Pacjenci z rearanżacją genu *ALK* otrzymujący wcześniej trzy linie *ALK* TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii.
- EXP6 – Pacjenci z rearanżacją genu *ROS1*, leczeni w którejkolwiek linii leczenia

W treści raportu prezentujemy wyniki tylko dla kohorty 1 (EXP1), w której oceniano populację zgodną z populacją docelową raportu. W pozostałych kohortach (EXP2 - 5) populacja nie była zgodna z docelową, więc ich wyniki nie zostały przedstawione w raporcie. Analiza bezpieczeństwa została w badaniu przeprowadzona dla całej populacji, dlatego w niniejszym raporcie wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione bez zróżnicowania na kohorty.

Dodatkowo uwzględniono również 1 doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a* (jeżeli dane z doniesień konferencyjnych odbiegały od informacji z publikacji pełnotekstowych prezentujących te same wyniki, za ostateczne i zweryfikowane przyjmowane te drugie) oraz doniesienie konferencyjne *Besse 2018*, w którym przedstawiono również aktualizację danych bezpieczeństwa z datą odcięcia 2 luty 2018 r. (poster i abstrakt). Szczegóły metodyki odnalezionych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 108. Opis metodyki badania oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lorlatynibu.

Badanie	Metodyka	Okres obser- wacji	Liczebność grupy	Ocena jakości NICE	Klasyfikacja AOTMiT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Solomon 2018</i>	Prospektywne badanie jednoramiennie (badanie II fazy w ramach NCT01970865)	bd.*	276	7/8	IID	47	Pfizer

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

Odnalezione badanie było próbą kliniczną bez randomizacji, prowadzoną prospektywnie. Badanie NCT01970865 było dużą, wieloośrodkową (47 ośrodków w drugiej fazie) i międzynarodową próbą, sponsorowaną przez producenta lorlatynibu – firmę Pfizer. W badaniu II fazy wzięło udział 276 pacjentów.

W badaniu II fazy, opisanym w publikacji *Solomon 2018*, jako główny punkt końcowy wskazano obiektywną odpowiedź na leczenie (sumę odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) oraz wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie (według kryteriów RECIST 1.1, co pozwoliło na ocenę do 5 docelowych zmian nowotworowych w ośrodkowym układzie nerwowym). W badaniu oceniano dodatkowo czas trwania odpowiedzi (w tym odpowiedzi wewnątrzczaszkowej), czas do wystąpienia odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby, a także bezpieczeństwo. Autorzy zaznaczyli, że inne dodatkowe punkty końcowe (w tym przeżycie całkowite oraz ocena jakości życia) zostaną przedstawione w późniejszym terminie, w kolejnych publikacjach – w publikacji *Solomon 2018* nie przedstawiono wyników oceny przeżycia całkowitego, natomiast wyniki jakości życia przedstawiono łącznie dla kohort pacjentów wcześniej leczonych (EXP 2-5), czyli populacji niezgodnej z populacją docelową raportu (wyników tych nie przedstawiono w niniejszym raporcie).

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

Tabela 109. Przepływ pacjentów w badaniach opisanych w badaniu *Solomon 2018*.

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

Ogółem, w badaniu wykluczono z oceny 1 pacjenta, który nie otrzymał przynajmniej 1 dawki leku – przyczyną nieotrzymania leczenia był zgon. Ostatecznie w ocenie uwzględniono 275/276 (99,6%) chorych.

W badaniu wyniki rozpatrywano w populacji chorych z rearanżacją genu *ALK* lub genu *ROS1*. W badaniu *Solomon 2018* większość pacjentów miała rearanżację genu *ALK* (228/275, 82,9%), natomiast 47/275 (17,1%) chorych miało rearanżację genu *ROS1*.

W badaniu II fazy kohorty chorych ze zmianami w genach *ALK* lub *ROS1* podzielono na dalsze podgrupy – podsumowuje je Tabela 110. Grupą spełniającą kryteria włączenia do niniejszego raportu byli nie otrzymujący wcześniejszego leczenia – kohorta EXP1.

Tabela 110. Kohorty wydzielone w ramach badania II fazy, publikacja *Solomon 2018*.

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

## 7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W II fazie badania uwzględniono chorych z przerzutowym NDRP (*Solomon 2018*). U pacjentów musiała występować rearanżacja genów *ALK* lub *ROS1*. Wymagano również, aby u chorych występowała co najmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1 oraz aby posiadali oni co najmniej jedną archiwalną próbkę tkanki guza, pobraną przed włączeniem do badania. Do badania NCT01970865 włączono chorych z bezobjawowymi leczonymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN oraz prawidłową czynnością narządów, określaną na podstawie badań laboratoryjnych. W badaniu zdefiniowano poszczególne kohorty w zależności od stosowanych wcześniej leków lub braku leczenia, co prezentuje Tabela 110. Wymagano, aby pacjenci charakteryzowali się stopniem sprawności 0-2 wg ECOG.



Główne kryteria dyskwalifikujące chorych z udziału w badaniu obejmowały wcześniejsze leczenie (m.in. duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, wcześniejsza radioterapia [z wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu], systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5 okresów półtrwania leku przed włączeniem, wcześniejsze stosowanie immunoterapii [anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4]) oraz współwystępujące jednostki chorobowe, w tym ucisk na rdzeń kręgowy, aktywne i klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV), aktywną chorobę zapalną układu pokarmowego, klinicznie istotną chorobę sercowo-naczyniową czy też poważne, ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne.

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

Tabela 111. Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Solomon 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> lat)</li> <li>▪ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy NDRP z rearanżacją genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i></li> <li>▪ przynajmniej jedna mierzalna zmiana pozaczkowa według kryteriów RECIST wersja 1.1</li> <li>▪ przynajmniej 1 próbka tkanki guza (archiwalna lub nowo pozyskana) z okresu przed rozpoczęciem badania</li> <li>▪ dopuszczono bezobjawowe (leczone lub nie) przerzuty do OUN</li> <li>▪ stan sprawności ECOG oceniony na 0,1 lub 2</li> <li>▪ jakiegokolwiek ostre AEs poprzednich terapii musiały powrócić do nasilenia wyjściowego lub do stopnia <math>\leq 1</math> wg CTCAE, z wyłączeniem AEs które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta</li> <li>▪ odpowiednia czynność szpiku kostnego, trzustki, nerek oraz wątroby oceniona w badaniach laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba neutrofilów <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>– liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>– stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>– aktywność izoformy trzustkowej amylazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>– aktywność lipazy w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>– stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub eGFR <math>\geq 60</math> ml/min</li> <li>– stężenie bilirubiny w surowicy krwi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>– aktywność ALT, AST, ALP <math>\leq 2,5 \times</math> GGN (<math>\leq 5 \times</math> GGN w przypadku przerzutów w wątrobie)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ucisk na rdzeń kręgowy, z wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu i stabilizacją lub ustąpieniem objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed włączeniem</li> <li>▪ duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas wymagany do dostatecznego zagojenia się rany</li> <li>▪ wcześniejsza radioterapia w ciągu 2 tygodni przed włączeniem, z wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu (<math>\leq 10</math> frakcji, co najmniej 48 godz. przed włączeniem)</li> <li>▪ systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5 czasów półtrwania leku przed włączeniem</li> <li>▪ wcześniejsze stosowanie immunoterapii (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4)</li> <li>▪ wcześniejsza chemioterapia wymagająca leczenia ratunkowego komórkami macierzystymi</li> <li>▪ wcześniejsze naświetlanie <math>&gt;25\%</math> szpiku kostnego</li> <li>▪ aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV)</li> <li>▪ obecne lub przewidywane zapotrzebowanie na znane silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A4 (włączając ich podanie w okresie 10 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu), znane silne induktory CYP3A4 (włączając ich podanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu), równoległe stosowanie leków będącymi substratami CYP3A4 lub CYP2C9 o wąskim zakresie terapeutycznym, równoległe stosowanie leków wrażliwych na substraty CYP2B6, obecne lub przewidywane zapotrzebowanie na silne inhibitory CYP2C19, CYP2C8 lub znane substraty P-gp (włączając ich podanie w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu)</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa – aktywna lub w okresie &lt;3 mies. przed włączeniem</li> <li>▪ istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy</li> <li>▪ wywiad w kierunku zaawansowanej, rozsianej, obustronnej lub w stopniu 3-4 śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego włóknienia płuc</li> <li>▪ poważne ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne</li> <li>▪ aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyłączeniem: NSCLC, nieczerniakowych nowotworów skóry, raka szyjki macicy in situ, brodawkowego raka tarczycy, przewodowego raka piersi in situ, zlokalizowanego lub uznanego za wyleczonego raka stercza</li> <li>▪ aktywna choroba zapalna układu pokarmowego</li> <li>▪ przewlekła biegunka</li> <li>▪ objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego</li> <li>▪ resekcja żołądka lub opaskowanie (z ang. <i>lap band</i>)</li> <li>▪ nieprawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory</li> </ul>

## 7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano wybrane charakterystyki wyjściowe (kliniczne oraz demograficzne) pacjentów uwzględnionych w analizowanym badaniu klinicznym.

Tabela 112. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób włączonych do badania *Solomon 2018* – cała populacja i kohorta EXP1.

Charakterystyka	<i>Solomon 2018</i> (N = 275)	Kohorta EXP1 – chorzy wcześniej nieleczeni (N = 30)
<b>Wiek [lata]</b>		
Mediana (IQR)	54 (45; 62), zakres: 19-85	59,0 (48,0; 68,0), zakres: 27-75
Średnia (SD)	53,6 (12,1)	57,4 (12,1)
<b>Płeć, n (%)</b>		
Mężczyźni	118 (43%)	17 (57%)
Kobiety	157 (57%)	13 (43%)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Biała	132 (48%)	10 (33%)
Czarna	3 (1%)	1 (3%)
Azjatycka	103 (37%)	17 (57%)
Inna	12 (4%)	1 (3%)
Niesprecyzowana	25 (9%)	1 (3%)

Charakterystyka	Solomon 2018 (N = 275)	Kohorta EXP1 – chorzy wcześniej nieleczeni (N = 30)
<b>Ocena sprawności ECOG n/N (%)</b>		
0	119 (43%)	13 (43%)
1	146 (53%)	16 (53%)
2	10 (4%)	1 (3%)
<b>Status ALK i ROS1, n/N (%)</b>		
ALK+	228 (82,9%)	30 (100%)
ROS1+	47 (17,1%)	0 (0%)
Nieznany	0 (0%)	
<b>Wcześniejsza terapia ALK/ROS1 TKI, n/N (%)</b>		
0	43 (16%)	30 (100%)
1	117 (43%)	
2	67 (24%)	
3	44 (16%)	0 (0%)
≥ 4	4 (1%)	
<b>Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, n (%)</b>		
0	105 (38%)	29 (97%)
1	96 (35%)§	1 (3%)
2	43 (16%)	
3	22 (8%)	0 (0%)
≥4	9 (3%)	
<b>Przerzuty do centralnego układu nerwowego, n/N (%)</b>		
Brak	109 (40%)*	22 (73%)*
Obecne	166 (60%)	8 (27%)
Wyjściowa liczba przerzutów 1-3	65 (39%)	4 (50%)
Wyjściowa liczba przerzutów 4-6	56 (34%)	2 (25%)
Wyjściowa liczba przerzutów 7-9	28 (17%)	2 (25%)
Wyjściowa liczba przerzutów ≥ 10	17 (10%)	0
Mediana (IQR) wyjściowej liczby przerzutów	5 (2; 7)	3 (1; 6)
<b>Wcześniejsza radioterapia, n/N (%)</b>		
Tak	154 (56%)	6 (20%)
<b>Wcześniejsza radioterapia OUN, n/N (%)</b>		
Tak	103 (37%)	2 (7%)

W badaniu *Solomon 2018* uwzględniono 275 chorych, z czego w kohorcie EXP1 – chorych wcześniej nieleczonych – było 30 pacjentów.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Mediana wieku włączonej populacji wynosiła 54 lata dla całej populacji i 59 lat dla kohorty pacjentów wcześniej nieleczonych. Stosunek płci był mniej więcej wyrównany, w całej populacji kobiet było trochę więcej (57%), a wśród chorych wcześniej nieleczonych kobiet było nieco mniej (43%) niż mężczyzn. Około połowa pacjentów uzyskała ocenę 1 w skali ECOG (53%), jednak udział chorych z oceną 0 był również znaczny: 43%.

W całej populacji badania przeważającą większość stanowili pacjenci z obecną rearanżacją genu *ALK* – stanowili oni 82,9% w próbie *Solomon 2018*. Pacjenci z rearanżacją *ROS1* stanowili od 17,1% ocenianych chorych. Z kolei w kohorcie pacjentów wcześniej nieleczonych wszyscy włączeni chorzy mieli obecną rearanżację genu *ALK*.

W badaniu *Solomon 2018* udział pacjentów nie otrzymujących wcześniej żadnej linii leczenia *ALK/ROS1* TKI wynosił 16%, a chorzy otrzymujący wcześniej 1 linię terapii TKI stanowili 43%. Z kolei w opisywanej w niniejszym raporcie kohorcie EXP1 całą grupę stanowili chorzy wcześniej nieleczeni *ALK/ROS1* TKI.

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

Biorąc pod uwagę kryteria selekcji pacjentów zebrane w tabeli poniżej, należy uznać, że badanie *Solomon 2018* przedstawia populację w dużym stopniu wiarygodną zewnętrze, reprezentatywną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie lekowym.

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

Tabela 113. Ocena zgodności metodologii włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.



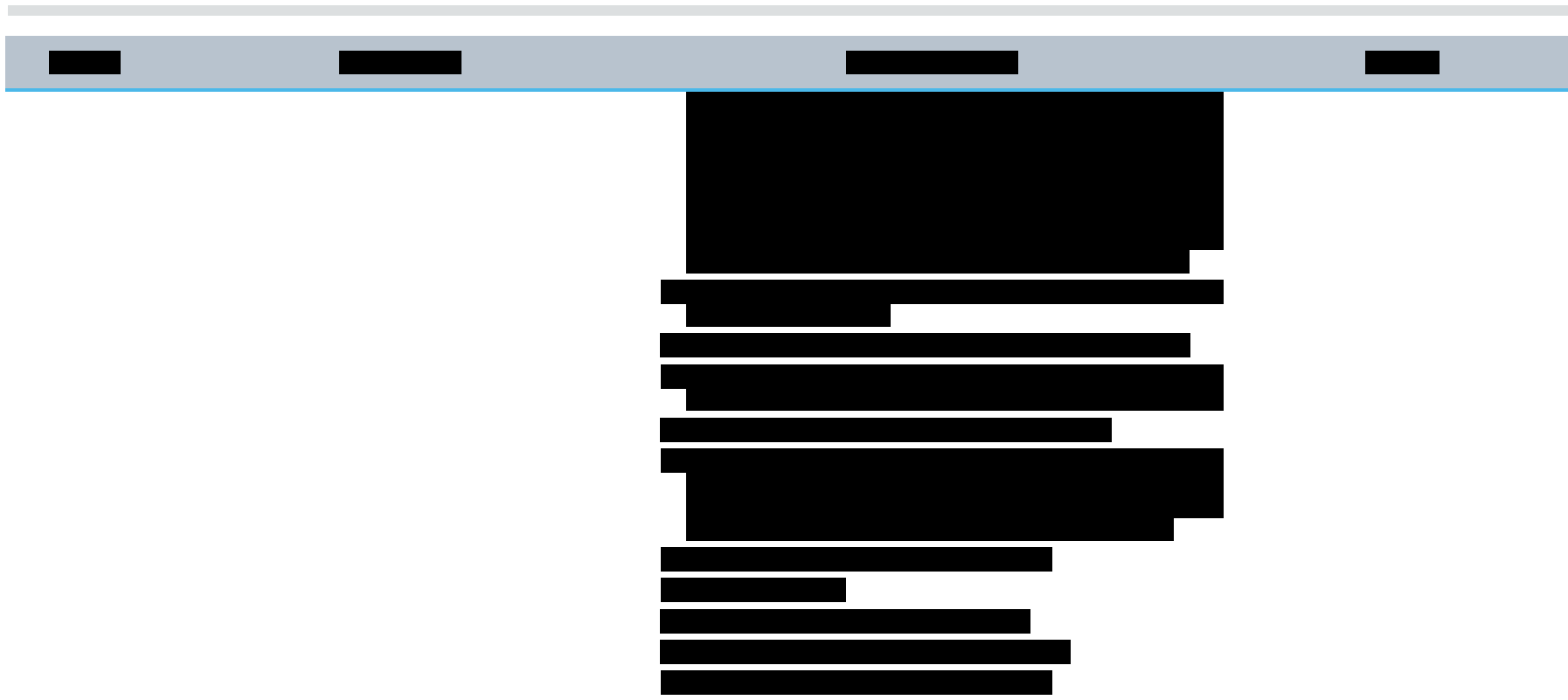
Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

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

W analizowanym badaniu ocenianą interwencją stanowił lorlatynib. W próbie *Solomon 2018* chorzy otrzymywali leczenie w dawce 100 mg/dzień.

Terapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, niekontrolowanej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody przez pacjenta. Po wystąpieniu progresji choroby, pacjent mógł kontynuować terapię, o ile w opinii badacza przynosiła ona jeszcze kliniczne korzyści.

Szczegółowe informacje na temat interwencji stosowanej w badaniu *Solomon 2018* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 114. Opis interwencji stosowanej w badaniu *Solomon 2018*.

Opis interwencji	<i>Solomon 2018</i>
Interwencja	<b>Lorlatynib</b> w dawce 100 mg/dzień (w postaci tabletek) w cyklach 21-dniowych; leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, niekontrolowanej toksyczności, zgonu pacjenta lub wycofania przez niego zgody (decyzją badacza po wystąpieniu progresji choroby, pacjent mógł kontynuować terapię, o ile przynosiła ona jeszcze kliniczne korzyści)
Modyfikacja terapii	Opóźnienie podawania dawki lub jej redukcję dopuszczano w celu kontrolowania pojawiających się AEs. Całkowite przerwanie terapii następowało u chorego, który wymagał więcej niż 3 zmniejszeń dawki.
Leczenie dodatkowe	bd.

### 7.4 Skuteczność kliniczna

W publikacji *Solomon 2018* przedstawiono dane na temat skuteczności terapii lorlatynibem u chorych z badania II fazy o numerze NCT01970865. W badaniu tym wyróżniono różne kohorty pacjentów, w niniejszym rozdziale przedstawiono dane z tych, które spełniały kryteria włączenia dla populacji analizowanej w raporcie, czyli EXP1 – pacjenci z obecną rearanżacją genu *ALK* nie otrzymujący wcześniejszego leczenia (ang. *treatment-naive*). W raporcie nie przedstawiono wyników dla kohort EXP2, EXP3a, EXP3b, EXP4, EXP5 oraz EXP6 czyli pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie lub z obecną rearanżacją genu *ROS1*– chorzy spoza populacji docelowej dla niniejszego raportu.

W publikacji *Solomon 2018* przedstawiono dane z datą odcięcia danych 15 marca 2017 r. (mediana okresu obserwacji około 7 miesięcy).



### 7.4.1 Odpowiedź na leczenie

Informacje na temat odpowiedzi na leczenie z badania *Solomon 2018* przedstawia

Tabela 115.

W analizowanym badaniu odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie tomografii lub rezonansu magnetycznego – pacjenci byli poddawani tomografii klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, a także rezonansowi magnetycznemu głowy (przez pierwsze 30 miesięcy badania wykonywano co 6 tygodni, a następnie co 12 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej).

Tabela 115. Ogólna odpowiedź na leczenie; badanie *Solomon 2018* (faza II).

Punkt końcowy związany z ogólną odpowiedzią na leczenie	EXP1 – chorzy wcześniej nieleczeni (N = 30)
Odpowiedź całkowita	1 (3%)
Odpowiedź częściowa	26 (87%)
Choroba stabilna	2 (7%)
Obiektywna progresja	1 (3%)
Nieokreślone	0
Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie % (95% CI)	90,0% (73,5%; 97,9%) n = 27
Mediana czasu do odpowiedzi guza zaobserwowanej po raz pierwszy (IQR) [miesiące]	1,4 (1,3; 2,7)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]	NO (10,0; NO)
Mediana okresu obserwacji oceny odpowiedzi (IQR) [miesiące]	6,9 (5,6; 12,5)

W podgrupie spełniającej kryteria niniejszego raportu, a więc **pacjentów nie otrzymujących wcześniejszego leczenia** (kohorta EXP1) z badania *Solomon 2018* w okresie obserwacji o medianie około 7 miesięcy całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 3% chorych, natomiast odpowiedź częściową stwierdzono u 87% chorych. Spośród 30 pacjentów kohorty wcześniej nieleczonej u 27 (90,0%; 95% CI: 73,5%; 97,9%) uzyskano obiektywną odpowiedź.

W badaniu *Solomon 2018* mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi guza zaobserwowanej po raz pierwszy wynosiła 1,4 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 10,0; NO). Mediana okresu obserwacji dla oceny odpowiedzi wynosiła 6,9 miesiąca (IQR: 5,6; 12,5).

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 116. Wewnątrzczaszkowa i pozaczaszkowa odpowiedź na leczenie; badanie *Solomon 2018* (faza II).

Punkt końcowy związany z wewnątrzczaszkową odpowiedzią na leczenie		EXP1– chorzy wcześniej nieleczeni
	<b>N</b>	<b>3</b>
<b>Odpowiedź wewnątrzczaszkowa</b> (wśród pacjentów z $\geq 1$ wyjściowo mierzalną zmianą w obrębie OUN)	Odpowiedź całkowita	0
	Odpowiedź częściowa	2 (67%)
	Choroba stabilna	1 (33%)
	Obiektywna progresja	0
	Nieokreślone	0
	Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie, % (95% CI)	66,7% (9,4%; 99,2%) <sup>@</sup> n = 2
	Mediana czasu do pierwszej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi guza (IQR) [miesiące]	2,0 (1,2; 2,7)
Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)	
	<b>N</b>	<b>30</b>
<b>Odpowiedź pozaczaszkowa</b>	Odpowiedź całkowita	1 (3,3%)
	Odpowiedź częściowa	26 (86,7%)
	Choroba stabilna	2 (6,7%)
	Obiektywna progresja	1 (3,3%)
	Nieokreślone	0
	Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (%; 95% CI)	90% (73,5%; 97,9%) n = 27
Mediana czasu trwania odpowiedzi pozaczaszkowej (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)	

<sup>@</sup> odnaleziono doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a*, w którym podano, że wewnątrzczaszkowa potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 6/8 (75%) chorych z EXP1 (w abstrakcie podano tą samą datę odcięcia danych, co w publikacji głównej, jednak autorzy niniejszego raportu za ostateczne i zweryfikowane uznali dane z publikacji pełnotekstowej *Solomon 2018*).

U 3 pacjentów stwierdzono odpowiedź wewnątrzczaszkową, a potwierdzone obiektywne odpowiedzi wewnątrzczaszkowe zaobserwowano u 2 (66,7%; 95% CI: 9,4%; 99,2%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (data odcięcia danych 15 marca 2017 r.) nie została osiągnięta u pacjentów z kohorty EXP1. Mediana czasu do pierwszej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi guza wyniosła 2 miesiące.

Z kolei odnotowano 30 pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź pozaczaszkową. Spośród tych 30 pacjentów u 27 (90%) uzyskano obiektywną odpowiedź. U jednego pacjenta zaobserwowano odpowiedź całkowitą, zaś u pozostałych 26 była to odpowiedź częściowa. Mediana czasu trwania odpowiedzi pozaczaszkowej nie została osiągnięta.

### 7.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby definiowano jako czas od podania pierwszej dawki lorlatynibu do daty pierwszej udokumentowanej obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpiło wcześniej. Ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 117. Przeżycie bez progresji choroby; badanie *Solomon 2018* (faza II).

Przeżycie bez progresji choroby	EXP1– chorzy wcześniej nieleczeni
Liczba zdarzeń (%)	7 (23%)
Mediana (95% CI) [miesiące]	NO (11,4; NO)

W badaniu *Solomon 2018* w okresie obserwacji o medianie około 7 miesięcy u chorych wcześniej nieleczonych (kohorta EXP1) mediana czasu przeżycia bez progresji choroby nie została osiągnięta (11,4; NO).

## 7.5 Bezpieczeństwo

Informacje na temat bezpieczeństwa dotyczącego stosowania lorlatynibu w dawce zgodnej z charakterystyką tego produktu leczniczego (100 mg/dobę) odnaleziono w publikacji *Solomon 2018*, przedstawiającej wyniki II fazy badania klinicznego o numerze NCT01970865, z odcięciem danych 15 marca 2017. Należy podkreślić, że w publikacji *Solomon 2018* dane na temat bezpieczeństwa obejmowały poza kohortą pacjentów z obecną rearanżacją genów *ALK* nie otrzymujących wcześniej leczenia (EXP1), także wszystkie pozostałe kohorty badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu. Przedstawiono również aktualizację danych bezpieczeństwa z datą odcięcia 2 lutego 2018 r. (poster i doniesienie konferencyjne *Besse 2018*).

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

Szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych w ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu *Solomon 2018* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 118. Ocena bezpieczeństwa; badanie *Solomon 2018* (faza II).

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

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

^ obrzęk ogółem.

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

Tabela 119. Ocena bezpieczeństwa; badanie *Solomon 2018* (faza II, doniesienie i poster konferencyjny *Besse 2018*, data odcięcia danych: 2 luty 2018 r.).

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

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

Tabela 120. Ciężkie TRAEs; badanie *Solomon 2018* (suplement).

Ciężkie TRAEs	<i>Solomon 2018</i> , wszystkie kohorty (N = 275)	
	Bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopień nasilenia
Ogółem	19 (6,9%)	15 (5,5%)*
Wpływ na funkcje poznawcze	2 (0,7%)	2 (0,7%)
Obrzęk	1 (0,4%)	0 (0%)
Hipercholesterolemia	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Hipertriglicerydemia	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Neuropatia obwodowa	1 (0,4%)	0 (0%)
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zwiększenie aktywności ALT	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zwiększenie aktywności AST	1 (0,4%)	1 (0,4%)

Ciężkie TRAEs	Solomon 2018, wszystkie kohorty (N = 275)	
	Bez względu na stopień nasilenia	3-4 stopień nasilenia
Duszność wysiłkowa	1 (0,4%)	0 (0%)
Róża ( <i>erisypelas</i> )	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Nieżyt żołądka	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie języka	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zmiana stanu psychicznego	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie trzustki	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Bakteryjne i wirusowe zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Stan przedomdleniowy	1 (0,4%)	0 (0%)
Niewydolność oddechowa	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zakrzepica	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Zaburzenie nerwu błędnego	1 (0,4%)	0 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ponadto w publikacji *Solomon 2018* odnaleziono dane na temat redukcji dawki lorlatynibu, a także jego tymczasowego lub trwałego przerwania, których częstość wyniosła odpowiednio 22%, 30% i 3%. W doniesieniu konferencyjnym *Besse 2018* dla nowszej daty odcięcia danych podano z kolei, że tymczasowe przerwanie leczenia wystąpiło u 34% chorych, natomiast redukcja dawki u 25% pacjentów. Badacze zaszereżyli także, że nie odnotowano żadnych zgonów związanych z prowadzonym leczeniem. Niniejsze informacje prezentują Tabela 121, Tabela 122 i Tabela 123.

Tabela 121. Redukcja dawki oraz tymczasowe lub stałe przerwanie leczenia; badanie *Solomon 2018* (suplement).

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

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

Tabela 122. TRAEs prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia; badanie *Solomon 2018* (doniesienie i poster konferencyjny *Besse 2018*).

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

Tabela 123. Zgony i ich przyczyny; badanie *Solomon 2018* (suplement).

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

<sup>^</sup> zapalenie płuc u 2 chorych oraz prawdopodobnie zakażenie płuc i podejrzenie zatoru spowodowanego skrzepliną (*thrombus embolism*) u 1 pacjenta.

W publikacji *Solomon 2018* podano także, że wśród 262 chorych analizowanych pod względem masy ciała, u 80 (31%) odnotowano jej zwiększenie w zakresie 10-20%, a u 33 (13%) stwierdzono zwiększenie  $\geq 20\%$ . Ponadto, wpływ na ośrodkowy układ nerwowy zaobserwowano u 107 (39%) chorych, w tym u 62 (23%) pacjentów wystąpiły zmiany w funkcjach poznawczych, u 60 (22%) w nastroju i u 23 (8%) w mowie. Ogólnie były one łagodne [stopień 1 lub 2] w nasileniu, przemijające, sporadyczne i ustępowały po zastosowaniu modyfikacji dawkowania. Dodatkowo zaznaczono, że analiza Cogstate'a, która ocenia funkcje poznawcze m.in. funkcje psychomotoryczne i pamięci roboczej, dostarczyła mało dowodów potwierdzających rzeczywisty systematyczny spadek funkcji poznawczych związany z leczeniem lorlatynibem. Dowody na taki spadek odnotowano w przypadku uwagi (*attention*) w kohortach EXP1, EXP3, EXP4 i EXP5. Jednakże podkreślono, że rzeczywisty wpływ na funkcje poznawcze związany z lekiem objawiałby się w więcej niż jednym tylko aspekcie funkcji poznawczych w tej samej kohorcie. Przyjmując, że w celu wykazania klinicznie istotnego spadku konieczne było wykazanie nieprawidłowego



zmniejszenia w wielu testach w tym samym cyklu, wskaźniki spadku funkcji poznawczych okazały się bardzo niskie we wszystkich wyróżnionych kohortach. Dlatego też zaznaczono, że nie ma wiarygodnych dowodów (*strong evidence*) na to, że lorlatynib był związany ze spadkiem funkcji poznawczych – w danych pozyskanych od pacjentów nie stwierdzono trendów sugerujących pogorszenie objawów, myśli bądź zachowań samobójczych podczas terapii.

## 8 Dodatkowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa na podstawie informacji z rejestrów zdarzeń niepożądanych

W toku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania: *Omar 2021*, *Sisi 2022*, *Waliany 2021* oraz *Zhou 2021*, niewłączone do głównej analizy w niniejszym raporcie, których celem była ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów ALK u chorych na raka płuca w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w oparciu o informacje pochodzące z baz danych rejestrów zdarzeń niepożądanych.

### 8.1 Metodyka

Ogółem, źródłem danych w opisywanych badaniach były publiczne rejestry zdarzeń niepożądanych: w 3 wykorzystano bazę FAERS (*Omar 2021*, *Sisi 2022*, *Zhou 2021*), natomiast autorzy publikacji *Waliany 2021* jako jedyni korzystali z zasobów bazy VigiBase prowadzonej przez WHO. Wyszukiwanie przeprowadzono w 2019-2020 r. Kryteria włączenia obejmowały chorych z rakiem płuca, jednak w pracach *Sisi 2022* i *Waliany 2021* ograniczono tę populację do pacjentów z odpowiednio zaawansowanym i przerzutowym NDRP. We wszystkich badaniach przedmiotem oceny były inhibitory ALK, w tym lorlatynib oraz wszystkie poszukiwane komparatory (alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib), z kolei w opracowaniu *Waliany 2021* oceniano dodatkowo inhibitory EGFR, BRAF i MEK. W badaniu *Omar 2021* analizowano dane wszystkie dla bezpieczeństwa; w trzech pozostałych pracach skupiono się na konkretnych grupach zdarzeń niepożądanych: psychiatrycznych AEs (*Sisi 2022*), kardiotoxyczności (*Waliany 2021*) oraz niewydolności wątroby (*Zhou 2021*).

Celem badania *Omar 2021* była ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów ALK w populacji chorych z rakiem płuca w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przeszukano bazę danych FAERS w około 8-letnim zakresie czasowym (od 1. kwartału 2012 r. do 2. kwartału 2020 r.). Analizę ograniczono do zgłoszeń zdarzeń niepożądanych kategoryzowanych w oparciu o klasyfikację układów i narządów Med-DRA, w których inhibitory ALK (kryzotynib, alektynib, brygatynib, cerytynib i lorlatynib) wskazano jako leki najbardziej podejrzane o wywołanie raportowanego AE (ang. *primary suspect*). Uwzględniono podstawowe dane dotyczące charakterystyki populacji (wiek, masa ciała, płeć i źródło zgłoszenia) oraz konsekwencje zdrowotne zdarzenia (zgon; poważne, w tym niepełnosprawność, hospitalizacje i zdarzenia zagrażające życiu; wady wrodzone i inne). W ramach badania przeprowadzono ocenę dysproporcji (ang. *disproportionality analysis*), typową dla analiz danych gromadzonych w bazach zdarzeń niepożądanych leków, polegającą na porównaniu liczby zgłoszeń danego AE w stosunku innych zdarzeń u chorych ekspozowanych na poszczególne preparaty i w odniesieniu do wszystkich raportów zawartych w bazie

danych. Obliczono proporcjonalny wskaźnik raportowania (PRR, ang. *proportional reporting ratio*) oraz iloraz szans zgłoszenia zdarzenia (ROR, ang. *reporting odds ratio*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI), przy czym wartości PRR lub ROR  $\geq 2$  i 95% CI nieobejmujący wartości 1 wskazywały na istotny sygnał bezpieczeństwa. Dodatkowo celem potwierdzenia wskazań PRR i ROR oraz zmniejszenia liczby wyników fałszywie dodatnich obliczono komponentę informacyjną (IC, ang. *information component*) i empiryczną bayesowską średnią geometryczną (EBGM, ang. *empirical Bayesian geometric mean*). Ponadto przeszukano bazę PubMed pod kątem opisów przypadków AEs związanych z inhibitorami ALK, które nie zostały wymienione w ChPL.

W badaniu *Sisi 2022* przeanalizowano występowanie psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddanych terapii inhibitorami ALK (kryzotynib, alektynib, brygatynib, cerytynib, lorlatynib) na podstawie danych z rejestru FAERS (data wyszukiwania: grudzień 2020 r.). Oceniono związek przyczynowy przy użyciu adaptacji standaryzowanego systemu WHO-UMC uwzględniającego szereg czynników, takich jak czas do wystąpienia objawów psychiatrycznych, poprawę po przerwaniu leczenia (ang. *dechallenge*) i pogorszenie po ponownym jego włączeniu (ang. *rechallenge*), obecność przerzutów do OUN, stosowanie leków mogących wywołać psychiatryczne AEs oraz rolę, jaką osoba zgłaszająca przypisała danemu inhibitorowi ALK.

Praca *Waliany 2021* skupiła się na ocenie kardiotoxyczności związanej ze stosowaniem terapii celowanych w populacji chorych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W tym celu wykonano przegląd bazy VigiBase prowadzonej przez WHO (data wyszukiwania 10.07.2020). Uwzględnione grupy leków obejmowały inhibitory ALK, w tym alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib i lorlatynib, oraz inhibitory EGFR, inhibitory BRAF i inhibitory MEK. Wykluczano leki, w przypadku których zgłoszono mniej niż 150 zdarzeń. Oceniono punkty końcowe w postaci niewydolności serca, zaburzeń przewodnictwa, wydłużenia odstępu QT, tachykardii nadkomorowej i arytmii komorowych. Przeprowadzono analizę dysproporcji, a wyniki przedstawiono w postaci ilorazu szans zgłoszenia zdarzenia (ROR) (za istotny uznano wyniki, w przypadku których dolny zakres 99% CI  $> 1$ ) oraz komponenty informacyjnej (IC) (istotny wynik w przypadku dolnej wartości 95% CI  $> 0$ ).

Autorzy badania *Zhou 2021* skupili się wyłącznie na ocenie występowania niewydolności wątroby związanej ze stosowaniem inhibitorów ALK (AIHFE, ang. *ALK TKI induced hepatic failure events*) w populacji chorych z rakiem płuca w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W tym celu przeszukano zgłoszenia z 7-letniego okresu czasu z bazy danych FAERS (zakres czasowy: styczeń 2013 r. - grudzień 2019 r.). Zdarzenia wyszukiwano na podstawie definicji ze słownika MedDRA (wersja 23.0), obejmowały one

określenia (ang. *preferred terms*): niewydolność wątroby (ang. *hepatic failure*), podostra niewydolność wątroby (ang. *subacute hepatic failure*), ostra niewydolność wątroby (ang. *acute hepatic failure*), niewydolność wątroby i nerek (ang. *hepatorenal failure*), piorunujące zapalenie wątroby (ang. *hepatitis fulminant*), encefalopatia wątrobowa (ang. *hepatic encephalopathy*), śpiączka wątrobowa (ang. *hepatic coma*), martwica wątroby (ang. *hepatic necrosis*), przeszczepienie wątroby (ang. *hepatic transplant*). W celu wykonania odpowiedniej analizy najpierw podzielono wszystkie zdarzenia niepożądane na grupy AIHFE i nie-AIHFE, a następnie porównano wyniki dotyczące inhibitorów ALK i pozostałych leków. Obliczono ROR oraz wykorzystano metodę *Bayesian confidence propagation neural network*; wartości ROR > 1 i liczba zdarzeń  $\geq 3$  oraz wartości IC > 0 i IC-2SD > 0 wskazują na możliwy związek pomiędzy ekspozycją na lek i wystąpieniem zdarzenia.

Metodykę opisanych badań przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 124. Metodyka badań opisanych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa; publikacje: *Omar 2021, Sisi 2022, Waliany 2021 i Zhou 2021.*

Nazwa i cel badania Konflikt interesów Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia
<p><b>Omar 2021</b></p> <p>Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów ALK w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Cancer Institute, Academic Health System, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar</i></p>	<p>Przeszukano bazę danych FAERS (zakres czasowy: 1. kwartał 2012 r. – 2. kwartał 2020 r.)</p> <p>Analizę ograniczono do raportów zdarzeń, w których inhibitory ALK wskazano jako leki najbardziej podejrzane o wywołanie AEs (ang. <i>primary suspect</i>).</p> <p>Uwzględniono dane dotyczące charakterystyki populacji (wiek, masa ciała, płeć, źródło zgłoszenia) oraz konsekwencji zdrowotnych AEs (zgon; poważne, w tym niepełnosprawność, hospitalizacje i zdarzenia zagrażające życiu; wady wrodzone oraz inne).</p> <p>Dodatkowo przeszukano bazę PubMed pod kątem opisów przypadków AEs związanych z inhibitorami ALK, które nie zostały wymienione w ChPL.</p> <p>Przeprowadzono analizę opartą na ocenie dysproporcji (ang. <i>disproportionality analysis</i>); obliczono PRR, ROR (wartości <math>\geq 2</math> oraz 95% CI nieobejmujące wartości 1 świadczą o istotności wyniku), IC oraz EBGGM (celem potwierdzenia wyników PRR, ROR oraz zmniejszenia liczby wyników fałszywie dodatnich) wraz 95% CI.</p>	<p><u>Populacja:</u> chorzy z rakiem płuca</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory ALK (kryzotynib, alektynib, brygatynib, cerytynib, lorlatynib)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> bezpieczeństwo</p>
<p><b>Sisi 2022</b></p> <p>Celem badania była ocena występowania psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP poddanych terapii inhibitorami ALK w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> praca nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>Przeszukano bazę danych FAERS (data wyszukiwania: grudzień 2020 r.)</p> <p>Włączenie danego zgłoszenia do analizy wymagało jednomyślnej decyzji co najmniej 2 z 3 lekarzy oceniających poszczególne raporty.</p> <p>Włączone zgłoszenia opisano pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej.</p> <p>Oceniono związek przyczynowy przy użyciu adaptacji standaryzowanego systemu WHO-UMC uwzględniającego czas do wystąpienia objawów psychiatrycznych, poprawę po przerwaniu leczenia i pogorszenie po ponownym włączeniu leczenia, obecność przerzutów do OUN, stosowanie leków mogących wywoływać psychiatryczne AEs oraz rolę przypisaną inhibitorowi ALK przez osobę zgłaszającą.</p>	<p><u>Populacja:</u> włączano chorych z zaawansowanym NDRP; wykluczano pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą wywołać psychiatryczne AEs (np. gorączka lub infekcja prowadzące do majaczenia i dezorientacji).</p> <p><u>Interwencja:</u> włączano zgłoszenia dotyczące inhibitorów ALK (kryzotynib, alektynib, brygatynib, cerytynib, lorlatynib); wykluczano zgłoszenia, w których jednocześnie stosowano leki świadczące o występującej wcześniej chorobie psychiatrycznej lub podatności na takowe (np. leki przeciwpsychotyczne, benzodiazepiny, leki psychostymulujące w zależności od raportowanych objawów).</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> uwzględniano psychiatryczne AEs; wykluczano zdarzenia neurologiczne (majaczenie, bezsenność, zawroty głowy, dezorientacja, otępienie) lub progresję choroby w obrębie OUN</p>

Nazwa i cel badania Konflikt interesów Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia
<p><b>Waliany 2021</b></p> <p>Celem badania była ocena związku pomiędzy lekami stosowanymi w leczeniu NDRP a zaburzeniami rytmu serca i niewydolnością serca.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano informacji o finansowaniu.</p>	<p>Przeszukano bazę danych VigiBase (data wyszukiwania: 10.07.2020)</p> <p>Uwzględniono dane dotyczące zgłoszenia, charakterystyki populacji (wiek, płeć), stosowanych leków i szczegóły AE (czas do wystąpienia, stopień nasilenia).</p> <p>Przeprowadzono analizę dysproporcji; obliczono ROR (za istotne uznano wyniki, w przypadku których dolny zakres 99% CI &gt; 1) oraz IC (za istotne uznano wyniki, w przypadku których dolny zakres 95% CI [IC<sub>025</sub>] &gt; 0).</p>	<p><u>Populacja:</u> chorzy z przerzutowym NDRP</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib), inhibitory BRAF (dabrafenib), inhibitory MEK (trametynib), inhibitory ALK i ROS1 (alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib, lorlatynib)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> niewydolność serca, zaburzenia przewodnictwa, wydłużenie odstępu QT, tachykardia nadkomorowa, arytmie komorowe</p> <p>Wykluczono leki z &lt; 150 zgłoszonymi AEs: larotrektynib, dakomitynib, selperkatynib, entrektynib, pralsetynib, kapmatynib.</p>
<p><b>Zhou 2021</b></p> <p>Celem badania była ocena występowania niewydolności wątroby związanej ze stosowaniem inhibitorów ALK w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (nr grantu LY19H310007), Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission (nr grantu 2018KY519), Basic Scientific Research Project of Wenzhou (nr grantu Y20190653)</p>	<p>Przeszukano bazę danych FAERS (zakres czasowy: styczeń 2013 – grudzień 2019)</p> <p>Skoncentrowano się na zgłoszeniach, w których poszukiwane leki określono jako najbardziej podejrzane o wywołanie AEs (ang. <i>primary suspected drug</i>).</p> <p>Obliczono ROR oraz wykorzystano metodę <i>Bayesian confidence propagation neural network</i>; wartości ROR &gt; 1 i liczba zdarzeń ≥ 3, wartości IC &gt; 0 oraz IC-2SD &gt; 0 wskazują na możliwy związek pomiędzy ekspozycją na lek i wystąpieniem zdarzenia.</p>	<p><u>Populacja:</u> chorzy z rakiem płuca</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory ALK (kryzotynib, alektynib, brygatynib, cerytynib, lorlatynib)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> niewydolność wątroby wywołana przez inhibitory ALK (AIHFE, ang. <i>ALK TKI induced hepatic failure events</i>)<sup>1</sup></p>

ALK TKI, inhibitory kinazy tyrozynowej ALK; FAERS, System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych *Food and Drug Administration*; EBGGM, empiryczna bayesowska średnia geometryczna; IC, komponenta informacyjna; OUN, ośrodkowy układ nerwowy; PRR, proporcjonalny wskaźnik raportowania; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia; WHO-UMC, *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*.

- 1 Zdarzenia wyszukiwano na podstawie definicji ze słownika MedDRA (wersja 23.0); preferowane określenia (ang. *preferred terms*): niewydolność wątroby (ang. *hepatic failure*), podostra niewydolność wątroby (ang. *subacute hepatic failure*), ostra niewydolność wątroby (ang. *acute hepatic failure*), niewydolność wątroby i nerek (ang. *hepatorenal failure*), piorunujące zapalenie wątroby (ang. *hepatitis fulminant*), encefalopatia wątrobowa (ang. *hepatic encephalopathy*), śpiączka wątrobowa (ang. *hepatic coma*), martwica wątroby (ang. *hepatic necrosis*), przeszczepienie wątroby (ang. *hepatic transplant*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 8.2 Badanie Omar 2021

W bazie FAERS w ramach badania *Omar 2021* zidentyfikowano łącznie 58 471 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych z około 8-letniego okresu czasu (lata 2012-2020), w których inhibitory ALK wskazano jako główny lek podejrzany (ang. *primary suspect*) o wywołanie AEs. Najwięcej dotyczyło kryzotynibu (n = 35 202) i cerytynibu (n = 11 248), a następnie kolejno alektynibu (n = 6 173), lorlatynibu (n = 3 076) i brygatynibu (n = 2 772). Średni wiek zawierał się w zakresie od 55,9 lat (cerytynib) do 61,6 lat (alektynib), średnia masa ciała wynosiła od 64,2 kg (cerytynib) do 69,3 kg (brygatynib) i większość chorych stanowiły kobiety: od 54,46% (cerytynib) do 59,39% (alektynib). Najczęściej informacje o wystąpieniu AEs były zgłoszone przez lekarza lub konsumenta (łącznie > 65% raportów). Szczegółowe dane o charakterystyce populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 125. Charakterystyka populacji pacjentów z uwzględnionych zgłoszeń AEs dotyczących inhibitorów ALK; publikacja *Omar 2021*.

Charakterystyka	Kryzotynib	Cerytynib	Alektynib	Brygatynib	Lorlatynib	p <sup>1</sup>
Liczba zgłoszonych AEs	35202	11 248	6 173	2 772	3 076	–
Wiek, średnia (SD) [lata]	61,1 (16,85)	55,9 (14,99)	61,6 (14,03)	59,1 (12,81)	59,2 (17,06)	p<0,001
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	65,6 (19,82)	64,2 (17,12)	68,5 (17,0)	69,3 (15,57)	68,8 (20,46)	p<0,001
<b>Płeć, n (%)</b>						
Mężczyźni	13349 (27,92%)	4545 (40,41%)	2164 (35,06%)	948 (34,2%)	1136 (36,93%)	
Kobiety	19997 (56,81%)	6010 (53,43%)	3666 (59,39%)	1624 (58,59%)	1666 (54,16%)	p<0,001
Brak danych	1856 (5,27%)	693 (6,16%)	343 (5,56%)	200 (7,22%)	274 (8,91%)	
<b>Źródło zgłoszenia, n (%)</b>						
Konsument	10654 (30,27%)	2392 (21,27%)	3054 (49,47%)	1138 (41,05%)	664 (21,59%)	
Lekarz	13198 (37,49%)	5488 (48,79%)	2079 (33,68%)	1026 (37,01%)	1358 (44,15%)	
Farmaceuta	3657 (10,39%)	538 (4,78%)	596 (9,65%)	234 (8,44%)	419 (13,62%)	p<0,001
Inne	7239 (20,56%)	1796 (15,97%)	322 (5,22%)	284 (10,25%)	328 (10,66%)	
Brak danych	184 (0,52%)	895 (7,96%)	36 (0,58%)	4 (0,14%)	61 (1,98%)	

1 Wartość p podano dla analizy wariancji w przypadku zmiennych ciągłych i dla testu chi-kwadrat w przypadku zmiennych kategoriycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie istotnych sygnałów bezpieczeństwa dla analizowanych leków podzielone pod względem poszczególnych kategorii klasyfikacji układów i narządów Med-DRA. W przypadku wszystkich opisywanych produktów leczniczych była to kategoria nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych. Sygnały o zaburzeniach wątroby i dróg żółciowych dotyczyły cerytynibu i alektynibu, a o zaburzeniach układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – cerytynibu

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

i brygatynibu. Pojedyncze leki występowały w kategoriach: zaburzenia widzenia(kryzotynib), zaburzenia żołądka i jelit (cerytynib), badania diagnostyczne (cerytynib) i zaburzenia metabolizmu i odżywiania (lorlatynib).

Największą liczbę sygnałów bezpieczeństwa zidentyfikowano dla cerytynibu (n = 5): zaburzenia żołądka i jelit, w tym najczęściej biegunka (n = 446), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, najczęściej zaburzenia wątroby (n = 65), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, najczęściej progresja choroby (n = 491), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, najczęściej NDRP (n = 310), oraz zaburzenia badań diagnostycznych, najczęściej zwiększenie aktywności ALT (n = 91).

Dla pozostałych preparatów sygnały bezpieczeństwa występowały w 2 kategoriach. W przypadku kryzotynibu dotyczyły narządu wzroku, w tym najczęściej zaburzeń widzenia (n = 404), i nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, najczęściej progresji choroby (n = 778). Dla alektynibu zidentyfikowano zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym najczęściej nieprawidłowa funkcja wątroby (n = 17), i nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, najczęściej przerzuty do OUN (n = 48), natomiast dla brygatynibu: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, najczęściej kaszel (n = 40) i nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, najczęściej progresja choroby (n = 154).

Z kolei istotne sygnały bezpieczeństwa związane ze stosowaniem lorlatynibu wykryto w kategoriach zaburzenia metabolizmu i odżywiania (PRR = 3,34 95% CI: 2,95; 3,78], ROR = 3,53 [95% CI: 3,09; 4,04]), w tym najczęściej hipercholesterolemia (n = 36), oraz, podobnie jak dla pozostałych leków tej klasy, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (PRR = 3,26 [95% CI: 2,77; 3,83], ROR = 3,36 [95% CI: 2,83; 3,99]), najczęściej progresja choroby (n = 125).

Tabela 126. Istotne sygnały bezpieczeństwa dotyczące inhibitorów ALK w podziale według klasyfikacji układów i narządów MedDRA; publikacja *Omar 2021*.

Lek	PRR (95% CI)	ROR (95% CI)	IC (95% CI)	EBGM (95% CI)
<b>Zaburzenia oka</b>				
Kryzotynib	2,09 (1,97; 2,21)	2,12 (2,0; 2,26)	70,05 (65,97; 74,37)	2,09 (1,97; 2,22)
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>				
Kryzotynib	4,26 (4,09; 4,45)	4,57 (4,27; 4,67)	70,81 (67,73; 74,04)	4,25 (4,07; 4,45)
Cerytynib	9,31 (8,87; 9,77)	10,53 (9,96; 11,13)	68,65 (64,95; 72,56)	9,29 (8,79; 9,82)
Alektynib	2,03 (1,76; 2,36)	2,06 (1,77; 2,40)	64,73 (55,64; 75,29)	2,03 (1,75; 2,37)
Brygatynib	8,43 (7,61; 9,34)	9,41 (8,38; 10,57)	64,47 (57,39; 72,41)	8,43 (7,50; 9,47)
Lorlatynib	3,26 (2,77; 3,83)	3,36 (2,83; 3,99)	63,39 (53,44; 75,20)	3,26 (2,74; 3,86)



Lek	PRR (95% CI)	ROR (95% CI)	IC (95% CI)	EBGM (95% CI)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Cerytynib	2,19 (2,1; 2,29)	2,41 (2,29; 2,54)	71,27 (67,72; 75,01)	2,19 (2,08; 2,31)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
Cerytynib	4,4 (3,99; 4,86)	4,52 (4,08; 5,01)	65,88 (59,47; 72,98)	4,40 (3,97; 4,87)
Alektynib	2,60 (2,18; 3,09)	2,63 (2,20; 3,14)	63,39 (53,02; 75,78)	2,60 (2,17; 3,10)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Cerytynib	1,96 (1,86; 2,07)	2,08 (1,96; 2,20)	70,42 (66,35; 74,73)	1,96 (1,85; 2,08)
Brygatynib	2,15 (1,94; 2,38)	2,31 (2,06; 2,59)	66,51 (59,29; 74,61)	2,15 (1,92; 2,41)
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Cerytynib	2,05 (1,93; 2,18)	2,15 (2,01; 2,30)	69,62 (65,14; 74,41)	2,05 (1,92; 2,19)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Lorlatynib	3,34 (2,95; 3,78)	3,53 (3,09; 4,04)	64,89 (56,81; 74,13)	3,34 (2,92; 3,82)

EBGM, empiryczna bayesowska średnia geometryczna; IC, komponenta informacyjna; PRR, proporcjonalny wskaźnik raportowania; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia.

Przeanalizowano konsekwencje zdrowotne związane z wykrytymi istotnymi sygnałami bezpieczeństwa. Odsetek zgonów zawierał się w zakresie od 9,88% (alektynib), poprzez m. in. 24,63% w przypadku lorlatynibu, do 30,31% (kryzotynib). Brygatynib cechował się najniższym (23,64%), a lorlatynib najwyższym odsetkiem (35,79%) poważnych skutków wystąpienia AEs, zdefiniowanych jako niepełnosprawność, hospitalizacje i zdarzenia zagrażające życiu. Pozostałe wyniki stwierdzano najrzadziej dla kryzotynibu i lorlatynibu (po 39,58%), a najczęściej dla brygatynibu (60,36%). Jedynie po stosowaniu cerytynibu opisano późniejsze występowanie wad wrodzonych (n = 11). Szczegółowe dane podano w poniższej tabeli.

**Tabela 127. Konsekwencje zdrowotne związane z istotnymi sygnałami bezpieczeństwa dotyczącymi inhibitorów ALK; publikacja Omar 2021.**

Lek	Zgon	Poważne <sup>1</sup>	Inne
Alektynib	9,88%	30,23%	59,88%
Brygatynib	16,00%	23,64%	60,36%
Cerytynib <sup>2</sup>	19,40%	34,11%	46,36%
Kryzotynib	30,31%	30,11%	39,58%
Lorlatynib	24,63%	35,79%	39,58%

<sup>1</sup> Kategoria obejmuje niepełnosprawność, hospitalizacje i zdarzenia zagrażające życiu;

<sup>2</sup> Wyłącznie dla cerytynibu stwierdzono późniejsze występowanie wad wrodzonych (n = 11).

Ponadto w ramach dodatkowego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów publikacji *Omar 2021* w bazie PubMed odnaleziono 17 opisów zdarzeń niepożądanych niewymienionych w ChPL poszczególnych produktów leczniczych u pacjentów, których poddano terapii inhibitorami ALK. W przypadku

2 (reakcja sarkoidalna i zapalenie kości) nie zidentyfikowano żadnych raportów w bazie FAERS. Spośród pozostałych 15 AEs wykryto istotne sygnały dotyczące cholestazy, odmy opłucnowej, piorunującego zapalenia wątroby, miastonii, zapalenia trzustki, reakcji nadwrażliwości na światło, białkomoczu, tętniczego nadciśnienia płucnego, toksycznej nekrolizy naskórka i perforacji odbytnicy, natomiast nie stwierdzono ich po analizie danych dla łysienia, utraty wzroku, zaćmy, obrzęku płamki oraz migotania komór. Istotne wyniki dla lorlatynibu uzyskano dla miastonii, białkomoczu i tętniczego nadciśnienia płucnego. Szczegółowe dane podano poniżej w tabeli.

Tabela 128. Istotne sygnały bezpieczeństwa dotyczące inhibitorów ALK w podziale według klasyfikacji układów i narządów MedDRA; zdarzenia niepożądane zidentyfikowane dodatkowo na podstawie opublikowanych opisów przypadków; publikacja *Omar 2021*.

Lek	PRR (95% CI)	ROR (95% CI)	IC (95% CI)	EBGM (95% CI)
<b>Cholestaza</b>				
Cerytynib	6,65 (3,95; 10,88)	6,65 (3,95; 10,90)	55,98 (33,72; 92,93)	6,55 (3,94; 10,87)
Brygatynib	7,09 (2,66; 18,87)	7,10 (2,66; 18,92)	52,06 (19,52; 138,83)	7,08 (2,66; 18,89)
<b>Odma opłucnowa</b>				
Kryzotynib	3,29 (2,18; 4,95)	3,29 (2,18; 4,95)	58,21 (38,66; 87,66)	3,28 (2,18; 4,94)
Cerytynib	3,13 (1,49; 6,56)	3,13 (1,49; 6,57)	54,85 (26,14; 115,12)	3,13 (1,49; 6,56)
Alektynib	4,88 (2,19; 10,87)	4,89 (2,19; 10,89)	53,76 (24,14; 119,75)	4,88 (2,19; 10,87)
<b>Piorunujące zapalenie wątroby</b>				
Kryzotynib	10,47 (6,88; 15,92)	10,47 (6,88; 15,94)	56,42 (37,08; 85,85)	10,39 (6,83; 15,81)
<b>Miastenia</b>				
Lorlatynib	6,05 (1,95; 18,74)	6,05 (1,95; 18,78)	IC=51,45 (16,58; 159,67)	6,04 (1,95; 18,76)
<b>Zapalenie trzustki</b>				
Brygatynib	2,59 (1,16; 5,75)	2,59 (1,16; 5,75)	54,68 (24,54; 121,83)	2,59 (1,16; 5,76)
<b>Reakcje nadwrażliwości na światło</b>				
Kryzotynib	2,20 (1,35; 3,59)	2,20 (1,35; 3,60)	57,74 (35,36; 94,31)	2,20 (1,35; 3,59)
Cerytynib	4,30 (2,32; 8,00)	4,31 (2,32; 8,01)	55,42 (29,80; 103,06)	4,30 (2,31; 8,00)
Alektynib	20,43 (13,91; 30,00)	20,51 (13,95; 30,17)	55,93 (38,03; 82,26)	20,38 (13,85; 29,97)
Brygatynib	20,97 (11,92; 36,89)	21,05 (11,94; 37,13)	53,66 (30,43; 94,64)	20,94 (11,87; 36,94)
<b>Białkomocz</b>				
Lorlatynib	7,30 (3,04; 17,53)	7,31 (3,04; 17,58)	52,66 (21,90; 126,63)	7,30 (3,03; 17,55)
<b>Tętnicze nadciśnienie płucne</b>				
Brygatynib	2,92 (1,1; 7,77)	2,92 (1,09; 7,79)	53,34 (20; 142,22)	2,92 (1,09; 7,78)
Lorlatynib	9,2 (5,46; 15,53)	9,24 (5,47; 15,63)	55,29 (32,7; 93,49)	9,2 (5,44; 15,55)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Lek	PRR (95% CI)	ROR (95% CI)	IC (95% CI)	EBGM (95% CI)
<b>Toksyczna nekroliza naskórka</b>				
Alektynib	2,2 (1,1; 4,39)	2,2 (1,1; 4,4)	55,75 (27,89; 111,53)	2,2(1,1; 4,39)
<b>Perforacja odbytnicy</b>				
Kryzotynib	7,83 (1,95; 31,45)	7,83 (1,95; 31,45)	49,92 (12,43; 200,45)	7,79 (1,94; 31,29)

EBGM, empiryczna bayesowska średnia geometryczna; IC, komponenta informacyjna; PRR, proporcjonalny wskaźnik raportowania; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia.

### 8.3 Badanie Sisi 2022

W ramach badania *Sisi 2022* wyszukiwanie w bazie FAERS zostało przeprowadzone w grudniu 2020 r. Dane dotyczące psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych rozpoczęto gromadzić dla kryzotynibu od 2012 r., dla cerytynibu od 2014 r., dla alektynibu i lorlatynibu od 2016 r., natomiast w przypadku brygatynibu od 2017 r. Łącznie odnaleziono 14 323 zdarzeń niepożądanych ogółem podejrzewanych o związek przyczynowy z inhibitorami ALK, spośród których 584 było psychiatrycznymi AEs, natomiast finalnie 95 (0,7%) uznano za skutek stosowania tej grupy leków (kryzotynib = 29, lorlatynib = 26, alektynib = 18, cerytynib = 12, brygatynib = 10). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zaburzenia nastroju (n = 39), zaburzenia psychotyczne (n = 24), niepokój, pobudzenie i drażliwość (n = 25), a pozostałe obejmowały senność, zaburzenia poznawcze, zaburzenia odżywiania, uczucie strachu i napady paniki oraz nieprawidłowe zachowania, w tym 6 przypadków podjętych lub dokonanych prób samobójczych.

Ogółem, większość populacji stanowiły kobiety (n = 61; 65,6%), a najliczniej reprezentowanymi przedziałami wiekowymi były 50-64 lata (n = 28; 29,5%) i 30-49 lat (n = 20; 21,1%). Najczęściej zgłoszenia zostały przekazane przez lekarza (n = 39; 43,9%) i pochodziły z regionu Ameryki Północnej (n = 49; 51,6%).

Łącznie dla wszystkich inhibitorów ALK mediana czasu do początku objawów wynosiła 19 dni (IQR: 7; 230), najmniej w przypadku lorlatynibu, 5 dni (IQR: 3; 15), i alektynibu, 25 dni (IQR: 8; 70), natomiast najwięcej u osób stosujących kryzotynib, 115 dni (IQR: 17; 258), oraz cerytynib, 1076 dni (1 przypadek). Nie były dostępne tego typu dane dla brygatynibu. Pacjenci stosujący jednocześnie glikokortykosteroidy stanowili 11,6% populacji, z kolei zajęcie mózgowia stwierdzono u 5,3% osób – **odsetki te kształtowały się podobnie w przypadku lorlatynibu, odpowiednio 15,4% oraz 3,8%.**

Konsekwencje zdrowotne zgłoszonych zdarzeń najczęściej określono jako ciężkie (ang. *serious*) (n = 70; 73,7%) – od 58,6% w przypadku kryzotynibu do 88,5% u chorych poddanych terapii lorlatynibem. U 10 (10,5%) osób wystąpił zgon lub zdarzenie zagrażające życiu, największe ryzyko dotyczyło cerytynibu

(n = 3; 25,0%). 30 pacjentów (31,6%) wymagało hospitalizacji, największy odsetek stwierdzono u pacjentów stosujących alektynib (n = 10; 55,6%). Wynik dla niepełnosprawności zgłoszono jedynie dla lorlatynibu (n = 2; 7,7%).

Związek przyczynowy najczęściej opisano jako prawdopodobny (n = 66; 69,5%), a dalej jako wysoce prawdopodobny (n = 15; 15,8%), możliwy (n = 12; 12,6%) i mało prawdopodobny (n = 2; 2,1%).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę demograficzną i kliniczną populacji, której dotyczyły analizowane psychiatryczne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów ALK, wraz z ich konsekwencjami zdrowotnymi oraz ocenionym prawdopodobieństwem związku przyczynowego.

Tabela 129. Charakterystyka demograficzna i kliniczna psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem inhibitorów ALK; publikacja *Sisi* 2022.

Charakterystyka	Kryzotynib	Alektynib	Brygatynib	Cerytynib	Lorlatynib	Inhibitory ALK, psychiatryczne AEs	Inhibitory ALK, AEs inne niż psychiatryczne
Liczba zgłoszeń, n (%) <sup>1</sup>	29 (0,3%)	18 (0,7%)	10 (1,2%)	12 (0,6%)	26 (2,8%)	95 (0,7%)	14228 (99,3%)
<b>Płeć, n (%)</b>							
Kobiety	19 (65,5%)	13 (72,2%)	7 (77,8%)	8 (66,7%)	14 (56,0%)	61 (65,6%)	7245 (55,9%)
Mężczyźni	10 (34,5%)	5 (27,8%)	2 (22,2%)	4 (33,3%)	11 (44,0%)	32 (34,4%)	5,716 (44,1%)
Brak danych	–	–	1 (-)	–	1 (-)	2 (-)	1267 (-)
<b>Wiek, n (%)</b>							
Dorośli	20 (69,0%)	11 (91,7%)	2 (66,7%)	5 (71,4%)	13 (59,1%)	51 (69,9%)	5745 (55,6%)
18-29 lat	–	–	–	1 (20,0%)	2 (15,4%)	3 (5,9%)	246 (4,3%)
30-49 lat	6 (30,0%)	7 (63,3%)	–	1 (20,0%)	6 (46,2%)	20 (39,2%)	1937 (33,7%)
50-64 lat	14 (70,0%)	4 (36,4%)	2 (100,0%)	3 (60,0%)	5 (38,5%)	28 (54,9%)	3562 (62,0%)
Osoby w wieku podeszłym	9 (21,0%)	1 (8,3%)	1 (33,3%)	2 (28,6%)	9 (40,9%)	22 (30,1%)	4250 (41,2%)
65-74 lat	5 (55,6%)	1 (100,0%)	–	1 (50,0%)	6 (66,7%)	13 (59,1%)	2571 (60,5%)
75-84 lat	4 (44,4%)	–	1 (100,0%)	–	2 (22,2%)	7 (31,8%)	1401 (33,0%)
≥ 85 lat	–	–	–	1 (50,0%)	1 (11,1%)	2 (9,1%)	278 (6,5%)
Inny	–	–	–	–	–	–	330 (3,2%)
Brak danych	–	6 (-)	7 (-)	5 (-)	4 (-)	22 (-)	3903 (-)
<b>Źródło zgłoszenia, n (%)</b>							
Konsument	6 (20,7%)	10 (55,6%)	8 (80,0%)	3 (25,0%)	3 (11,5%)	30 (36,4%)	4231 (30,2%)
Lekarz	10 (34,5%)	6 (33,3%)	2 (20,0%)	8 (66,7%)	13 (50,0%)	39 (43,9%)	5616 (40,1%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Charakterystyka	Kryzotynib	Alektynib	Brygatynib	Cerytynib	Lorlatynib	Inhibitory ALK, psychiatryczne AEs	Inhibitory ALK, AEs inne niż psychiatryczne
Inne	13 (44,8%)	2 (11,1%)	–	1 (8,3%)	10 (38,5%)	26 (19,7%)	4148 (40,2%)
Brak danych	–	–	–	–	–	–	233 (-)
<b>Region (ang. reporter country), n (%)</b>							
Ameryka Północna	16 (55,2%)	10 (55,6%)	10 (100,0%)	5 (41,7%)	8 (30,8%)	49 (51,6%)	8140 (57,2%)
Europa	5 (17,2%)	7 (38,9%)	–	3 (25,0%)	8 (30,8%)	23 (24,2%)	2576 (18,1%)
Azja	8 (27,6%)	1 (5,6%)	–	4 (33,3%)	10 (38,5%)	23 (24,2%)	2980 (21,0%)
Inny	–	–	–	–	–	–	527 (3,7%)
Brak danych	–	–	–	–	–	–	5 (-)
<b>Czas do początku objawów, mediana (IQR) [dni]</b>							
Czas do początku objawów	115 (17-258) N = 10	25 (8-70) N = 5	–	1076 N = 1	5 (3-15) N = 7	19 (7-230) N = 23	Nie obliczono
<b>Konsekwencje zdrowotne (ang. outcome), n (%)</b>							
Ciężkie (ang. serious)	17 (58,6%)	12 (66,7%)	8 (80,0%)	10 (83,3%)	23 (88,5%)	70 (73,7%)	10272 (72,2%)
Zgon lub zdarzenia zagrażające życiu	5 (17,2%)	1 (5,6%)	–	3 (25,0%)	1 (3,8%)	10 (10,5%)	3921 (27,6%)
Niepełnosprawność	–	–	–	–	2 (7,7%)	2 (2,1%)	121 (0,8%)
Hospitalizacja	6 (20,7%)	10 (55,6%)	3 (30,0%)	2 (16,7%)	9 (34,6%)	30 (31,6%)	2875 (20,2%)
Inne ciężkie	6 (20,7%)	1 (5,6%)	5 (50,0%)	5 (41,7%)	11 (42,3%)	28 (29,5%)	3355 (23,6%)
Nieciężkie lub brak danych	12 (41,4%)	6 (33,3%)	2 (20,0%)	2 (16,7%)	3 (11,5%)	25 (26,3%)	3956 (27,8%)
<b>Podjęte działania i powrót do zdrowia (ang. action and recovery), n (%)</b>							
Przerwanie leczenia	7 (24,1%)	4 (22,2%)	–	2 (16,7%)	17 (65,4%)	30 (31,6%)	Nie obliczono

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Charakterystyka	Kryzotynib	Alektynib	Brygatynib	Cerytynib	Lorlatynib	Inhibitory ALK, psychiatryczne AEs	Inhibitory ALK, AEs inne niż psychiatryczne
Poprawa po przerwaniu leczenia (ang. <i>dechallenge</i> )	3 (10,3%)	2 (11,1%)	–	1 (8,3%)	13 (50,0%)	19 (20,0%)	Nie obliczono
Pogorszenie po wznowieniu leczenia (ang. <i>rechallenge</i> )	–	–	–	–	1 (3,8%)	1 (1,1%)	Nie obliczono
<b>Efekty synergii lub alternatywne wyjaśnienia, n (%)</b>							
Glikokortykosteroidy	3 (10,3%)	2 (11,1%)	2 (20,0%)	–	4 (15,4%)	11 (11,6%)	Nie obliczono
Zajęcie mózgowia	–	1 (5,6%)	3 (30,0%)	–	1 (3,8%)	5 (5,3%)	Nie obliczono
<b>Związek przyczynowy, n (%)</b>							
Wysoce prawdopodobny (ang. <i>highly probable</i> )	3 (10,3%)	1 (5,6%)	–	1 (8,3%)	10 (38,5%)	15 (15,8%)	Nie obliczono
Prawdopodobny (ang. <i>probable</i> )	23 (79,3%)	15 (83,3%)	5 (50,0%)	11 (91,7%)	12 (46,2%)	66 (69,5%)	Nie obliczono
Możliwy (ang. <i>possible</i> )	3 (10,3%)	1 (5,6%)	5 (50,0%)	–	3 (11,5%)	12 (12,6%)	Nie obliczono
Mało prawdopodobny (ang. <i>unlikely</i> )	–	1 (5,6%)	–	–	1 (3,8%)	2 (2,1%)	Nie obliczono

1 W przypadku liczby zgłoszeń w nawiasach podano stosunek liczby przypadków psychiatrycznych AEs do liczby przypadków pozostałych AEs.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 8.4 Badanie *Waliany 2021*

Całkowita liczba trafień w bazie VigiBase wynosiła 21 740 021. Wśród nich odnaleziono 98 765 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia celowanego u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spośród których najwięcej dotyczyło inhibitorów EGFR (n = 61 383), a dalej inhibitorów BRAF i MEK (n = 21 842) i inhibitorów ALK (n = 15 540). Zaburzenia rytmu serca stanowiły 1,8% AEs (n = 1 783), natomiast niewydolność serca 1,2% AEs (n = 1 146). Poniżej w kolejnych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki dla inhibitorów ALK (pominięto porównanie względem innych celowanych terapii stosowanych u chorych na NDRP, ponieważ nie stanowią one komparatora w niniejszym raporcie).

Oceniono związek pomiędzy stosowaniem celowanych terapii na NDRP a występowaniem zaburzeń przewodnictwa, w tym bradykardii, nieprawidłowej funkcji węzła zatokowego, bloków przedsionkowo-komorowych i bloków odnog pęczka Hisa. Spośród inhibitorów ALK kryzotynib cechował się istotnie większą szansą ich wystąpienia niż pozostałe leki tej grupy, ROR = 1,75 (99% CI: 1,30; 2,36). Zarówno kryzotynib, jak i alektynib charakteryzowały się znamiennej statystycznie większą wartością ROR niż wszystkie inne preparaty zgłoszone w bazie VigiBase, odpowiednio ROR = 5,43 (99% CI: 4,63; 6,37) i ROR = 5,83 (99% CI: 4,33; 7,84). Z kolei istotnie niższą szansę tych zdarzeń stwierdzono w przypadku lorlatynibu i cerytynibu w porównaniu do innych inhibitorów ALK, ROR = 0,21 (99% CI: 0,07; 0,69) oraz ROR = 0,29 (99% CI: 0,15; 0,54).

Tabela 130. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania zaburzeń przewodnictwa; publikacja *Waliany 2021*.

Porównanie	ROR (99% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
<b>Alektynib (n = 78; 3,13%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	1,38 (0,99; 1,93)	–
Względem całej bazy VigiBase	<b>5,83 (4,33; 7,84)</b>	2,46 (2,12)
<b>Brygatynib (n = 5; 0,82%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,33 (0,10; 1,04)	–
Względem całej bazy VigiBase	1,50 (0,47; 4,76)	0,52 (-1,01)
<b>Cerytynib (n = 18; 0,79%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	<b>0,29 (0,15; 0,54)</b>	–
Względem całej bazy VigiBase	1,44 (0,78; 2,64)	0,50 (-0,24)



Porównanie	ROR (99% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
<b>Kryzotynib (n = 270; 2,92%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	<b>1,75 (1,30; 2,36)</b>	–
Względem całej bazy VigiBase	<b>5,43 (4,63; 6,37)</b>	2,39 (2,21)
<b>Lorlatynib (n = 5; 0,55%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	<b>0,21 (0,07; 0,69)</b>	–
Względem całej bazy VigiBase	1,01 (0,32; 3,20)	0,01 (-1,52)

IC, komponenta informacyjna; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia.

Jedynie kryzotynib charakteryzował się istotną statystycznie zwiększoną szansą wystąpienia wydłużenia odstępu QT w porównaniu do innych inhibitorów ALK, ROR = 1,91 (99%: 1,22; 3,00), natomiast mniejszą szansę obserwowano w przypadku alektynibu, ROR = 0,36 (99% CI: 0,16; 0,80). W porównaniu do wszystkich zgłoszeń w bazie VigiBase znamienne wyniki stwierdzono w przypadku alektynibu, cerytynibu, kryzotynibu oraz lorlatynibu – wszystkie wskazywały na zwiększenie szansy zgłoszenia tych zdarzeń.

Tabela 131. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania wydłużenia odstępu QT; publikacja *Waliandy 2021*.

Porównanie	ROR (99% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
<b>Alektynib (n = 11; 0,44%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	<b>0,36 (0,16; 0,80)</b>	–
Względem całej bazy VigiBase	<b>3,64 (1,67; 7,92)</b>	1,70 (0,73)
<b>Brygatynib (n = 3; 0,49%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,44 (0,10; 1,96)	–
Względem całej bazy VigiBase	4,08 (0,92; 18,10)	1,50 (-0,55)
<b>Cerytynib (n = 26; 1,14%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	1,04 (0,60; 1,81)	–
Względem całej bazy VigiBase	<b>9,48 (5,70; 15,75)</b>	3,02 (2,41)
<b>Kryzotynib (n = 126; 1,36%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	<b>1,91 (1,22; 3,00)</b>	–
Względem całej bazy VigiBase	<b>11,37 (9,02; 14,33)</b>	3,43 (3,16)
<b>Lorlatynib (n = 5; 0,55%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,49 (0,15; 1,57)	–
Względem całej bazy VigiBase	<b>4,58 (1,44; 14,54)</b>	1,78 (0,26)

IC, komponenta informacyjna; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

W kolejnych trzech tabelach przedstawiono wyniki dla następujących zdarzeń: tachykardii nadkomorowej, arytmii komorowych oraz niewydolności serca. W przypadku porównań poszczególnych inhibitorów ALK z innymi lekami tej grupy i z wszystkimi zgłoszeniami w bazie VigiBase nie stwierdzono żadnego istotnego statystycznie wyniku.

Tabela 132. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania tachykardii nadkomorowej; publikacja *Waliany 2021*.

Porównanie	ROR (99% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
<b>Alektynib (n = 7; 0,28%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,67 (0,24; 1,87)	–
Względem całej bazy VigiBase	0,53 (0,20; 1,41)	-0,86 (-2,12)
<b>Cerytynib (n = 6; 0,26%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,62 (0,21; 1,89)	–
Względem całej bazy VigiBase	0,50 (0,17; 1,43)	-0,94 (-2,32)
<b>Kryzotynib (n = 44; 0,48%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	1,66 (0,81; 3,42)	–
Względem całej bazy VigiBase	0,90 (0,61; 1,33)	-0,15 (-0,61)
<b>Lorlatynib (n = 5; 0,55%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	1,43 (0,43; 4,76)	–
Względem całej bazy VigiBase	1,05 (0,33; 3,34)	0,07 (-1,46)

IC, komponenta informacyjna; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia.

Tabela 133. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania arytmii komorowych; publikacja *Waliany 2021*.

Porównanie	ROR (99% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
<b>Alektynib (n = 5; 0,20%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	3,74 (0,83; 16,94)	–
Względem całej bazy VigiBase	1,66 (0,52; 5,25)	0,64 (-0,88)
<b>Cerytynib (n = 1; 0,04%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,53 (0,04; 7,80)	–
Względem całej bazy VigiBase	0,36 (0,03; 4,76)	-1,12 (-4,92)
<b>Kryzotynib (n = 5; 0,05%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,48 (0,11; 2,19)	–
Względem całej bazy VigiBase	0,45 (0,14; 1,41)	-1,09 (-2,62)
<b>Lorlatynib (n = 1; 0,11%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	1,48 (0,10; 21,81)	–

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Porównanie	ROR (99% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
Względem całej bazy Vigibase	0,92 (0,07; 12,07)	-0,08 (-3,88)

IC, komponenta informacyjna; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia.

Tabela 134. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy Vigibase pod względem występowania niewydolności serca; publikacja *Waliany 2021*.

Porównanie	ROR (99% CI)	IC (IC <sub>025</sub> )
<b>Alektynib (n = 21; 0,84%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,92 (0,50; 1,69)	–
Względem całej bazy Vigibase	1,20 (0,68; 2,12)	0,26 (-0,42)
<b>Brygatynib (n = 2; 0,33%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,35 (0,06; 2,21)	–
Względem całej bazy Vigibase	0,47 (0,08; 2,90)	-0,93 (-3,52)
<b>Cerytynib (n = 11; 0,48%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	0,49 (0,22; 1,10)	–
Względem całej bazy Vigibase	0,69 (0,32; 1,50)	-0,52 (-1,49)
<b>Kryzotynib (n = 96; 1,04%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	1,45 (0,91; 2,32)	–
Względem całej bazy Vigibase	1,48 (1,14; 1,93)	0,56 (0,26)
<b>Lorlatynib (n = 11; 1,22%)</b>		
Względem innych inhibitorów ALK	1,38 (0,61; 3,11)	–
Względem całej bazy Vigibase	1,75 (0,80; 3,83)	0,76 (-0,22)

IC, komponenta informacyjna; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia.

## 8.5 Badanie Zhou 2021

W ramach wyszukiwania w bazie FAERS uzyskano początkowo 8 221 278 trafień. Najwięcej dotyczyło kryzotynibu (6 594 ogółem, w tym 40 AIHFE), a następnie kolejno cerytynibu (1 227, w tym 8 AIHFE), alektynibu (1 090, 9 AIHFE), brygatynibu (547, 2 AIHFE) oraz najmniej w przypadku lorlatynibu (500, 2 AIHFE).

Dla 3 spośród 9 poszukiwanych AE określonych łącznie jako AIHFE uzyskano wyniki świadczące o potencjalnym związku pomiędzy ekspozycją na lek i zdarzeniem niepożądanym. Sygnały bezpieczeństwa dotyczące niewydolności wątroby stwierdzono w przypadku alektynibu, cerytynibu i kryzotynibu, przypadki piorunującego zapalenia wątroby zarejestrowano wyłącznie dla kryzotynibu, a wyniki analizy spełniały przyjęte kryteria istotności. Znamienne wartości IC (IC-2SD) dla martwicy wątroby obserwowano w związku ze zastosowaniem alektynibu. Z kolei zarówno lorlatynib (1 przypadek niewydolności wątroby

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

oraz 1 przypadek martwicy wątroby), jak i brygatynib (2 przypadki niewydolności wątroby) nie uzyskały istotnych sygnałów bezpieczeństwa.

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych leków i punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 135. Istotne sygnały bezpieczeństwa dotyczące niewydolności wątroby wywołanej przez inhibitory ALK; publikacja Zhou 2021.

Lek	Liczba zdarzeń	ROR (95% CI)	IC (IC-2SD)
<b>Niewydolność wątroby</b>			
Alektynib	7	4,95 (2,36; 10,42)	1,97 (0,91)
Brygatynib	2	–	1,05 (-0,78)
Cerytynib	6	3,77 (1,69; 8,40)	1,64 (0,50)
Kryzotynib	21	2,45 (1,60; 3,76)	1,25 (0,62)
Lorlatynib	1	–	1,41 (-0,94)
<b>Piorunujące zapalenie wątroby</b>			
Alektynib	–	–	–
Brygatynib	–	–	–
Cerytynib	–	–	–
Kryzotynib	6	7,86 (3,52; 17,54)	2,36 (1,23)
Lorlatynib	–	–	–
<b>Martwica wątroby</b>			
Alektynib	2	–	1,97 (0,15)
Brygatynib	–	–	–
Cerytynib	1	–	1,20 (-1,16)
Kryzotynib	2	–	0,91 (-0,92)
Lorlatynib	1	–	0,38 (-1,98)

IC, komponenta informacyjna; ROR, iloraz szans zgłoszenia zdarzenia.

Dodatkowo przeanalizowano charakterystykę pacjentów z rakiem płuca, u których zgłoszono wystąpienie niewydolności wątroby (n = 37) lub piorunującego zapalenia wątroby (n = 6). Wiek chorych zawierał się w zakresie od 7 do 80 lat (większość > 45 r.ż.), większość stanowiły kobiety (27 kobiet, 15 mężczyzn, u 1 osoby brak danych co do płci). Dostępne dane wskazywały na to, że opisywane zdarzenia pojawiały się najczęściej do 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Dalsze konsekwencje zdrowotne obejmowały w większości zgon (n = 25), a dalej kolejno inne poważne konsekwencje (n = 9), hospitalizacje (n = 7) i niepełnosprawność (n = 1) (u jednego chorego brak danych).

## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Lorviqua z dnia 7 kwietnia 2022 roku (*ChPL Lorviqua 2022*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: hipercholesterolemia (81,1%), hipertriglicydemia (67,2%), obrzęki (55,7%), neuropatia obwodowa (43,7%), zwiększenie masy ciała (30,9%), zaburzenia funkcji poznawczych (27,7%), zmęczenie (27,3%), ból stawów (23,5%), biegunka (22,9%) oraz zaburzenia nastroju (21,0%).

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 7,4% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zaburzenia funkcji poznawczych i nieinfekcyjne zapalenie płuc.

Konieczność zmniejszenia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiła u 20,0% pacjentów otrzymujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były obrzęki i neuropatia obwodowa. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 3,2% pacjentów przyjmujących lorlatynib. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były objawy zaburzeń funkcji poznawczych, neuropatia obwodowa, nieinfekcyjne zapalenie płuc i zaburzenia psychiatryczne.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące u 476 dorosłych pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP leczonych lorlatynibem w dawce 100 mg raz na dobę biorących udział w badaniu A (N = 327) oraz badaniu CROWN (N=149).

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 136 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko

(< 1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 136. Działania niepożądane u pacjentów leczonych lorlatynibem w dawce 100 mg raz na dobę biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu (*ChPL Lorviqua 2022*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*	Bardzo często
	Hipertriglicydemia*	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Hiperglukemia	Często
	Zaburzenia nastroju*	Bardzo często
	Zaburzenia psychotyczne*	Często
	Zmiany stanu psychicznego	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia funkcji poznawczych*	Bardzo często
	Neuropatia obwodowa*	Bardzo często
	Ból głowy	Bardzo często
	Zaburzenia mowy*	Często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia*	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieinfekcyjne zapalenie płuc*	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśni*	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki*	Bardzo często
	Zmęczenie*	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności lipazy	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności amylazy	Bardzo często
	Wydłużenie odstępu PR w zapisie elektrokardiograficznym	Niezbyt często

\* Terminy zbiorcze: hipercholesterolemia (w tym zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hipercholesterolemia); hipertriglicydemia (w tym zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, hipertriglicydemia); zaburzenia nastroju (w tym zaburzenia afektywne, nietrzymanie afektu, agresja, pobudzenie psychoruchowe, napady złości, lęk, zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I, obniżony nastrój, depresja, objawy depresyjne, nastrój euforyczny, drażliwość, mania, zmieniony nastrój, wahania nastroju, ataki paniki, zmiany osobowości, stres); zaburzenia psychotyczne (w tym omamy słuchowe, omamy, omamy wzrokowe); zaburzenia funkcji poznawczych (w tym zdarzenia

w klasyfikacji układów i narządów zaliczone do kategorii „Zaburzenia układu nerwowego”: niepamięć, zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie, zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia pamięci, upośledzenie umysłowe; a także zdarzenia z kategorii „Zaburzenia psychiczne”: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, stan splątania, delirium, dezorientacja, zaburzenia czytania). Wśród wymienionych działań niepożądanych te z kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” były częściej zgłaszane niż działania z kategorii „Zaburzenia psychiczne”; neuropatia obwodowa (w tym uczucie pieczenia, zaburzenia czucia dotyku, mrowienie, zaburzenia chodu, niedoczulica, zaburzenia funkcji motorycznych, zmniejszenie siły mięśniowej, neuralgia, neuropatia obwodowa, neurotoksyczność, parestezje, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa, porażenie nerwu strzałkowego, zaburzenia czucia); zaburzenia mowy (dyzartria, spowolnienie mowy, zaburzenia mowy); zaburzenia widzenia (w tym dwojenie, światłowstręt, fopspja, niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia, męty ciała szklistego); nieinfekcyjne zapalenie płuc (w tym śródmiąższowa choroba płuc, zacięnienie płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc); wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka grudkowo-plamista, wysypka ze świądem, wysypka); ból mięśni (w tym ból mięśniowo-kostny, ból mięśni); obrzęki (w tym obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa, opuchlizna); zmęczenie (w tym astenia, zmęczenie).

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Hipercholesterolemia/hipertriglicerydemia*

Działania niepożądane związane ze zwiększeniem stężenia cholesterolu lub triglicerydów w surowicy zgłoszono u odpowiednio 81,1% i 67,2% pacjentów. Wśród nich, u odpowiednio 62,8% i 47,9% wystąpiła hipercholesterolemia lub hipertriglicerydemia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia zarówno hipercholesterolemii jak i hipertriglicerydemii wyniosła 15 dni (zakres w przypadku hipercholesterolemii: od 1 do 784 dni; zakres w przypadku hipertriglicerydemii: od 1 do 796 dni). Mediana czasu trwania hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii wyniosła odpowiednio 451 i 427 dni.

#### *Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy*

Działaniami niepożądanymi ze strony OUN były głównie zaburzenia funkcji poznawczych (27,7%), zaburzenia nastroju (21,0%), zaburzenia mowy (8,2%) oraz zaburzenia psychotyczne (6,5%). Miały one na ogół przebieg łagodny i przemijający i ustępowały samoistnie po odroczeniu i (lub) zmniejszeniu dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4). Najczęściej występującym objawem zaburzeń funkcji poznawczych dowolnego stopnia było upośledzenie pamięci (11,3%), a najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były stan splątania i zaburzenia poznawcze (odpowiednio 1,7% i 0,8%). Najczęściej występującym objawem zaburzeń nastroju o dowolnym stopniu nasilenia był lęk (6,5%), a najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były drażliwość i depresja (odpowiednio 0,8% i 0,4%). Najczęściej występującym objawem zaburzeń mowy dowolnego stopnia była dyzartria (4,0%), a działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia były dyzartria, spowolnienie mowy i zaburzenia mowy (każde z nich 0,2%). Najczęściej występującym zaburzeniem psychotycznym dowolnego stopnia były omamy (3,7%), a najczęstszymi objawami 3. lub 4. Stopnia były omamy, omamy słuchowe i omamy wzrokowe (po 0,3%). Mediana czasu do wystąpienia objawów zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju, mowy oraz zaburzeń psychotycznych wyniosła odpowiednio 109, 43, 49 i 23 dni. Mediana czasu trwania objawów zaburzeń

funkcji poznawczych, nastroju, mowy i zaburzeń psychotycznych wyniosła odpowiednio 223, 143, 147 i 74 dni.

#### *Nadciśnienie tętnicze*

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono, jako działanie niepożądane, u 13% pacjentów biorących udział w badaniu A i CROWN (B7461006). Spośród nich nadciśnienie tętnicze o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym wystąpiło u 6,9% pacjentów (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia nadciśnienia tętniczego wyniosła 208 dni (zakres: od 1 do 1028 dni). Mediana czasu trwania nadciśnienia tętniczego wyniosła 219 dni.

#### *Hiperglikemia*

Hiperglikemię zgłoszono, jako działanie niepożądane, u 9,2% pacjentów biorących udział w badaniu A i CROWN (B7461006). Spośród nich hiperglikemia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym wystąpiła u 6,1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia hiperglikemii wyniosła 145 dni (zakres: od 1 do 1058 dni). Mediana czasu trwania hiperglikemii wyniosła 113 dni.



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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2022).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2022 dostępnych na stronie EMA odnaleziono komunikat dotyczący produktu leczniczego Lorviqua (PRAC 2021) odnośnie rozszerzenia wskazania dla lorlatynibu o leczenie dorosłych pacjentów ALK-dodatnich z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK w oparciu o wyniki badania *CROWN*.

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Lorviqua jest hipercholesterolemia (wysokie stężenie cholesterolu we krwi), hipertrójglicerydemia (wysokie stężenie trójglicerydów, rodzaju tłuszczu we krwi), obrzęki (gromadzenie się płynów), neuropatia obwodowa (uszkodzenie nerwów w dłoniach i stopach), zwiększenie masy ciała, problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią, zmęczenie, artralgia (ból stawów), biegunka i wpływ na nastrój. Najczęstsze ciężkie (*serious*) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lorviqua (które mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 osób) to problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią oraz zapalenie płuc (*pneumonitis*) (EMA 2022).

Leku Lorviqua nie wolno stosować razem z lekami będącymi silnymi induktorami CYP3A4/5, ponieważ połączone leki mogą uszkodzić wątrobę i zmniejszyć ilość leku Lorviqua we krwi (EMA 2022).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) działania niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne stopnia 3-4 to: obrzęki, neuropatia obwodowa, przyrost masy ciała, zaburzenia poznaczne, zmęczenie, duszność, bóle stawów, biegunka, zaburzenia nastroju, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia i kaszel (FDA 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 317 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Lorviqua (lorlatynib) (stan na 20.08.2022 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia układu nerwowego (n = 85; 26,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 79; 24,9%), zaburzenia psychiatryczne (n = 66; 20,8%), badania diagnostyczne (n = 64; 20,2%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n = 52; 16,4%) oraz zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 50; 15,8%) (EudraVigilance 2022).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 4227 działaniach niepożądanych u 2225 chorych stosujących produkt Lorviqua (lorlatynib) (stan na 21.08.2022). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii (5 najczęstszych): zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (liczba zdarzeń: 744; 18% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (502; 12%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (448; 11%), badania diagnostyczne (450; 11%) oraz zaburzenia psychiatryczne (359; 8%) (VigiAccess 2022).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30.czerwca.2022) odnotowano łącznie 2079 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 1613 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 722 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku lorlatynib (produkt Lorviqua), należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 944; 45,4%), zaburzenia układu nerwowego (n = 458; 22,0%), nowotwory łagodne, złośliwe lub nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 383; 18,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 311; 15,0%) oraz badania diagnostyczne (n = 294; 14,1%) (FDA 2022).

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

## 11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Lorviqua (lorlatinib), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „Lorviqua OR lorlatinib” (zastosowano filtry na Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation | Studies Without Results, Adult, Older Adult), zaś w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę „Lorviqua OR lorlatinib”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 25.08.2022 r. i otrzymano 35 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 13 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 137. Badania w toku oceniające lorlatinib.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05144997 EudraCT: 2021-005569-42	Lorlatinib (PF-06463922) continuation protocol: an open-label, single-arm continuation study for participants with ALK-positive or ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) continuing from Pfizer sponsored lorlatinib clinical studies	<b>Metodyka:</b> otwarte, jednoramiennie badanie interwencyjne IV fazy <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa lorlatinibu u chorych na NDRP z rearanżacją genu <i>ALK</i> , którzy odnoszą korzyści z kontynuowania leczenia lorlatinibem w badaniach sponsorowanych przez firmę Pfizer, które mają zostać zakończone. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa umożliwią dalszą charakterystykę profilu bezpieczeństwa lorlatinibu	<b>Rozpoczęcie:</b> 28 grudnia 2021 <b>Zakończenie:</b> 28 grudnia 2026 <b>Liczba uczestników:</b> 200 <b>Sponsor:</b> Pfizer Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT05167500 (LORLAPULM)	Retrospective, Observational Study On The Efficacy And Safety Of Lorlatinib In ALK or ROS1 Metastatic Non-Small	<b>Metodyka:</b> obserwacyjne, nieinterwencyjne, retrospektywne, wielośrodkowe badanie	<b>Rozpoczęcie:</b> 9 grudnia 2021 <b>Zakończenie:</b> 31 sierpnia 2022 (zakończenie zbierania danych)

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Cell Lung Cancer Patients Treated Within The Compassionate Use Program In Spain	<b>Cel:</b> określenie aktywności lorlatynibu (odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji i czas do niepowodzenia leczenia) u chorych na przerzutowego NDRP z rearanżacją genów <i>ALK/ROS1</i> , którzy byli włączeni do programu rozszerzonego dostępu do leku w Hiszpanii w okresie pomiędzy listopadem 2016 a lutym 2019 dla <i>ALK</i> i pomiędzy listopadem 2016 a marcem 2021 dla <i>ROS1</i> .	dla głównego punktu końcowego 30 lipca 2022) <b>Liczba uczestników:</b> 145 <b>Sponsor:</b> Fundación GECP Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.

## 12 Wyniki

Do raportu włączono 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Ando 2021, Chuang 2021, Ma 2021, Peng 2021, Zhao 2021, Wang 2022 i Yu 2022*. Ponadto zidentyfikowano też 4 przeglądy systematyczne, w których zaprezentowano tylko wyniki bezpośredniego porównania lorlatynibu z kryzotynibem w oparciu o dane z badania *CROWN: Cameron 2022, Cirne 2021, Pellegrino 2018 i Tan 2022*. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie

### Lorlatynib versus kryzotynib – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie *CROWN* porównujące bezpośrednio lorlatynib z kryzotynibem w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanżacją genu *ALK*, wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Była to wieloośrodkowa (104 ośrodki w 23 krajach) próba kliniczna z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji, ale punkty końcowe dotyczące PFS i odpowiedzi na leczenie obok oceny lokalnej, były analizowane przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC), co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Badanie zostało opisane w publikacji *Shaw 2020* (wyniki analizy dla okresu obserwacji o medianie 18,3 miesiący w grupie lorlatynibu i 14,8 miesiący w grupie kryzotynibu dla głównego punktu końcowego [data odcięcia: 20 marzec 2020 r.]) i *Solomon 2022* (ocenę wewnątrzczaszkowej skuteczności i bezpieczeństwa dla tego samego odcięcia danych) oraz dodatkowo w doniesieniach konferencyjnych: *Solomon 2022a* (aktualizacja skuteczności i bezpieczeństwa względem publikacji głównej [data odcięcia: 20 wrzesień 2021 r.] – mediana okresu obserwacji w grupie lorlatynibu wyniosła 36,7 miesiąca, a w grupie kryzotynibu 29,3 miesiąca), *Solomon 2022b* (ocena progresji choroby w trakcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej [PFS2] – data odcięcia: 20 wrzesień 2021 r.), *Mazieres 2021* (ocena jakości życia chorych za pomocą punktów raportowanych przez pacjenta [PROs]).

W wyniku randomizacji do badania *CROWN* włączono 296 pacjentów – 149 do grupy LOR (lorlatynib) i 147 do grupy KRY (kryzotynib). Średni wiek pacjentów był nieco wyższy w pierwszej z tych grup i wynosił odpowiednio 59,1 vs 55,6 lat. W obu grupach interwencji odsetek mężczyzn był niższy niż kobiet i wynosił 44% w grupie lorlatynibu i 38% w grupie kryzotynibu. Większość pacjentów była rasy białej

i azjatyckiej (93%) w stopniu sprawności ECOG 0 lub 1 (96%). Najwięcej było osób niepalących (54% w grupie LOR i 64% w grupie KRY). W większości w badaniu uwzględniono pacjentów w IV stadium choroby oraz chorych z rakiem gruczołowym (odpowiednio 93% i 95%). Przerzuty do mózgu odnotowano u 26% pacjentów leczonych LOR i 27% chorych otrzymujących KRY. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa była wdrożona u 7% pacjentów. Autorzy badania zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między grupami.

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie wolne od progresji choroby.** Lorlatynib w porównaniu z kryzotynibem istotnie wydłużał czas do progresji choroby lub zgonu: mediana PFS nie została osiągnięta w grupie lorlatynibu, natomiast w grupie kryzotynibu wynosiła 9,3 (95% CI: 7,6; 11,1) miesiąca: HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41),  $p < 0,001$  (ocena centralna). Wyniki te potwierdzono w ocenie lokalnej oraz w podgrupach wyróżnionych ze względu na charakterystyki wyjściowe, gdzie obserwowano spójne i znamienne statystycznie wyniki, w tym także wśród pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu: HR = 0,20 (95% CI: 0,10; 0,43), jak również bez wyjściowych przerzutów: HR = 0,32 (95% CI: 0,20; 0,49). Uaktualniona analiza PFS dała praktycznie identyczne i również znamienne wyniki.

Roczne PFS w grupie lorlatynibu wyniosło 78% (95% CI: 70; 84) w porównaniu do 39% (95% CI: 30; 48) w grupie KRY, podobnie w podgrupie pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu wartości te wyniosły odpowiednio 78% (95% CI: 60; 88) versus 22% (95% CI: 9; 39), a u chorych bez wyjściowych przerzutów do mózgu 78% (95% CI: 69; 85) i 45% (95% CI: 34; 55). Trzyletnie PFS u chorych leczonych lorlatynibem wyniosło 63,5% i było ponad 3-krotnie wyższe niż w grupie kryzotynibu –18,9%

W momencie odcięcia danych 20 września 2021 r.  $\geq 1$  kolejną ogólnoustrojową terapię przeciwnowotworową otrzymało w ramieniu lorlatynibu 33 (22,1%) chorych (z czego jako pierwszą kolejną linię w 63,6% podano inhibitor ALK, a w 36,3% chemioterapię standardową), a w grupie kryzotynibu 103 (70,1%) pacjentów (jako pierwszą kolejną linię praktycznie wszyscy otrzymali ALK TKIs – 93,2%, a CHT – 2,9%).

Mediana czasu trwania leczenia pierwszą kolejną terapią przeciwnowotworową wyniosła dla grupy lorlatynibu 9,6 miesięcy (IQR: 2,9; 18,1) i 13,3 miesięcy (IQR: 4,8; 21,2) dla grupy kryzotynibu. Lorlatynib istotnie zmniejszał również ryzyko progresji lub zgonu (liczone od randomizacji) w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2), w porównaniu do kryzotynibu: HR = 0,45 (95% CI: 0,30; 0,67).

**Przeżycie całkowite.** W momencie pierwszego odcięcia danych analizy odnotowano 21 (15%) zgonów w grupie LOR i 28 (19%) w grupie KRY, mediany nie zostały osiągnięte. Oszacowany hazard względny zgonu wyniósł  $HR = 0,72$  (95% CI: 0,41; 1,25). Autorzy zaznaczyli, że dane nie były wystarczająco dojrzałe, żeby przeprowadzić wiarygodną analizę.

**Obiektywna odpowiedź na leczenie.** Odnotowano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu lorlatynibu, w porównaniu do kryzotynibu:  $RB = 1,31$  (95% CI: 1,11; 1,55),  $p = 0,0013$ ,  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 14). Obserwacje te potwierdzono również w dłuższym okresie obserwacji:  $RB = 1,32$  (95% CI: 1,12; 1,55),  $p = 0,0008$ ,  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 13).

Lorlatynib zwiększał również istotnie w porównaniu z kryzotynibem prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej, zarówno wśród pacjentów z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN,  $RB = 3,29$  (95% CI: 1,70; 6,37),  $p = 0,0004$ ,  $NNT = 3$  (95% CI: 2; 4), jak również u pacjentów z tylko mierzalnymi zmianami,  $RB = 3,57$  (95% CI: 1,29; 9,86),  $p = 0,0142$ ,  $NNT = 2$  (95% CI: 2; 4). Istotne wyniki w tych podgrupach na korzyść lorlatynibu obserwowano również w dłuższym okresie obserwacji.

Czas do uzyskania odpowiedzi był zbliżony pomiędzy grupą lorlatynibu i kryzotynibu (mediana około 1,8 miesiąca), ale czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie był dłuższy wśród pacjentów otrzymujących lorlatynib – w momencie ostatniej analizy mediana tego czasu wciąż nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kryzotynibu wynosiła 9,6 miesięcy. Podobne zależności odnotowano w podgrupach pacjentów z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN (mieralne i niemierzalne vs mieralne).

**Czas do progresji wewnątrzczaszkowej (IC-TTP).** Mediana czasu do wystąpienia IC-TTP w grupie lorlatynibu nie została osiągnięta, a w grupie kryzotynibu wyniosła 16,6 miesiąca, natomiast ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej w danym czasie było istotnie niższe po stronie lorlatynibu:  $HR = 0,08$  (95% CI: 0,040; 0,174). Wśród pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu odnotowano podobne zależności – lorlatynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej,  $HR = 0,10$  (95% CI: 0,037; 0,268). Również w podgrupie pacjentów bez wyjściowych przerzutów do mózgu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji w grupie chorych otrzymujących lorlatynib względem kryzotynibu:  $HR = 0,02$  (95% CI: 0,002; 0,136).

**Czas do pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC-TTP CR).** Autorzy badania przeprowadzili również analizę typu konkurencyjnego ryzyka (CR, ang. *competitive risk*), w której rozpatrywano czas do zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia, przed ogólną progresją lub zgonem. Lorlatynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia,

HR = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,18). Podobne wyniki obserwowano w podgrupie chorych z wyjściowo obecnymi przerzutami w OUN, HR = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,24), jak i bez takich przerzutów, HR = 0,05 (95% CI: 0,01; 0,42).

**Jakość życia.** Mediana czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia (QoL, według kwestionariusza EORTC QLQ-C30) wynosiła 24,0 miesiące dla lorlatynibu i 12,0 miesięcy dla kryzotynibu. Oszacowane ryzyko wystąpienia pogorszenia ogólnego stanu pacjenta nie różniło się znamiennej pomiędzy grupami LOR vs KRY, HR = 0,92 (95% CI: 0,65; 1,29). Nie stwierdzono również znamiennej różnic między grupami w ocenie czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTD) objawów raka płuc (kaszel, duszność lub ból w klatce piersiowej), HR = 1,09 (95% CI: 0,82; 1,44; p = 0,5415).

W ocenie ogólnej jakości życia (QoL) wykazano istotną statystycznie poprawę u chorych leczonych lorlatynibem względem kryzotynibu, oszacowana różnica między grupami wyniosła MD = 4,65 (95% CI: 1,14; 8,16), p < 0,01. Nie wykazano klinicznie istotnych ani istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami LOR vs KRY w poszczególnych składowych domenach funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

## Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich (100%) pacjentów z grupy lorlatynibu i 98,6% chorych z grupy kryzotynibu. Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono w obu grupach u około 30% pacjentów. Odnotowane zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia leczenia u kilku procent chorych w obu grupach (6,7% LOR vs 9,2 KRY), a u 20,8% vs 15,5% w wyniku stwierdzonych AEs konieczna była redukcja dawki odpowiednio lorlatynibu i kryzotynibu. AEs skutkujące zgonem pacjentów raportowano w obu grupach u około 5% pacjentów. Nie stwierdzono różnic pomiędzy lorlatynibem a kryzotynibem w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzących do zgonu, redukcji dawki lub zakończenia leczenia.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 lub 4 stopnia raportowano u 72,5% chorych w grupie lorlatynibu i 55,6% chorych z grupy kryzotynibu, a wynik odnośnie ryzyka wystąpienia takich zdarzeń był znamiennej statystycznie: RR = 1,30 (95% CI: 1,09; 1,56), NNH = 6 (95% CI: 4; 17), p = 0,0034. Po stronie lorlatynibu zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem były najczęściej związane z zaburzeniem gospodarki lipidowej i obejmowały hipertriglicydemię i hipercholesterolemię. Dla większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych o 3 lub 4 stopniu nasilenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Stosowanie lorlatynibu, w porównaniu do kryzotynibu skutkowało istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia następujących AEs 3-4 stopnia:

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



- Hipercholesterolemia: 16,1% vs 0,0%, RR = 46,71 (95% CI: 2,87; 760,97), NNH = 7 (95% CI: 5; 10), p = 0,0069;
- Hipertrójglicerydemia: 20,1% vs 0,0%, RR = 58,15 (95% CI: 3,59; 942,10), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), p = 0,0042;
- Zwiększenie masy ciała: 16,8% vs 2,1%, RR = 7,94 (95% CI: 2,45; 25,72), NNH = 7 (95% CI: 5; 13), p = 0,0005;
- Nadciśnienie tętnicze: 10,1% vs 0,0%, RR = 29,55 (95% CI: 1,78; 489,32), NNH = 10 (95% CI: 7; 20), p = 0,0181.

Natomiast w przypadku następujących AEs 3-4 stopnia leczeniem lorlatynibem zamiast kryzotynibem ryzyko ich wystąpienia było znamienne statystycznie mniejsze:

- Neutropenia: 0,7% vs 8,5%, RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,60), NNT = 13 (95% CI: 8; 34), p = 0,0143;
- Zmniejszona liczba neutrofilów: 0,0% vs 7,0%, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,77), NNT = 15 (95% CI: 9; 38), p = 0,0321.

### Lorlatynib vs inhibitory ALK – metaanaliza sieciowa

Ze względu na brak badań porównujących lorlatynib z inhibitorami ALK II generacji – alektynibem (ALE), brygatynibem (BRY) oraz cerytynibem w dawce 450 mg (CER 450), przeprowadzono porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej. Włączono do niej, poza badaniem *CROWN* (porównanie bezpośrednie z kryzotynibem [KRY]), 7 kolejnych badań RCT, przy czym dopuszczono włączenie badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego:

- *ALEX* [BO28984, NCT02075840] – ALE 600 mg tid vs KRY 250 mg tid – publikacje *Peters 2017*, *Gadgeel 2018*, *Camidge 2019*, *Pérol 2019*, *Mok 2020*;
- *ALESIA* [NCT02838420] – ALE 600 mg tid vs KRY 250 mg tid – publikacja *Zhou 2019*;
- *ALTA-1L* [NCT02737501] – BRY 180 mg qd vs KRY 250 mg tid – publikacje *Camidge 2018*, *Camidge 2020*, *Camidge 2021*, *Garcia Campelo 2021*;
- *ASCEND-4* [NCT01828099] – CER 750 mg qd vs CHT – publikacja *Soria 2017*;
- *ASCEND-8* [NCT02299505] – CER 450 mg qd vs CER 750 mg qd – publikacja *Cho 2019*;
- *PROFILE 1014* [NCT01154140] – KRY 250 mg tid vs CHT – publikacje *Solomon 2014*, *Solomon 2016*, *Solomon 2018a*;

- *PROFILE 1029* [NCT01639001] – KRY 250 mg tid vs CHT – publikacja *Wu 2018*;

Jak wspomniano, badania *ASCEND-4*, *PROFILE 1014* oraz *PROFILE 1029* nie oceniały (poza kryzotynibem) poszukiwanych komparatorów i zostały uwzględnione w sieci jedynie celem umożliwienia porównania pośredniego lorlatynibu z cerytynibem w dawce 450 mg (przez porównania pośrednie LOR -> KRY -> CHT -> CER 750 -> CER 450). Włączono również doniesienie konferencyjne *Peters 2020*, które prezentowało dodatkowe wyniki dla badania *ALEX* (uaktualniona ocena w dłuższym okresie obserwacji).

Analizowane badania były ogólnie spójne pod względem ocenianej populacji. Były to względnie duże próby kliniczne z randomizacją, obejmujące populację przynajmniej 140 chorych. W każdym z analizowanych badań uwzględniono dorosłych pacjentów i mediany wieku były bardzo zbliżone – w zakresie 48-61 lat. W badaniach uwzględniano nieco więcej kobiet – ich odsetek wynosił przeciętnie około 60%. W każdym z analizowanych badań dopuszczono udział chorych z przerzutami w OUN, pod warunkiem, że były one bezobjawowe lub odpowiednio kontrolowane – odsetki pacjentów z takimi przerzutami mieściły się w zakresie od 20% do 42%. Znaczna większość pacjentów ocenianych w badaniach (powyżej 90%) uzyskała ocenę sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. W każdym z ocenianych badań uwzględniono chorych w 1 linii leczenia (nie otrzymujących wcześniej leczenia w chorobie zaawansowanej), ale w przypadku 2 prób (*ALTA-1L* oraz *ASCEND-8*) uwzględniono również pacjentów, którzy mogli otrzymywać takie leczenie – o ile w badaniu *ASCEND-8* wyróżniono podgrupę chorych leczonych w 1 linii, to w przypadku próby *ALTA-1L* oceniano pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia inhibitorami ALK TKI, którzy mogli jednak otrzymać chemioterapię w chorobie zaawansowanej – ogólnie, wcześniejszą chemioterapię (w tym w chorobie zaawansowanej) otrzymało około 27% chorych. Wpływ tego potencjalnego ograniczenia na wyniki przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Pacjenci rasy azjatyckiej stanowili około 41% populacji analizowanych w badaniach, ale 2 badania (*ALESIA*, *PROFILE 1029*) uwzględniły jedynie pacjentów rasy azjatyckiej. Większość pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach nie paliła nigdy papierosów – odsetki takich pacjentów wahały się od 54% do 75%. Ogółem, kryzotynib był najczęściej ocenianą interwencją w analizowanych badaniach, w związku z czym został wybrany jako leczenie referencyjne w prowadzonej sieci porównań.

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W porównaniu z inhibitorami I i II generacji refundowanymi w polskich warunkach, lorlatynib istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie:

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

- LOR vs KRY: HR = 0,28 (95% CrI: 0,19; 0,41);
- LOR vs ALE: HR = 0,61 (95% CrI: 0,38; 0,98);
- LOR vs BRY: HR = 0,54 (95% CrI: 0,31; 0,93);
- LOR vs CER 450: HR = 0,31 (95% CrI: 0,15; 0,66).

Wyniki te potwierdzono w przeprowadzonych analizach wrażliwości. W podgrupie chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN obserwowano spójny trend, ale istotne statystycznie wyniki odnotowano jedynie dla porównania z kryzotynibem: HR = 0,21 (95% CrI: 0,10; 0,44). W porównaniu z alektynibem oraz brygatynibem wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, odpowiednio: HR = 0,57 (95% CI: 0,24; 1,36) oraz HR = 0,84 (95% CI: 0,32; 2,18).

**Przeżycie całkowite.** W żadnym z przeprowadzonych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (ze względu na brak danych porównanie z CER 450 nie było możliwe):

- LOR vs KRY: HR = 0,72 (95% CrI: 0,41; 1,26);
- LOR vs ALE: HR = 1,24 (95% CrI: 0,64; 2,38);
- LOR vs BRY: HR = 0,89 (95% CrI: 0,44; 1,78).

Przeprowadzone analizy wrażliwości potwierdziły obserwowane wyniki. Należy pamiętać, że dane dotyczące przeżycia całkowitego w większości badań, w tym dotyczących lorlatynibu, nie były jeszcze wystarczająco dojrzałe.

**Przeżycie wolne od progresji wewnątrzczaszkowej (IC PFS).** Dostępne dane pozwalały na porównanie lorlatynibu z kryzotynibem (HR = 0,17 [95% CrI: 0,10; 0,29]) oraz brygatynibem (HR = 0,55 [95% CI: 0,24; 1,23]). Ryzyko wewnątrzczaszkowej progresji choroby lub zgonu było mniejsze w przypadku zastosowania lorlatynibu, ale znamienne różnice odnotowano tylko w porównaniu z kryzotynibem.

**Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia progresji wewnątrzczaszkowej (IC TTP CR).** Lorlatynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia progresji w porównaniu z kryzotynibem: HR = 0,06 (95% CrI: 0,02; 0,18) oraz brygatynibem: HR = 0,20 (95% CrI: 0,05; 0,73); liczbowa redukcję odnotowano także versus alektynib: HR = 0,39 (95% CrI: 0,12; 1,27), ale różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Porównanie z cerytynibem nie było możliwe.

**Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).** W porównaniu z rozpatrywanymi komparatorami, lorlatynib istotnie zwiększał szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z kryzotynibem: OR = 2,42 (95% CrI: 1,46; 4,03). W porównaniu z pozostałymi komparatorami – alektynibem:

OR = 1,25 (95% CI: 0,62; 2,51); brygatynibem: OR = 1,36 (95% CI: 0,66; 2,82) i cerytynibem 450: OR = 1,36 (95% CI: 0,45; 4,09) obserwowano spójnie zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ale obserwowany efekt nie uzyskał znamienności statystycznej.

**Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC ORR).** W porównaniu lorlatynibu z kryzotynibem odnotowano istotne zwiększenie szansy uzyskania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie: **OR = 9,11 (95% CrI: 3,20; 28,19)**, w przypadkach pozostałych komparatorów, dla których była możliwa analiza, wyniki nie były znamienne statystycznie: vs alektynib: OR = 1,62 (95% CI: 0,47; 5,91); vs brygatynib: OR = 0,73 (95% CI: 0,16; 3,26).

**Jakość życia.** Zarówno w ocenie czasu do pogorszenia jakości życia według **ogólnego** wskaźnika kwestionariusza QLQ-C30, jak i w ocenie czasu do pogorszenia **złożonego** wyniku oceny objawów duszności, kaszlu lub bólu w klatce piersiowej, nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy lorlatynibem, a kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem.

## Bezpieczeństwo

Terapia lorlatynibem wiązała się z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3-4, w porównaniu do kryzotynibu: OR = 2,38 (95% CrI: 1,44; 3,95) oraz alektynibu: OR = 3,40 (95% CrI: 1,83; 6,37). W porównaniu z brygatynibem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: OR = 1,31 (95% CI: 0,65; 2,67). Należy podkreślić, że w przypadku lorlatynibu większość działań 3-4 stopnia dotyczyła zaburzeń gospodarki lipidowej i nie prowadziła do zwiększenia ryzyka konieczności zakończenia leczenia lub obniżenia jakości życia w porównaniu do komparatorów.

Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy lorlatynibem a pozostałymi komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (porównanie z kryzotynibem oraz alektynibem), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia (porównanie z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem), oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (porównanie z kryzotynibem, alektynibem oraz brygatynibem).

## Lorlatynib – badania bez grupy kontrolnej

W badaniu klinicznym NCT01970865 prowadzonym w populacji chorych z NDRP i rearanżacją genów *ALK* lub *ROS1*, składającym się z pierwszej i drugiej fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo lorlatynibu. Wyniki drugiej części badania, uwzględnionej w raporcie, przedstawia publikacja *Solomon 2018*.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

W badaniu tym wyróżniono kilka kohort chorych ze zmianami w genach ALK lub ROS1, spośród których tylko kohorta pierwsza (EXP1) dotyczyła populacji zgodnej z ocenianą w niniejszym raporcie: pacjentów z NDRP i rearanżacją genów *ALK* nie otrzymujących wcześniejszego leczenia (ang. *treatment-naive*). W ramach tej kohorty oceniano 30 chorych o średnim wieku 57,4 lat, spośród których odsetek mężczyzn wynosił 57%. Wszyscy chorzy mieli status sprawności ECOG oceniony na 0.

### Skuteczność kliniczna

W ocenianej kohorcie pacjentów w okresie obserwacji o medianie około 7 miesięcy **całkowita odpowiedź na leczenie** wystąpiła u 3% chorych, natomiast **odpowiedź częściową** stwierdzono u 87% chorych. Spośród 30 pacjentów kohorty wcześniej nieleczonej u 27 (90,0%; 95% CI: 73,5%; 97,9%) uzyskano obiektywną odpowiedź. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 10,0; NO), a mediana okresu obserwacji dla oceny odpowiedzi wynosiła 6,9 miesięcy (IQR: 5,6; 12,5). W danym okresie obserwacji **mediana czasu przeżycia bez progresji choroby** nie została osiągnięta (95% CI: 11,4; NO).

### Bezpieczeństwo

W publikacji *Solomon 2018* dane na temat bezpieczeństwa obejmowały poza kohortą pacjentów z obecną rearanżacją genów *ALK* nie otrzymujących wcześniej leczenia (EXP1), także wszystkie pozostałe kohorty badania, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu. Przedstawiono również aktualizację danych bezpieczeństwa z datą odcięcia 2 lutego 2018 r. (poster i doniesienie konferencyjne *Besse 2018*). W badaniu tym większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Do najczęstszych TRAEs należały hipercholesterolemia (81%), hipertriglicydemia (60,4%), obrzęk (43,3%) oraz neuropatia obwodowa (29,8%). Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia należały hipercholesterolemia i hipertriglicydemia (po około 16% chorych). Ciężkie TRAEs wystąpiły u 6,9% chorych. Do najczęstszych z nich należał wpływ na funkcje poznawcze (0,7% w ocenie bez względu na stopień nasilenia, jak i dla TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia). Podawanie lorlatynibu czasowo wstrzymano u 30% chorych, a u 22% pacjentów konieczna była redukcja dawki. Nie odnotowano żadnych zgonów związanych z prowadzonym leczeniem. W aktualizacji danych na temat bezpieczeństwa (z datą odcięcia 2 lutego 2018 r.) dane były zbliżone do wyników z poprzedniego odcięcia danych.

## 13 Dyskusja

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem o niekorzystnym rokowaniu, którego progresja ostatecznie prowadzi do zgonu. Chorzy doświadczają uciążliwych objawów, które w negatywny sposób wpływają na jakość ich życia (*Krzakowski 2022, Polanski 2016*). Z uwagi na ten fakt oraz duże ryzyko progresji choroby, celem nowoczesnego leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca powinno być wydłużenie czasu życia pacjentów oraz oddalenie progresji choroby, przy jednoczesnym zachowaniu dobrej jakości życia (*APD Lorviqua 2022*). Ponadto, jak wskazują dane naukowe, u chorych z potwierdzoną rearanżacją genu *ALK* (około 3-5% chorych z typem niedrobnokomórkowym raka płuc, przede wszystkim o histologii innej niż płaskonabłonkowy) na znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego wpływa zastosowanie terapii celowanych z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* zamiast stosowanej wcześniej chemioterapii. Pierwszym dostępnym dla chorych na NDRP lekiem z tej grupy był kryzotynib, należący do *ALK TKI* I generacji, a w toku dalszych badań do użytku wprowadzono leki II generacji (alektynib, brygatynib i cerytynib) i należący do III generacji *ALK TKI* – lorlatynib.

Obecnie w polskich warunkach pacjenci chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca przy rozpoznaniu miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby pacjentom oferuje się w pierwszej linii leczenia w ramach refundacji inhibitory *ALK TKI* pierwszej oraz drugiej generacji. Leki te z czasem prowadzą do rozwoju oporności na leczenie, co w konsekwencji prowadzi do dalszego rozwoju zaawansowania choroby. Jako lek III generacji, lorlatynib zdolny jest do „przełamania” tych mechanizmów w przypadku zastosowania w dalszych liniach leczenia (*Pan 2021*), a jego zastosowanie w 1 linii leczenia, umożliwiłoby uniknięcie powstawania oporności. Ponadto, szczególnym problemem występującym u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* jest wysokie ryzyko rozwoju przerzutów w obrębie OUN. Ich obecność stwierdza się w momencie diagnozy już u 10-20%, a w dowolnym momencie choroby u 25-50% pacjentów (*Thomas 2022, Yun 2022*). Z uwagi na mechanizm działania pozwalający na penetrację bariery krew-mózg *ALK TKI* są skuteczne w leczeniu tego typu zmian, jednak poszczególne generacje znacząco różnią się poziomem skuteczności – ogólnie, badania wskazują, że lorlatynib w porównaniu z innymi inhibitorami *ALK TKI* sprzyja większej częstości uzyskiwania odpowiedzi zmian wewnątrzczaszkowych (*Yun 2022*). Wprowadzenie refundacji lorlatynibu w 1 linii leczenia stanowiłoby więc odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę pacjentów – skuteczne leczenie 1 linii, w tym również choroby wewnątrzczaszkowej, które maksymalnie wydłuża czas do progresji choroby, jednocześnie zapewniając pacjentom dobrą jakość życia (*APD Lorviqua 2022*).

Celem niniejszego raportu była więc ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania lorlatynibu w leczeniu pacjentów z NDRP i rearanżacją genu ALK, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego z powodu zaawansowanego nowotworu (pacjenci w 1 linii leczenia). Obecnie w ramach prowadzonego programu lekowego polscy pacjenci leczeni w pierwszej linii choroby zaawansowanej mogą otrzymać inhibitory ALK TKI pierwszej lub drugiej generacji – alektynib, brygatynib, cerytynib oraz kryzotynib, w związku z czym leki te zostały wybrane jako właściwe komparatory dla ocenianej interwencji (*APD Lorviqua 2022*). W ramach niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych, w wyniku którego odnaleziono 2 badania oceniające lorlatynib w ocenianej populacji pacjentów: badanie kliniczne z randomizacją *CROWN*, w którym lorlatynib porównano z kryzotynibem oraz badanie obserwacyjne *Solomon 2018*, gdzie jedną z ocenianych podgrup pacjentów była grupa chorych wcześniej nieleczonych – badanie to było próbą bez grupy kontrolnej i nie porównano w nim lorlatynibu z inną terapią stosowaną w leczeniu NDRP. Ponieważ jedyne odnalezione badanie z grupą kontrolną pozwalało jedynie na porównanie tylko z inhibitorem ALK I generacji, kryzotynibem, zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego: przejrano rekordy baz danych w poszukiwaniu badań oceniających wybrane komparatory, które umożliwiłyby porównanie z lorlatynibem. W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano dodatkowe 7 badań, które pozwoliły na utworzenie sieci pozwalającej porównać lorlatynib ze wszystkimi zakładanymi komparatorami.

Zarówno badanie z randomizacją *CROWN*, jak i próba obserwacyjna *Solomon 2018*, potwierdziły wysoką skuteczność lorlatynibu w leczeniu chorych na NDRP w pierwszej linii. W badaniu RCT odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym czasie po zastosowaniu lorlatynibu w porównaniu z kryzotynibem, a wynik ten potwierdziły analizy podgrup pacjentów, w tym chorych wyróżnionych ze względu na wyjściową obecność przerzutów do mózgu. Dodatkowo, odnotowano również, że pacjenci otrzymujący lorlatynib w pierwszej linii leczenia mieli istotnie zmniejszone ryzyko progresji choroby lub zgonu po kolejnej linii leczenia, w porównaniu do kryzotynibu. Szczególnie silny efekt obserwowano w ocenie zmniejszenia ryzyka progresji wewnątrzczaszkowej lub zgonu – po zastosowaniu lorlatynibu ryzyko to było niższe o ponad 90% w grupie lorlatynibu, w porównaniu z kryzotynibem. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego, choć liczbowo wynik wskazywał na zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu lorlatynibu, przy czym dane na ten temat są jeszcze mocno niedojrzałe. Terapia lorlatynibem ogółem skutkowała również istotnie częściej odpowiedzią na leczenie w porównaniu z kryzotynibem, w tym również odpowiedzią wewnątrzczaszkową. Odpowiedź taka utrzymywała się również wyraźnie dłużej w grupie lorlatynibu (mediany nie zostały osiągnięte, w porównaniu do około 10 miesięcy w grupie kryzotynibu). W badaniu *CROWN* obserwowano podobny wpływ



lorlatynibu na jakość życia pacjentów co kryzotynibu, przy czym mediana czasu do pogorszenia jakości życia u chorych otrzymujących lorlatynib była około dwukrotnie dłuższa, choć oceniany efekt nie osiągnął progu znamienności statystycznej. Różnica w wyniku ogólnej oceny jakości życia według kwestionariusza *EORTC QLQ-C30* wskazywała jednak na istotnie większą poprawę u chorych otrzymujących lorlatynib, podobnie obserwowano różnice świadczące na korzyść lorlatynibu w porównaniu z kryzotynibem dla podskal oceniających określone objawy choroby. Profil bezpieczeństwa lorlatynibu obserwowany w badaniu był ogólnie zbliżony do tego obserwowanego dla kryzotynibu, z podobnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, czy ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Lorlatynib zwiększał jednak ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do kryzotynibu – najczęściej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia w postaci hipercholesterolemii, hipertrójglicydemii, zwiększenia masy ciała czy nadciśnienia tętniczego. Z kolei, takie zdarzenia jak neutropenia obserwowano istotnie rzadziej po stronie lorlatynibu. Ogólnie, trend obserwowany w badaniu klinicznym RCT potwierdzały również wyniki badania obserwacyjnego *Solomon 2018* – większość pacjentów wcześniej nieleczonych (około 90%) uzyskiwała obiektywną odpowiedź na leczenie po zastosowaniu lorlatynibu i podobnie jak w badaniu z randomizacją, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta (w okresie obserwacji o medianie około 7 miesięcy). Lek był dobrze tolerowany, a najczęściej obserwowano zdarzenia (w 3 lub 4 stopniu nasilenia), które również często raportowano w próbie z randomizacją: hipercholesterolemia oraz hipetriglicydemia.

Brak badań bezpośrednio porównujących lorlatynib z pozostałymi wybranymi komparatorami stanowił pewne ograniczenie, jednak uwzględnione badania kliniczne były stosunkowo spójne i w większości przypadków porównanie pośrednie następowało tylko przez jeden element pośredni – kryzotynib, co zmniejsza ryzyko wystąpienia heterogeniczności ocenianych danych. Wyjątek stanowiło porównanie z cerytynibem w ocenianej dawce (450 mg) – aby porównać lorlatynib z tym lekiem, konieczne było porównanie przez kryzotynib, chemioterapię oraz cerytynib w większej dawce (750 mg), co może ograniczać uzyskany wynik. Podobnie jak w porównaniu z kryzotynibem, lorlatynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim. Również podobnie, obserwowano brak różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami w przeżyciu całkowitym pacjentów. Obiektywna odpowiedź na leczenie (także odpowiedź wewnątrzczaszkowa), poza porównaniem z kryzotynibem, również była podobna pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami. W analizie starano się też porównać lorlatynib z pozostałymi komparatorami w zakresie przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej, ale dane dla tego punktu końcowego były szczątkowe



– obliczenia wykonano na podstawie informacji otrzymanych od zleceniodawcy i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stosunku do brygatynibu (jedynego komparatora poza kryzotynibem, z którym porównanie w zakresie tego punktu końcowego było możliwe). W nieco większej liczbie badań (umożliwiających porównanie z kryzotynibem, lorlatynibem oraz alektynibem) raportowano zbliżony punkt końcowy – czas do wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia progresji lub zgonu i w przypadku tak zdefiniowanego punktu końcowego odnotowano istotne zmniejszenie jego wystąpienia w porównaniu z kryzotynibem oraz brygatynibem. Wyniki te wskazują na możliwość istotnego zmniejszenia ryzyka progresji wewnątrzczaszkowej po zastosowaniu lorlatynibu w pierwszej linii leczenia w porównaniu z lekami starszej generacji, ale efekt ten wymaga dalszego badania.

W ramach porównania pośredniego dostępne dane pozwoliły na porównanie bezpieczeństwa lorlatynibu i alektynibu, brygatynibu oraz kryzotynibu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich AEs, czy prowadzących do zgonu, natomiast lorlatynib istotnie zwiększał ogólne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia przynajmniej 3 w porównaniu z kryzotynibem oraz alektynibem, natomiast różnice były nieistotne w porównaniu z brygatynibem. Działania niepożądane co najmniej 3 stopnia po stronie lorlatynibu dotyczyły głównie zaburzeń gospodarki lipidowej, nie odnotowano znamienych różnic w AEs prowadzących do zakończenia leczenia w porównaniu lorlatynibu z innymi komparatorami, a nawet ryzyko to było liczbowo niższe po stronie lorlatynibu. Jakość życia pacjentów podczas terapii lorlatynibem oraz inhibitorami ALK starszych generacji była podobna – nie odnotowano istotnego ryzyka pogorszenia jakości życia pomiędzy analizowanymi terapiami.

## 14 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, bez zaślepienia, *CROWN*, ale o prawidłowej metodyce i mocy statystycznej wystarczającej do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego, w którym oceniano skuteczność kliniczną w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) i bezpieczeństwo terapii lorlatynibem (LOR) w odniesieniu do leczenia inhibitorem ALK I generacji – kryzotynibem (KRY) w populacji dorosłych pacjentów, z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z rearanżacją genu ALK, wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Dodatkowo zidentyfikowano także jedno badanie obserwacyjne (*Solomon 2018*), w którym oceniano monoterapię lorlatynibem w 6 różnych kohortach, z tego jedna przedstawiała docelową populację, w której wyróżniono podgrupę wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP i rearanżacją genu ALK (EXP1).
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lorlatynib ze zidentyfikowanymi jako komparatory inhibitorami ALK II generacji, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej, a takie podejście wiąże się z ograniczeniami ze względu na różnice pomiędzy badaniami i badanymi populacjami. Dostępność danych dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach włączonych do sieci warunkowała możliwość oceny danego punktu końcowego – z powodu braku niektórych danych porównanie nie mogło być wykonane dla wszystkich punktów końcowych, jak również w ocenie danego punktu końcowego nie zawsze było możliwe porównanie ze wszystkimi zakładanymi komparatorami. Ponadto konieczne było dopuszczenie włączenia badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego.
- W porównaniu pośrednim starano się również porównać lorlatynib z pozostałymi komparatorami w zakresie przeżycia wolnego od progresji wewnątrzczaszkowej, ale dane dla tego punktu końcowego były szczątkowe – obliczenia wykonano na podstawie informacji otrzymanych od zleciodawcy.

## Ograniczenia badań

---

- W badaniu *CROWN* nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji – pacjenci i badacze byli świadomi podawanych leków. Należy jednak zaznaczyć, że punkty końcowe dotyczące PFS i odpowiedzi na leczenie (oprócz oceny lokalnej) była oceniana przez niezależną zaślepioną komisję centralną [BIRC], co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego.
- W badaniu *CROWN* dane dotyczące przeżycia całkowitego były jeszcze niedojrzałe, co ogranicza wiarygodną ocenę tego punktu końcowego. Ograniczenie to dotyczy także innych badań włączonych do porównania pośredniego, nawet w badaniu *ALEX*, gdzie podano wyniki 5-letniego OS oceniono je jako jeszcze niedojrzałe, aby przeprowadzić wiarygodną analizę (*Mok 2020*).
- Przeżycie całkowite, jak i oceniany w badaniu *CROWN* dodatkowy punkt końcowy, czyli przeżycie wolne od progresji choroby w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2) (liczone od randomizacji), są obciążone różnicami pomiędzy grupami w rodzajach interwencji stosowanych w kolejnych liniach leczenia przeciwnowotworowego (np. różnice w częstościach zastosowania inhibitorów ALK i chemioterapii standardowej).
- W badaniu *ALEX* około jedna trzecia pacjentów poddanych randomizacji nie wzięła udziału w ocenie PROs, co stanowi wyższy odsetek niż w innych publikacjach. Może to wynikać z zastosowania urządzeń elektronicznych w badaniu, w którym kwestionariusze musiały być wypełniane w domu co 4 tygodnie, w przeciwieństwie do oceny w miejscu badania co 8 tygodni. Autorzy podkreślają, że czynniki te są prawdopodobnie niezależne od leczenia i niezwiązane z wynikiem, nie mogą jednak wykluczyć wprowadzenia błędu selekcji – z tego powodu wyniki te należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę, że tylko wybrana część populacji ITT dostarczyła danych do analizy (*Pérol 2019*).
- W badaniu *ALTA-1L* wyniki przeżycia całkowitego (OS) mogą zostać znacząco zaburzone przez przejście pacjentów z grupy kryzotynibu na brygatynib w ramach procedury *cross-over*, autorzy przedstawili jednak wyniki analiz skorygowanych, które uwzględniono w ramach analiz wrażliwości w porównaniu pośrednim.

## 15 Wnioski końcowe

Obecnie w polskich warunkach u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu *ALK* niepoddanych leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego nowotworu w ramach pierwszej linii refundowane są inhibitory kinazy tyrozynowej ALK I i II generacji. Przy ich zastosowaniu z czasem jednak dochodzi do pojawienia się mutacji warunkujących oporność na leczenie i progresji choroby. Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK III generacji charakteryzującym się wysoką efektywnością w ośrodkowym układzie nerwowym oraz szerokim spektrum działania przeciwko najbardziej znanym mutacjom oporności na domenę kinazy ALK. Wprowadzenie do refundacji lorlatynibu w I linii leczenia stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów – najbardziej skuteczne leczenie na początku choroby, obejmujące również zmiany wewnątrzczaszkowe, które maksymalnie wydłuża czas do pierwszej progresji choroby, jednocześnie zapewniając pacjentom dobrą jakość życia.

W badaniu klinicznym z randomizacją oraz w przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą meta-analizy sieciowej obserwowano wysoką skuteczność lorlatynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP i obecną rearanżacją genu *ALK*. W porównaniu z lekami poprzednich generacji (I oraz II) lek ten istotnie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu, przy czym najsilniejszy efekt obserwowano przy ocenie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia progresji. Nie wykazano znamienych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy interwencjami, przy czym należy zaznaczyć, że wyniki dotyczące tego punktu końcowego są niedojrzałe. Lorlatynib wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, nie prowadząc do obniżenia jakości życia, a spośród zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia po jego zastosowaniu głównie występowały zaburzenia gospodarki lipidowej, zaś częstość zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia była liczbowo niższa w porównaniu do komparatorów.

Podsumowując należy stwierdzić, że lorlatynib stanowi nowoczesną, skuteczną i o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapię, odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

## 16 Załączniki

### 16.1 Pełna ocena badań klinicznych według skali RoB2

#### 16.1.1 CROWN

Tabela 138. Ocena badania CROWN przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		CROWN
Oceniane porównanie		LOR vs KRY
Oceniany punkt końcowy		PFS, odpowiedź kliniczna, OS, PROs, bezpieczeństwo
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją, z użyciem interaktywnego systemu sieciowego.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego systemu sieciowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów właściwie zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Jedynie 5 pacjentów z grupy KRY nie otrzymało zaplanowanej interwencji, a odpowiednio 4 i 8 z grup LOR i KRY wycofało zgodę na dalsze leczenie.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT/mITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji jedynie 2 pacjentów z grupy KRY.

Analiza PROs w populacji obejmującej > 95% pacjentów w obu grupach.		
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
PFS, odpowiedź kliniczna		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję choroby/odpowiedź kliniczną oceniano na podstawie kryteriów RECIST.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepioną komisję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
PROs, bezpieczeństwo		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny PROs zastosowano powszechnie używane skale. Analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.

Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

## 16.1.2 ALEX

Tabela 139. Ocena badania ALEX przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	ALEX	
Oceniane porównanie	ALE vs KRY	
Oceniany punkt końcowy	PFS, odpowiedź kliniczna, OS, PROs, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z zastosowaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego systemu sieciowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów właściwie zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie. 3 Pacjentów z grupy ALE oraz 11 z grupy KRY wycofało zgodę na dalsze leczenie, a dodatkowo u 2 z grupy KRY decyzję podjął lekarz prowadzący.

2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT/mITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
<b>PFS, odpowiedź kliniczna, OS, PROs, bezpieczeństwo</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Utracono z obserwacji 17/152 pacjentów z grupy ALE oraz 27/151 z grupy KRY.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono stosownej analizy.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Brak danych mógł zależeć od wyniku dla tego punktu końcowego, lecz nie jest to prawdopodobne.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Brak danych mógł zależeć od wyniku dla tego punktu końcowego, lecz nie jest to prawdopodobne.
<b>PROs</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Analiza PROs w populacji obejmującej odpowiednio 100 (66%) i 97 (64%) w grupach ALE i KRY.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono stosownej analizy.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Brak danych mógł zależeć od wyniku dla tego punktu końcowego.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Autorzy publikacji wśród możliwych przyczyn niskiego odsetka dostępnych danych (szczególnie w grupie KRY) wymieniają niższą jakość życia,
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
<b>PFS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji/odpowiedzi na leczenie zastosowano kryteria RECIST.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez niezależną komisję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>OS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.



4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Odpowiedź kliniczna, PROs, bezpieczeństwo</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Odpowiedź kliniczną oceniano przy użyciu kryteriów RECIST. Do oceny PROs zastosowano powszechnie używane skale. Analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę odpowiedzi klinicznej, jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę odpowiedzi klinicznej, jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
<b>Ogółem</b>		
PFS, OS, odpowiedź kliniczna, bezpieczeństwo: średnie PROs: wysokie		

### 16.1.3 ALESIA

Tabela 140. Ocena badania ALESIA przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Nazwa badania	ALESIA	
Oceniane porównanie	ALE vs KRY	
Oceniany punkt końcowy	PFS, odpowiedź kliniczna, OS, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z zastosowaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją, w stosunku 2:1 do grup ALE i KRY.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego systemu sieciowego/głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów właściwie zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie, jedynie 1 pacjent w każdej z grup wycofał zgodę na dalsze leczenie.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Nie opisano utraty pacjentów z obserwacji, dane wydają się być dostępne u wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych pacjentów.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
<b>PFS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji/odpowiedzi na leczenie zastosowano kryteria RECIST.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez niezależną komisję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>OS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Odpowiedź kliniczna, bezpieczeństwo</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Odpowiedź kliniczną oceniano przy użyciu kryteriów RECIST. Analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę odpowiedzi klinicznej oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę odpowiedzi klinicznej oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.

#### Ogółem

PFS, OS: niskie

Odpowiedź kliniczna, bezpieczeństwo: średnie

## 16.1.4 ALTA-1L

Tabela 141. Ocena badania *ALTA-1L* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>ALTA-1L</i>
Oceniane porównanie		BRY vs KRY
Oceniany punkt końcowy	PFS, odpowiedź kliniczna, OS, PROs, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu metody blokowej, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów właściwie zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Po 1 pacjencie z obu grup nie otrzymało zaplanowanej interwencji. Odpowiednio 4 i 7 pacjentów z grup BRY i KRY wycofało zgodę na dalszą leczenie (a dalej dodatkowo 5 po zmianie interwencji na brygatynib), a u odpowiednio 4 i 1 decyzję o zakończeniu leczenia podjął lekarz prowadzący.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT/mITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych		
PFS, odpowiedź kliniczna, OS, bezpieczeństwo		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Opisano jednego pacjenta utraconego z obserwacji w grupie KRY. Odpowiednio 10 i 3 pacjentów nie obserwowano odnośnie przeżycia po zakończeniu stosowania leczenia.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
PROs		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Opisano znaczny spadek odsetka dostępnych wyników w czasie (formularze EORTC QLQ-C30 były dostępne w 20 cyklu u odpowiednio 63,4% i 26,0% pacjentów w grupach BRY i KRY).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono stosownej analizy. Wykazano jedynie brak różnic w efektach leczenia pomiędzy pacjentami, którzy zakończyli obserwację punktu końcowego wcześniej lub później.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Brak danych mógł zależeć od niższej jakości życia, co częściowo sugerują autorzy publikacji. Ponadto odsetek pacjentów pozostających w obserwacji różnił się między grupami.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Brak danych mógł zależeć od niższej jakości życia, co częściowo sugerują autorzy publikacji. Ponadto odsetek pacjentów pozostających w obserwacji różnił się między grupami.
Pomiar punktu końcowego		
PFS, odpowiedź kliniczna		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję choroby/odpowiedź kliniczną oceniano na podstawie kryteriów RECIST.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepioną komisję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.

4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>PROs, bezpieczeństwo</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny PROs zastosowano powszechnie używane skale. Analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
<b>Ogółem</b>		
PFS, odpowiedź kliniczna: niskie Bezpieczeństwo: średnie OS (ocena podwyższona ze względu na efekt <i>cross-over</i> ), PROs: wysokie		

### 16.1.5 ASCEND-4

Tabela 142. Ocena badania ASCEND-4 przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ASCEND 4
Oceniane porównanie		CER 750 vs CHT
Oceniany punkt końcowy		PFS (IRC)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja z zastosowaniem systemu IRS, ze stratyfikacją, w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyciu interaktywnego systemu.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów właściwie zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo tak	12 pacjentów z grupy CHT nie otrzymało interwencji, w tym 7 z powodu decyzji własnej/opiekuna i 2 z powodu decyzji lekarza prowadzącego. Wszyscy pacjenci w grupie CER 750 otrzymali zaplanowaną interwencję. Leczenie przedwcześnie zakończyło odpowiednio 7 i 16 pacjentów w grupach CER 750 i CHT.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Częściowo nie	Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanej interwencji w grupie CHT był dość niski.
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT/mITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Nie opisano pacjentów opisanych z obserwacji, dane wydają się być dostępne u wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych pacjentów.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
<b>PFS, odpowiedź kliniczna</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję choroby/odpowiedź kliniczną oceniano na podstawie kryteriów RECIST.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.



4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepioną komisję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>OS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>PROs, bezpieczeństwo</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny PROs zastosowano powszechnie używane skale. Analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza prowadzona zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.



## Ogółem

PFS, odpowiedź kliniczna, PROs, bezpieczeństwo: średnie  
OS: wysokie (ocena podwyższona ze względu na efekt *cross-over*)

## 16.1.6 ASCEND-8

Tabela 143. Ocena badania ASCEND-8 przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ASCEND-8
Oceniane porównanie		CER 750 vs CHT
Oceniany punkt końcowy		PFS, odpowiedź kliniczna, OS, bezpieczeństwo
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja ze stratyfikacją z zastosowaniem system IRS, w stosunku 1:1:1. Stratyfikacja obejmowała wcześniejsze leczenie/jego brak, przez co efekt randomizacji był utrzymany w podgrupie, w której analizowana była skuteczność (chorzy wcześniej nieleczeni).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego systemu.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów właściwie zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Jedynie 1 spośród 111 pacjentów w grupie CER 750 nie otrzymał zaplanowanej interwencji, a wycofało zgodę na dalsze leczenie jedynie 3/73 pacjentów (lub ich opiekunów) z grupy CER 450.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT, mITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Jedynie 1 pacjent był opisany jako utracony z obserwacji (grupa CER 750).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
<b>PFS, odpowiedź kliniczna</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję choroby/odpowiedź kliniczną oceniano na podstawie kryteriów RECIST.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepioną komisję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>OS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Bezpieczeństwo</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Częściowo nie	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
<b>Ogółem</b>		
Średnie (wszystkie oceniane punkty końcowe)		

### 16.1.7 PROFILE 1014

Tabela 144. Ocena badania *PROFILE 1014* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		PROFILE 1014
Oceniane porównanie		CHT vs KRY
Oceniany punkt końcowy		PFS, odpowiedź kliniczna, OS, PROs, bezpieczeństwo
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja ze stratyfikacją, w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów właściwie zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Jedynie odpowiednio 1 i 2 pacjentów z grupy KRY i CHT nie otrzymało zaplanowanej interwencji, a odpowiednio 12 i 3 wycofało zgodę na dalsze leczenie.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT/mITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji jedynie 2 pacjentów z grupy KRY. Analiza PROs w populacji obejmującej > 95% pacjentów w obu grupach.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
<b>PFS, odpowiedź kliniczna</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję choroby/odpowiedź kliniczną oceniano na podstawie kryteriów RECIST.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepioną komisję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>OS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>PROs, bezpieczeństwo</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny PROs zastosowano powszechnie używane skale. Analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Częściowo nie	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
<b>Ogółem</b>		
PFS, odpowiedź kliniczna, PROs, bezpieczeństwo: średnie OS: wysokie (ocena podwyższona ze względu na efekt <i>cross-over</i> )		

### 16.1.8 PROFILE 1029

Tabela 145. Ocena badania *PROFILE 1029* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>PROFILE 1029</i>
Oceniane porównanie		CHT vs KRY
Oceniany punkt końcowy	PFS, odpowiedź kliniczna, OS, PROs, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja ze stratyfikacją, w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano procedury alokacji pacjentów.

1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów właściwie zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzone bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Jedynie 2 pacjentów z grupy CHT nie otrzymało zaplanowanej interwencji, a odpowiednio 10 i 5 z grup KRY i CHT wycofało zgodę na dalsze leczenie.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT/mITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji jedynie 1 pacjenta z grupy KRY. Analiza PROs w populacji obejmującej > 95% pacjentów w obu grupach.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
<b>PFS, odpowiedź kliniczna</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję choroby/odpowiedź kliniczną oceniano na podstawie kryteriów RECIST.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepioną komisję.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>OS</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>PROs, bezpieczeństwo</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny PROs zastosowano powszechnie używane skale. Analiza bezpieczeństwa na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru tożsama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie stosowano zaślepienia badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wiedza o interwencji mogła wpłynąć na ocenę jakości życia oraz części subiektywnych zdarzeń niepożądanych, lecz nie jest to prawdopodobne.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Częściowo nie	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Brak dostępnego protokołu badania (opisano jego istnienie w publikacji). Analizy prowadzono w sposób typowy, nie budzący zastrzeżeń.
<b>Ogółem</b>		
PFS, odpowiedź kliniczna, PROs, bezpieczeństwo: średnie OS: wysokie (ocena podwyższona ze względu na efekt <i>cross-over</i> )		

## 16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 16.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2022*).

Tabela 146. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>



Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.1b <sup>&amp;</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
<b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
<b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
<b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 147. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 148. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
<b>Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.</b>				
<b>2.6a.</b>		<b>2.7a.</b>		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
<b>Ostateczna ocena</b>				
<b>Ocena w części pierwszej</b>		<b>Ocena w części drugiej</b>		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 149. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 150. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 151. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 152. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

### 16.2.2 Skala Jadad

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

Tabela 153. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

### 16.2.3 Skala NICE

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

Tabela 154. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czy badanie było wieloośrodkowe?</li> <li>2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?</li> <li>3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?</li> <li>4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?</li> <li>5. Czy badanie było prospektywne?</li> <li>6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?</li> <li>7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?</li> <li>8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?</li> </ol>

#### 16.2.4 Skala NOS

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

Tabela 155. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
  - w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
  - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
  - dobrani w inny sposób
  - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
  - ustrukturyzowany wywiad\*
  - spontaniczne raportowanie
  - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - tak\*
  - nie

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
  - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ocena efektów zdrowotnych**

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
  - łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
  - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
  - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
  - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
  - tak\*
  - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
  - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - nie podano

Tabela 156. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
<p>1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. &gt; 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*</li> <li>▪ tak, np. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>2. Reprezentatywność grupy klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*</li> <li>▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona</li> <li>▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej</li> <li>▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*</li> <li>▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak choroby w wywiadzie*</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>
Czynniki zakłócające
<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*</li> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</li> </ul>
Ekspozycja
<p>1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia</li> <li>▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak*</li> <li>▪ nie</li> </ul> <p>3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*</li> <li>▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi</li> <li>▪ różne odsetki w obu grupach lub brak opisu</li> </ul>

### 16.2.5 Skala AMSTAR 2

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



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

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy

autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

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

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

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

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

Tabela 157. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			<b>Komentarz:</b> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach,

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	<p>Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?</p> <p><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i></p>	<p>Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:</p> <p>pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć</p> <p>strategia wyszukiwania</p> <p>kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>ocena ryzyka błędu systematycznego</p>	<p>Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana</p> <p>plan badania przyczyn heterogeniczności</p> <p>uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu</p>
3.	<p>Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i></p>	–	<p>W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT</p>
4.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?</p> <p><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i></p>	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano <math>\geq 2</math> bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)</p> <p>podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</p> <p>w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania</p>	<p>Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań</p> <p>przeszukano rejestry badań klinicznych</p> <p>konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny</p> <p>gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†</p> <p>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie <math>\leq 24</math> mies. do zakończenia tworzenia przeglądu</p>
5.	<p>Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p> <p><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i></p>	–	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <p><math>\geq 2</math> osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone</p> <p>2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę</p>
6.	<p>Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p> <p><i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i></p>	–	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <p><math>\geq 2</math> osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<b>RCTs</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		<b>nie-RCT</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	<b>RCTs</b>	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przeгляд zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>		
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

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

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

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

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

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

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

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi

pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

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

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

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

### 16.2.6 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*Quality-of-Life Questionnaire Core*) to zwalidowane i wiarygodne narzędzie do samodzielnej oceny, składające się z 30 pytań oceniających 5 aspektów funkcjonowania pacjenta (fizyczne, emocjonalne, rolę społeczną, poznawcze i funkcjonowanie społeczne), 3 oceniające objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, oraz ból), ogólny stan zdrowia i jakość życia, a także 6 pojedynczych pozycji (duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunka i problemy finansowe). Wyniki skali można uzyskać dla skal wielopunktowych. Za klinicznie istotną zmianę uznano pogorszenie ogólnej punktacji o  $\geq 10$  punktów względem wartości wyjściowych. Moduł QLQ-LC13 (*Quality-of-Life Questionnaire Lung Cancer Module*) zawiera jedną wielopunktową skalę do oceny duszności oraz szereg pojedynczych punktów oceniających ból, kaszel, ból w jamie ustnej, dysfagię, neuropatię obwodową, łysienie i krwiotłucie. Czas do pogorszenia (TTD) objawów raka płuc zostały przedstawione w populacji z wysoką ekspresją PD-L1 wg testu SP142 (TC  $\geq 50\%$  lub IC  $\geq 10\%$ ; WT) (protokół do Shaw 2020).

### 16.2.7 EORTC-QLQ-LC13

Skala EORTC-QLQ-LC13 (moduł narzędzia QLQ-C30 specyficzny dla raka płuc) składa się z 13 elementów dotyczących objawów raka płuca (duszność, ból, krwiotłucie i kaszel) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią i radioterapią (łysienie, neuropatia, ból w jamie ustnej i dysfagia). Każdy z elementów oceniany jest w skali od 1 do 4, gdzie 1 oznacza brak objawów, a 4 – znaczne nasilenie

dolegliwości. W sumie liczba punktów możliwych do uzyskania w tym kwestionariuszu wynosi do 13 do 52. Nie określono minimalnych istotnych różnic (protokół do *Shaw 2020*).

### 16.2.8 Kwestionariusz EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu (*Walters 2005*).

Minimalna istotna różnica (z ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (*Walters 2005*).

Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (*Golicki 2010*).

Dodatkowo, wyniki z pięciu domen można wykorzystać do obliczenia pojedynczej wartości wskaźnika, znanej również jako wskaźnik użyteczności. Ważność i wiarygodność EuroQol 3 Levels EQ-5D-3L została potwierdzona w wielu stanach chorobowych, w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ponadto „Twój własny stan zdrowia dzisiaj” (EQ-VAS) rejestruje samoocenę stanu zdrowia pacjenta, rejestrowany będzie wynik w zakresie od 0 do 100 mm, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia w dniu dzisiejszym (*Deodhar 2021*).



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

Tabela 158. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Ando 2021</i>	<i>Chuang 2021</i>	<i>Ma 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Zhao 2021</i>	<i>Wang 2022</i>	<i>Yu 2022</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie podano informacji o protokole przeglądu.	Nie podano informacji o protokole przeglądu.	Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO.	Nie podano informacji o protokole przeglądu.	Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych INPLASY	Nie podano informacji o protokole przeglądu	Nie podano informacji o protokole przeglądu
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>						
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>
PubMed, Cochrane Library, EMBASE, SCOPUS (do 6 maja 2021 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov (do 12 grudnia 2020 r.). Ponadto przeszukano doniesienia konferencji ASCO, AACR, ESMO i WCLC. Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov (do 10 września 2021 r.). Ponadto przeszukano doniesienia konferencji ASCO, ESMO, ECC i WCLC z lat 2016-2021. Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.	PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov (do 30 czerwca 2021). Podano słowa kluczowe. Nie zastosowano restrykcji językowych. Nie podano zastosowanych kwerend.	Cochrane Library, EMBASE, PubMed i ClinicalTrials.gov (do grudnia 2020 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencji ASCO, ESMO, IASLC oraz SNO.	Cochrane Controlled Trial Register, EMBASE, Medline, Science Citation Index (do stycznia 2021 r.). Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim. Nie podano zastosowanych kwerend.	PubMed, Cochrane, CNKI i WangFang (od stycznia 2010 r. do października 2021 r.). Dodatkowo przeszukano także konferencje ASCO, ESMO, WCLC i CSCO. Podano słowa kluczowe i kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. Podano szczegółowe kwerendy wyszukiwania.
<b>Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	Nie podano informacji.	Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy;	Nie podano informacji.	Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 autorów; w	Selekcja publikacji badań wykonana	Nie podano informacji.

<i>Ando 2021</i>	<i>Chuang 2021</i>	<i>Ma 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Zhao 2021</i>	<i>Wang 2022</i>	<i>Yu 2022</i>
		kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu.		przypadku kwestii spornych przeprowadzono dyskusję grupową.	przez 2 analityków.	
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Nie podano informacji.	Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego.	Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano w drodze dyskusji.	Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne zostały rozstrzygnięte w drodze konsensusu i arbitrażu autorów.	Ekstrakcja danych wykonana przez 2 niezależnych autorów zgodnie z wcześniej ustalonym protokołem	Ekstrakcja danych wykonana przez 2 niezależnych badaczy.	Ekstrakcja danych wykonana przez 2 BADACZY; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego.
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>						
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>
Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</b>						
<b><u>dla badań RCT</u></b>						
<b>zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,</b>						
<b><u>dla badań bez randomizacji</u></b>						
<b>czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby</b>						
<b>[pyt. 9]</b>						
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
<b>Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]</b>						
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.

<i>Ando 2021</i>	<i>Chuang 2021</i>	<i>Ma 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Zhao 2021</i>	<i>Wang 2022</i>	<i>Yu 2022</i>
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
<b>Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]</b>						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
<b>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</b>						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
<b>Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]</b>						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.	Autorzy przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.	W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami.	W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami. Autorzy przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.	W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami.	Nie podano informacji	W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między badaniami. Autorzy przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
<b>Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]</b>						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, nie podano źródeł finansowania.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.

---

<i>Ando 2021</i>	<i>Chuang 2021</i>	<i>Ma 2021</i>	<i>Peng 2021</i>	<i>Zhao 2021</i>	<i>Wang 2022</i>	<i>Yu 2022</i>
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## 16.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

<b>ALEX</b> <b>Camidge 2019</b>	Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, Gadgeel SM, Cheema P, Pavlakis N, de Marinis F, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Liu T, Bordogna W, Balas B, Müller B, Shaw A. 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. <i>J Thorac Oncol</i> 2019; 14(7):1233-1243
<b>ALTA-1L</b> <b>Camidge 2018</b>	Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat . Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379(21):2027-2039
<b>ALTA-1L</b> <b>Camidge 2020</b>	Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, García Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Gupta N, Hanley MJ, Ni Q, Zhang P, Popat . Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2020; 38(31):3592-3603
<b>ALTA-1L</b> <b>Camidge 2021</b>	Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira AI, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Liu Y, Vranceanu F, Niu H, Zhang P, Popat . Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. <i>J Thorac Oncol</i> 2021; 16(12):2091-2108
<b>ASCEND-8</b> <b>Cho 2019</b>	Cho BC, Obermannova R, Bearz A, McKeage M, Kim DW, Batra U, Borra G, Orlov S, Kim SW, Geater SL, Postmus PE, Laurie SA, Park K, Yang CT, Ardizzoni A, Bettini AC, de Castro G Jr, Kiertsman F, Chen Z, Lau YY, Viraswami-Appanna K, Passos VQ, Dziadziuszko . Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK)-Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND-8 Study. <i>J Thorac Oncol</i> 2019; 14(7):1255-1265
<b>ALEX</b> <b>Gadgeel 2018</b>	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 D. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. <i>Ann Oncol</i> 2018; 29(11):2214-2222
<b>ALTA-1L</b> <b>Garcia Campelo 2021</b>	Garcia Campelo MR, Lin HM, Zhu Y, Pérol M, Jahanzeb M, Popat S, Zhang P, Camidge D. Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK + non-small cell lung cancer (ALTA-1L). <i>Lung Cancer</i> 2021; 155:68-77
<b>ALEX</b> <b>Mok 2020</b>	Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters . Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. <i>Ann Oncol</i> 2020; 31(8):1056-1064
<b>ALEX</b> <b>Pérol 2019</b>	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 . Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2019; 138:79-87
<b>ALEX</b> <b>Peters 2017</b>	Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok .

	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377(9):829-838
<b>CROWN Shaw 2020</b>	Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon B. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020; 383(21):2018-2029
<b>CROWN Solomon 2022</b>	Solomon B J, Bauer T M, Ignatius O u S H, Liu G, Hayashi H, Bearz A, Penkov K, Wu Y L, Arrieta O, Jassem J, et a. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2022:JCO2102278
<b>Solomon 2018</b>	Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin CC, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini JF, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ou SI, Shaw A. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i> 2018; 19(12):1654-1667
<b>PROFILE 1014 Solomon 2016</b>	Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim DW, Nakagawa K, Wu YL, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner KD, Selaru P, Mok T. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. <i>J Clin Oncol</i> 2016; 34(24):2858-2865
<b>PROFILE 1014 Solomon 2018</b>	Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok T. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36(22):2251-2258
<b>PROFILE 1014 Solomon 2014</b>	Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall . First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2014; 371(23):2167-2177
<b>ASCEND-4 Soria 2017</b>	Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G J. 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. <i>Lancet</i> 2017; 389(10072):917-929
<b>PROFILE 1029 Wu 2018</b>	Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok T. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>J Thorac Oncol</i> 2018; 13(10):1539-1548
<b>ALESIA Zhou 2019</b>	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, Liu T, Morcos PN, Lu Y, Zhang . Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. <i>Lancet Respir Med</i> 2019; 7(5):437-446

#### Doniesienia konferencyjne

<b>Mazieres 2021 (CROWN)</b>	Mazieres J, Iadeluca L, Shaw A, Solomon B, Bauer T, Marinis FD, Felip E, Goto Y, Kim D, Mok T, Reisman A, Thurm H, Polli A, Liu G. MA11.08 Patient-Reported Outcomes from the Randomized Phase 3 CROWN Study of First-Line Lorlatinib versus Crizotinib in ALK+ NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2021;16(3):S175-S176. doi:10.1016/j.jtho.2021.01.252
<b>Peters 2020 (ALEX)</b>	Peters S, Mok TSK, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Perol M, Ou SHI, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanovic V, Hilton M, Ruf T, Archer VR, Camidge DR. Updated overall survival (OS) and safety data from the randomized, phase III ALEX study

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

- of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *JCO*. 2020;38(15\_suppl):9518-9518. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9518
- Solomon 2022a (CROWN)** Solomon B, Bauer T, Mok T, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Wu YL, Dvorkin M, Jassem J, López-López F, Soo R, Polli A, Dall’O E, Iadeluca L, Toffalorio F, Felip E. Abstract CT223: Updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Research*. 2022;82(12\_Supplement):CT223. doi:10.1158/1538-7445.AM2022-CT223
- Solomon 2022b (CROWN)** Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Laktionov KK, Blackhall FH, Dall’O E, Polli A, Toffalorio F, Mok TSK. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naive patients (pts) with ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO*. 2022;40(16\_suppl):9069-9069. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.9069
- Besse 2018 (Solomon 2018)** Besse B, Solomon BJ, Felip E, Bauer TM, Ou SHI, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Hayashi H, Mazieres J, Thurm HC, Martini JF, Abbattista A, Peltz G, Clancy JS, Shaw AT. Lorlatinib in patients (Pts) with previously treated ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated efficacy and safety. *JCO*. 2018;36(15\_suppl):9032-9032. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.9032
- Solomon 2017a (Solomon 2018)** Solomon B, Shaw A, Ou SI, et al. OA 05.06 Phase 2 Study of Lorlatinib in Patients with Advanced ALK+/ROS1+ Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(11, Suppl2):S382-S383.

#### 16.4.1 Publikacje opisane w rozdziale prezentującym dodatkową ocenę bezpieczeństwa

- Omar 2021** Omar NE, Fahmy Soliman AI, Eshra M, Saeed T, Hamad A, Abou-Ali . Postmarketing safety of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *ESMO Open* 2021; 6(6):100315
- Sisi 2022** Sisi M, Fusaroli M, De Giglio A, Facchinetti F, Ardizzoni A, Raschi E, Gelsomino . Psychiatric Adverse Reactions to Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Target Oncol* 2022; 17(1):43-51
- Waliany 2021** Waliany S, Zhu H, Wakelee H, Padda SK, Das M, Ramchandran K, Myall NJ, Chen T, Witteles RM, Neal J. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021; 16(12):2029-31.07.1905
- Zhou 2021** Zhou Z, Wang C, Ying L, Jin M, Zhang F, Shi . Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor-induced hepatic failure in lung cancer patients: A study of signal mining and analysis of the FDA adverse event reporting system database. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46(4):1148-1154

### 16.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, Shaw AT. Clinical Management of Adverse Events Nieodpowiednia populacja - ocena profilu bezpieczeństwa lorlatynibu w badaniu I/II fazy NCT01970865 (badanie w toku, zakończona rekrutacja); chorzy na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK lub ROS1 z dwóch kohort (Japan-LIC,

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



- Associated with Lorlatinib. *Oncologist* 2019; 24(8):1103-1110.
- Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, Navarro A, Gainor JF, Thurm H, Pithavala YK, Abbattista A, Peltz G, Felip E. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol* 2020; 15(1):55-65.
- Britschgi C, Addeo A, Rechsteiner M, Delaloye R, Früh M, Metro G, Banini M, Gautschi O, Rothschild SI, Wild PJ, Banna GL, Curioni-Fontecedro. Real-World Treatment Patterns and Survival Outcome in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Front Oncol* 2020; 10:1299
- Chen J, O'Gorman MT, James LP, Klamerus KJ, Mugundu G, Pithavala Y. Pharmacokinetics of Lorlatinib After Single and Multiple Dosing in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Global Phase I/II Study. *Clin Pharmacokinetics* 2021; 60(10):1313-1324
- Chen J, Ruiz-Garcia A, James LP, Peltz G, Thurm H, Clancy J, Hibma. Lorlatinib Exposure-Response Analyses for Safety and Efficacy in a Phase I/II Trial to Support Benefit-Risk Assessment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110(5):1273-1281
- Cho B C, Kim D W, Batra U, Park K, Kim S W, Yang C T, Voon P J, Sriuranpong V, Babu K G, Amin K, et al. Efficacy and Safety of Ceritinib 450 mg/d With Food and 750 mg/d in Fasted State in Treatment-Naïve Patients With ALK+ Non-small Cell Lung Cancer: results From the ASCEND-8 Asian Subgroup Analysis. *Cancer research and treatment* 2022
- Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, Park K, Kim SW, Ghosn M, Ardizzoni A, Maiello E, Greystoke A, Yu R, Osborne K, Gu W, Scott JW, Passos VQ, Lau YY, Wrona. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017; 12(9):1357-1367
- De Giglio A, Lamberti G, Facchinetti F, Genova C, Andrini E, Dal Bello MG, Tiseo M, Metro G, Chiari R, Ricciuti. Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients With ROS1-rearranged Non-small-cell Lung Cancer Progressing on Crizotinib. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(5):e478-e487
- Dzadzadzko R, Peters S, Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Ou SI, Konopa K, Noé J, Nowicka M, Bordogna W, Morcos PN, Smoljanovic V, Shaw A. Circulating Cell-free DNA as a Prognostic Biomarker in Patients with Advanced ALK+ Non-small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Trial. *Clin Cancer Res* 2022
- Girard N, Galland-Girodet S, Avrillon V, Besse B, Duruisseaux M, Cadranet J, Otto J, Prevost A, Roch B, Bennouna J, Bouledrak K, Coudurier M, Egenod T, Lamy R, Ricordel C, Moro-Sibilot D, Odier L, Tillon-Strozyk J, Zalcmán G, Missy P, Westeel V, Baldacci. Lorlatinib for advanced ROS1+ non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1803 LORLATU study. *ESMO Open* 2022; 7(2):100418
- Haratake N, Seto T, Takamori S, Toyozawa R, Nosaki K, Miura N, Ohba T, Toyokawa G, Taguchi K, Yamaguchi M, *Japanese lead-in cohort* oraz DDI, *drug-drug interaction and Holter monitoring*), z obecnymi lub nie przerzutami do OUN, z wcześniej nieleczoną chorobą zaawansowaną albo progresją choroby po przynajmniej jednej linii terapii inhibitorem ROS1 (fazy 1) lub dowolnej liczbie wcześniejszych terapii (chemioterapii lub terapii inhibitorem ROS1; badanie Japan-LIC fazy 2 i DDI)
- Nieodpowiednia populacja - ocena przenikania bariery krew-mózg przez lorlatinib - skumulowane zdarzenia progresji do OUN i nie-OUN w trakcie leczenia lorlatinibem chorych na NDRP z obecną rearanżacją ALK wcześniej leczonych inhibitorami ALK TKIs; wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie 2 fazy; NCT01970865
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie rzeczywistej praktyki klinicznej w 6 ośrodkach w Szwajcarii i Włoszech, ocena przeżycia u chorych na NDRP w IV stadium zaawansowania, z obecną rearanżacją ALK, leczonych inhibitorami ALK lub chemioterapią w ramach pierwszej linii leczenia lub kolejnej lub rozpoczynających taką terapię - nie przedstawiono wyników dla poszczególnych leków w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - opis wyników części 1 fazy I/II badania NCT01970865; ocena farmakokinetyki lorlatinibu w populacji chorych na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK lub ROS1; bez względu na wcześniejsze leczenie; nie przedstawiono oddzielnie wyników dla pacjentów leczonych w 1 linii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania I/II fazy NCT01970865, na podstawie danych z badania opracowano model zależności odpowiedzi na leczenie od ekspozycji na leczenie (*exposure-response*)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ASCEND-8, w której analizowano wyniki w podgrupie pacjentów z Azji (analiza takiej podgrupy nie była celem niniejszego raportu)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - NCT02299505; wyniki pierwszej części badania ASCEND-8; ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa różnych dawek certynibu (450 mg lub 600 mg przyjmowanej z niskotłuszczowym posiłkiem vs 750 mg na czczo) u chorych na przerzutowego NDRP z obecną rearanżacją ALK, wcześniej nieleczonych lub leczonych jedną linią terapii kryzotynibem (dodatkowo dozwolona  $\geq 1$  systemowa terapia przeciwnowotworowa: chemioterapia, terapia biologiczna lub innym lekiem będącym w fazie badań)
- Nieodpowiedni rodzaj badania - spośród 29 ocenianych pacjentów leczenie lorlatinibem otrzymywał tylko 1 pacjent (3,4%); oceniano skuteczność leczenia kontynuowanego po progresji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ALEX, w której oceniano użyteczność wyjściowego stężenia cfDNA jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi na leczenie alektynibem lub kryzotynibem
- Nieodpowiednia populacja - badanie LORLATU, IFCT-1803; do badania włączano chorych na NDRP z obecną rearanżacją ROS1, po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia ROS1 TKI
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna ocena użyteczności powtórnej biopsji u chorych na NDRP z obecną rearanżacją ALK po progresji



- Shimokawa M, Takenoyama. Short progression-free survival of ALK inhibitors sensitive to secondary mutations in ALK-positive NSCLC patients. *Thorac Cancer* 2019; 10(9):1779-1787
- 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. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10089):29-39
- Horn L, Wang Z, Wu G, Poddubskaya E, Mok T, Reck M, Wakelee H, Chiappori AA, Lee DH, Breder V, Orlov S, Cicin I, Cheng Y, Liu Y, Fan Y, Whisenant JG, Zhou Y, Oertel V, Harrow K, Liang C, Mao L, Selvaggi G, Wu Y. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(11):1617-1625
- Lee PH, Chen KC, Hsu KH, Huang YH, Tseng JS, Yang TY, Chang G. Real-world efficacy and safety of lorlatinib in treating advanced ALK-positive non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Drugs* 2021; 32(10):1099-1104
- Li J, Knoll S, Bocharova I, Tang W, Signorovitch . Comparative efficacy of first-line ceritinib and crizotinib in advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: an adjusted indirect comparison with external controls. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(1):105-111
- Li Z, Zhao. Clinical efficacy and safety of crizotinib and alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer treatment and predictive value of CEA and CA125 for treatment efficacy. *Am J Transl Res* 2021; 13(11):13108-13116
- Mok T, Peters S, Camidge DR, Noé J, Gadgeel S, Ou SI, Kim DW, Konopa K, Pozzi E, Liu T, Loftin IR, Williams C, Shaw A. Outcomes According to ALK Status Determined by Central Immunohistochemistry or Fluorescence In Situ Hybridization in Patients With ALK-Positive NSCLC Enrolled in the Phase 3 ALEX Study. *J Thorac Oncol* 2021; 16(2):259-268
- Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Kumagai T, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Koyama R, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Hayashi M, Hasegawa W, Tamura. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 139:195-199
- Nishio M, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Solomon BJ, Shaw AT, Hashigaki S, Ohki E, Usari T, Paolini J, Polli A, Wilner KD, Mok. Crizotinib versus Chemotherapy in Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat* 2018; 50(3):691-700
- Ohe. Patient-reported outcomes in a phase II study of alectinib. *ESMO Open* 2018; 3(5)
- Omar NE, Fahmy Soliman AI, Eshra M, Saeed T, Hamad A, Abou-Ali. Postmarketing safety of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *ESMO Open* 2021; 6(6):100315
- choroby w trakcie terapii ALK-TKI i selekcji leku stosowanego w kolejnej linii leczenia po określeniu drugorzędowych mutacji; w ramach pierwszej linii leczenia ALK-TKI lorlatinib otrzymało 9 (45,0%) chorych; a 6 (30,0%) pacjentów otrzymało lorlatinib w kolejnych liniach leczenia - nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych leczonych lorlatinibem w pierwszej linii leczenia
- Nieodpowiednia interwencja - badanie J-ALEX, JapicCTI-132316; niezalecana (poza Japonią, gdzie prowadzono badanie) dawka aлектynibu - stanowiąca połowę dawki zalecanej w ChPL: 300 mg 2 razy dziennie zamiast 600 mg 2 razy dziennie; vs kryzotylinb 250 mg 2 razy dziennie
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównywano kryzotylinb z ensartynibem (lek nie stanowiący komparatora w niniejszej analizie)
- Nieodpowiednia populacja - z badania wykluczano pacjentów otrzymujących lorlatinib w pierwszej linii leczenia
- Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza MAIC na podstawie danych z badań *ASCEND-4* oraz *PROFILE 1014*, w której porównano certynib w dawce 750 mg z kryzotylinbem - w publikacji nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji do włączonych badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim, które mogłyby zostać użyte w analizie
- Nieodpowiednia interwencja - badanie jednośrodkowe (Chiny); nieodpowiednia dawka aлектynibu - stanowiąca połowę dawki zalecanej w ChPL: 300 mg 2 razy dziennie zamiast 600 mg 2 razy dziennie; vs kryzotylinb 250 mg 2 razy dziennie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ALEX, NCT02075840, w której prezentowano wyniki względem rodzaju zastosowanego testu ALK
- Nieodpowiednia interwencja - badanie J-ALEX, JapicCTI-132316; niezalecana (poza Japonią, gdzie prowadzono badanie) dawka aлектynibu - stanowiąca połowę dawki zalecanej w ChPL: 300 mg 2 razy dziennie zamiast 600 mg 2 razy dziennie; vs kryzotylinb 250 mg 2 razy dziennie; wyniki analizy końcowej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań *PROFILE 1007* (w drugiej linii leczenia) i *PROFILE 1014* (pierwsza linia leczenia) w podgrupie pacjentów azjatyckich (azjatycka vs nie azjatycka); nie odnaleziono dodatkowych informacji dla badania *PROFILE 1014* w stosunku do publikacji opisujących to badanie, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim
- Nieodpowiednia populacja - chorzy na NDRP z obecną rearanżacją ALK otrzymujący wcześniej leczenie kryzotylinbem; publikacja przedstawia notę prasową, która prezentuje dodatkowe wyniki badania II fazy oceniającego aлектynib w takiej populacji (PROs i HRQoL)
- Nieodpowiedni rodzaj badania - ocena bezpieczeństwa związana ze stosowaniem inhibitorów ALK u chorych na NDRP z obecnością rearanżacji ALK na podstawie rejestru FAERS - wyniki z tej publikacji przedstawiono w rozdziale prezentującym dodatkową ocenę bezpieczeństwa lorlatinibu

Peled N, Gillis R, Kilickap S, Froesch P, Orlov S, Filippova E, Demirci U, Christopoulos P, Cicin I, Basal FB, Yilmaz C, Fedor M, Korkmaz T, Paydas S, Gautschi O, Zirtiloglu A, Eralp Y, Cinkir HY, Sezer A, Erman M, Tural D, Turna H, Mazieres J, Dudnik E, Reguart N, Camidge DR, Ng TL, Şenler FÇ, Beypinar İ, Yazılıtaş D, Demirkazık A, Karaoğlu A, Okutur K, Coşkun HŞ, Şendur MAN, Isikdogan A, Cabuk D, Yumuk PF, Yıldız I, Kaplan MA, Özyilkan Ö, Öztıp I, Olmez OF, Aydın K, Aydin A, Meydan N, Grinberg RD, Roisman L. GLASS: Global Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. *Lung Cancer* 2020; 148:48-54

Peters S, Shaw AT, Besse B, Felip E, Solomon BJ, Soo RA, Bearz A, Gadgeel SM, Lin CC, Kao S, Seto T, Masters ET, Abbattista A, Clancy JS, Thurm H, Reisman A, Peltz G, Ross Camidge. Impact of lorlatinib on patient-reported outcomes in patients with advanced ALK-positive or ROS1-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 144:10-19

Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Dietrich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini JF, Abbattista A, Solomon B. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(12):1590-1599

Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, Kao S, Lin CC, Bauer TM, Clancy JS, Thurm H, Martini JF, Peltz G, Abbattista A, Li S, Ou S. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12):1691-1701

Sisi M, Fusaroli M, De Giglio A, Facchinetti F, Ardizzoni A, Raschi E, Gelsomino. Psychiatric Adverse Reactions to Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Target Oncol* 2022; 17(1):43-51

Soo R A, Huat Tan E, Hayashi H, Seto T, Lin C C, Ignatius Ou S H, Kim D W, Liu G, Abbattista A, Martini J F, Hooi Wong C, Toffalorio F, Solomon B. Efficacy and safety of lorlatinib in Asian and non-Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer: Subgroup analysis of a global phase 2 trial. *Lung Cancer* 2022; 169:67-76

Tan DSW, Geater S, Yu CJ, Tsai CM, Hsia TC, Chen J, Lin MC, Lu Y, Sriuranpong V, Yang CT, Sen P, Branle F, Shi M, Wu Y. Ceritinib Efficacy and Safety in Treatment-Naive Asian Patients With Advanced ALK-Rearranged NSCLC: An ASCEND-4 Subgroup Analysis. *JTO Clin Res Rep* 2021; 2(3):100131

Tse BC, Said BI, Fan ZJ, Hueniken K, Patel D, Gill G, Liang M, Razoogi M, Brown MC, Sacher AG, Bradbury PA, Shepherd FA, Leigh NB, Xu W, Howell D, Liu G, O'Kane. Longitudinal health utilities, symptoms and toxicities in patients with ALK-rearranged lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors: a prospective real-world assessment. *Curr Oncol* 2020; 27(6):e552-e559

Waliany S, Zhu H, Wakelee H, Padda SK, Das M, Ramchandran K, Myall NJ, Chen T, Witteles RM, Neal J. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021; 16(12):2029-31.07.1905

Nieodpowiednia populacja - chorzy na NDRP z obecną rearanżacją ALK uprzednio leczeni; program wczesnego dostępu do lorlatinibu (*early access program*) dla chorych z brakiem innej dostępnej terapii celowanej

Nieodpowiednia populacja - NCT01970865; analiza PROs u chorych na NDRP z obecną rearanżacją genu ROS1 z dwóch kohort (Japan-LIC, *Japanese lead-in cohort* oraz DDI, *drug-drug interaction and Holter monitoring*), z obecnymi lub nie przyrzutami do OUN, z wcześniej nieleczoną chorobą zaawansowaną albo progresją choroby po przynajmniej jednej linii terapii inhibitorem ROS1 (fazy 1) lub dowolnej liczbie wcześniejszych terapii (chemioterapii lub terapii inhibitorem ROS1; badanie Japan-LIC fazy 2 i DDI)

Nieodpowiednia interwencja - NCT01970865; badanie I fazy eskalacji dawki (*dose-escalation*), lorlatinib w dawkowaniu 10-200 mg raz dziennie lub 35-100 mg 2 razy dziennie u chorych na NDRP ALK+ (77%) lub ROS1+ (23%), 51% populacji po niepewodzeniu  $\geq 2$  TKIs, nieleczonych pacjentów było 6 (11%), przerzuty do OUN obecne u 72% pacjentów

Nieodpowiednia populacja - NCT01970865; chorzy na NDRP z obecną rearanżacją genu ROS1 z dwóch kohort (Japan-LIC, *Japanese lead-in cohort* oraz DDI, *drug-drug interaction and Holter monitoring*), z obecnymi lub nie przyrzutami do OUN, z wcześniej nieleczoną chorobą zaawansowaną albo progresją choroby po przynajmniej jednej linii terapii inhibitorem ROS1 (fazy 1) lub dowolnej liczbie wcześniejszych terapii (chemioterapii lub terapii inhibitorem ROS1; badanie Japan-LIC fazy 2 i DDI)

Nieodpowiedni rodzaj badania - psychiatryczne zdarzenia niepożądane spowodowane stosowaniem inhibitorów ALK u chorych na NDRP na podstawie rejestru FAERS - wyniki z tej publikacji przedstawiono w rozdziale prezentującym dodatkową ocenę bezpieczeństwa lorlatinibu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania Solomon 2018, w której analizowano wyniki w podgrupie pacjentów z Azji (analiza takiej podgrupy nie była celem niniejszego raportu)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania ASCEND-4 w podgrupie pacjentów azjatyckich; ocena w podgrupie chorych w populacji azjatyckiej nie była przedmiotem oceny w porównaniu pośrednim, natomiast wyniki dla ogólnej populacji badania ASCEND-4 (obejmujące również populację azjatycką) zostały wykorzystane w obliczeniach

Brak poszukiwanych punktów końcowych - prospektywne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, obserwacyjne badanie kohortowe prowadzone w jednym ośrodku - długookresowa ocena użyteczności zdrowotnej (*health utilities scores*), objawów i toksyczności terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej u chorych na raka płuca z obecną rearanżacją ALK, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia - nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych na NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych systemowo

Nieodpowiedni rodzaj badania - zdarzenia sercowe związane ze stosowaniem terapii celowanej u chorych na przerzutowego NDRP na podstawie bazy danych WHO nadzoru nad bezpieczeństwem terapii VigiBase - wyniki z tej publikacji przedstawiono w rozdziale prezentującym dodatkową ocenę bezpieczeństwa lorlatinibu

Wilner KD, Usari T, Polli A, Kim E. Comparison of cardiovascular effects of crizotinib and chemotherapy in ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2019; 15(10):1097-1103

Zhou Z, Wang C, Ying L, Jin M, Zhang F, Shi. Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor-induced hepatic failure in lung cancer patients: A study of signal mining and analysis of the FDA adverse event reporting system database. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46(4):1148-1154

Zhu VW, Lin YT, Kim DW, Loong HH, Nagasaka M, To H, Ang YL, Ock CY, Tchekmedyan N, Ou SI, Syn NL, Reungwetwattana T, Lin CC, Soo R. An International Real-World Analysis of the Efficacy and Safety of Lorlatinib Through Early or Expanded Access Programs in Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory ALK-Positive or ROS1-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(9):1484-1496

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badań *PROFILE 1007* oraz *PROFILE 1014*, w której oceniano wpływ terapii kryzotynibem oraz chemioterapią na zdarzenia sercowo-naczyniowe – nie odnaleziono w niej danych, które mogłyby zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim

Nieodpowiedni rodzaj badania - niewydolność wątroby spowodowana stosowaniem inhibitorów ALK u chorych na raka płuca na podstawie rejestru FAERS - wyniki z tej publikacji przedstawiono w rozdziale prezentującym dodatkową ocenę bezpieczeństwa lorlatynibu

Nieodpowiednia populacja - chorzy na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK lub ROS1, oporni na leczenie TKI (chorzy po niepowodzeniu 1, 2 lub ≥3 TKI przed rozpoczęciem leczenia lorlatynibem); międzynarodowe badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

## 16.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Ando 2021** Ando K, Manabe R, Kishino Y, Kusumoto S, Yamaoka T, Tanaka A, Ohmori T, Sagara . Comparative Efficacy and Safety of Lorlatinib and Alectinib for ALK-Rearrangement Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asian and Non-Asian Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(15)
- Cameron 2022** Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ, Jordan . Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (<math>ALK</math>-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 1(1):CD013453
- Chuang 2021** Chuang CH, Chen HL, Chang HM, Tsai YC, Wu KL, Chen IH, Chen KC, Lee JY, Chang YC, Chen CL, Tu YK, Hung JY, Yang CJ, Chong I. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(8)
- Cirne 2021** Cirne F, Zhou S, Kappel C, El-Kadi A, Barron CC, Ellis PM, Sanger S, Leong D. ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021; 161:9-17
- Ma 2021** Ma HC, Liu YH, Ding KL, Liu YF, Zhao WJ, Zhu YJ, Chang XS, Chen YD, Xiao ZZ, Yu YY, Zhou R, Zhang H. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer* 2021; 21(1):1278
- Pellegrino 2018** Pellegrino B, Facchinetti F, Bordi P, Silva M, Gnetti L, Tiseo . Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(2):e151-e161
- Peng 2021** Peng L, Lu D, Xia Y, Hong S, Selvaggi G, Stebbing J, Sun Y, Liang . Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021; 11:754768
- Tan 2022** Tan AC, Tan SH, Zhou S, Peters S, Curigliano G, Tan DS. Efficacy of targeted therapies for oncogene-driven lung cancer in early single-arm versus late phase randomized clinical trials: A comparative analysis. *Cancer Treat Rev* 2022; 104:102354
- Wang 2022** Wang L, Sheng Z, Zhang J, Song J, Teng L, Liu L, Li Q, Wang B, Li . Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naïve/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Chemother* 2022; 34(2):87-96
- Yu 2022** Yu Y, Zhu F, Zhang W, Lu . Comparison of Efficacy and Safety of Brigatinib in First-Line Treatments for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung

Cancer: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(11)

**Zhao 2021**

Zhao B, Han Y, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Xing H, Dai C, Wang Y, Wang H, Ma . A Bayesian network meta-analysis regarding the comparative efficacy of therapeutics for ALK-positive, brain metastatic non-small cell lung cancer. *Pharmacol Res* 2021; 174:105931

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

Addeo A, Tabbò F, Robinson T, Buffoni L, Novello. Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: A rapidly evolving scenario. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122:150-156

Breadner D, Blanchette P, Shanmuganathan S, Boldt RG, Raphael . Efficacy and safety of ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2020; 144:57-63

Choo JR, Soo R. Lorlatinib for the treatment of ALK-resistant metastatic non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; 20(4):233-240

Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Ali A, Abdel-Malek R. Safety issues with the ALK inhibitors in the treatment of NSCLC: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 134:56-64

Naito T, Shiraishi H, Fujiwara. Brigatinib and lorlatinib: their effect on ALK inhibitors in NSCLC focusing on resistant mutations and central nervous system metastases. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(1):37-44

Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, Cabiddu M, Capitanio JF, Brighenti M, Ghilardi M, Gianni L, Barni S, Gregorc. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS ONE* 2018; 13(7)

Rapoport B, Arani RB, Mathieson N, Krendyukov. Meta-analysis comparing incidence of grade 3-4 neutropenia with ALK inhibitors and chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2019; 15(18):2163-2174

Rocco D, Della Gravara L, Battiloro C, Gridelli. First-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with ALK rearrangement: state of the art and future development. *Expert Rev Respir Med* 2022; 16(3):315-321

Singh A, Chen. Optimal Care for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Review on the Role and Utility of ALK Inhibitors. *Cancer Manag Res* 2020; 12:6615-6628

Tao Y, Zhou Y, Tang L, Chen H, Feng Y, Shi . Toxicity profile of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors for patients with non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Investigational New Drugs* 2022

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak zastosowanych kwerend, liczb trafień, strategii wyszukiwania); opracowanie stanowi opis precyzyjnej terapii stosowanej w NDRP z obecną rearanżacją genu ALK

Brak danych dla lorlatinibu - przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ALK TKIs u pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK - poszukiwano prospektywnych badań, w których stosowano następujące terapie: kryzotynib, cerytynib, alektynib, brygatynib i lorlatinib; do PS nie włączono jednak żadnego badania dotyczącego lorlatinibu, a wspomniano o nim jedynie jako o badaniu w toku w ramach dyskusji

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak zastosowanych kwerend, liczb trafień, strategii wyszukiwania); opracowanie stanowi opis skuteczności lorlatinibu w leczeniu przerzutowego NDRP z obecną rearanżacją genu ALK

Brak danych dla lorlatinibu - przegląd systematyczny oceniający bezpieczeństwo stosowania inhibitorów ALK w leczeniu NDRP - poszukiwano prospektywnych badań, w których stosowano inhibitory ALK: kryzotynib, cerytynib, alektynib, brygatynib i lorlatinib u chorych na zaawansowanego NDRP z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa; do PS nie włączono jednak żadnego badania dotyczącego lorlatinibu

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak zastosowanych kwerend, liczb trafień, strategii wyszukiwania); opracowanie przedstawia opis skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brygatynibu i lorlatinibu w leczeniu NDRP z obecną rearanżacją genu ALK

Brak danych dla lorlatinibu - przegląd systematyczny oceniający skuteczność inhibitorów ALK w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK - poszukiwano prospektywnych badań, w których stosowano inhibitory ALK: kryzotynib, cerytynib, alektynib, brygatynib i lorlatinib; do PS nie włączono jednak żadnego badania dotyczącego lorlatinibu

Brak danych dla lorlatinibu - przegląd systematyczny oceniający występowanie neutropenii 3-4 stopnia u chorych na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK, leczonych inhibitorami ALK vs chemioterapią - poszukiwano badań, w których stosowano inhibitory ALK: kryzotynib, cerytynib, alektynib, ensartynib, entrektynib, brygatynib i lorlatinib; do PS nie włączono jednak żadnego badania dotyczącego lorlatinibu

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak zastosowanych kwerend, liczb trafień, strategii wyszukiwania); opracowanie przedstawia opis zatwierdzonych inhibitorów ALK-TKI stosowanych w pierwszej linii leczenia NDRP z obecną rearanżacją genu ALK

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak zastosowanych kwerend, liczb trafień, strategii wyszukiwania); opracowanie przedstawia opis optymalnej terapii chorych na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK

Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny, w którym oceniono bezpieczeństwo inhibitorów AKL, w tym lorlatinibu, ale nie prezentowano wyników w podziale na linie stosowanego leczenia

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wu KL, Chen HL, Tsai YM, Lee TH, Chang HM, Tsai YC, Chuang CH, Chang YC, Tu YK, Yang CJ, Hung JY, Chong I. First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for ALK-Positive Lung Cancer in Asian Populations: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10(19)

Yang J, Gong. Lorlatinib for the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12(3):173-178

Yun KM, Bazhenova L. Update on Lorlatinib: Role in Reducing the Risk of Disease Progression in ALK-Positive NSCLC. *Cancer Manag Res* 2022; 14:843-850

Nieodpowiednia populacja - ocena w populacji azjatyckiej; przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający inhibitory ALK (w tym lorlatinib) u chorych na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK - wyniki tylko u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (w przypadku włączenia do badania szerszej populacji wykorzystywano dane dla azjatyckiej podgrupy)

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak zastosowanych kwerend, liczb trafień, strategii wyszukiwania); opracowanie przedstawia opis farmakokinetyki, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lorlatinibu u chorych na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego, ani danych wskazujących na jego wykonanie (brak zastosowanych kwerend, liczb trafień, strategii wyszukiwania); opracowanie przedstawia opis skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lorlatinibu u chorych na NDRP z obecną rearanżacją genu ALK

## 16.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 sierpnia 2022 roku.

Tabela 159. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"non small cell lung cancer"[all]	71019
2	"NSCLC"[tw]	55471
3	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[mh]	65790
4	#1 OR #2 OR #3	91926
5	lorlatinib[nm] OR lorlatinib[all]	382
6	#5 AND #4	286
7	alectinib[nm] OR alectinib[all]	851
8	ceritinib[nm] OR ceritinib[all]	625
9	brigatinib[nm] OR brigatinib[all]	289
10	crizotinib[mh] OR crizotinib[all]	3083
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	3664
12	#11 AND #4	2288
13	randomized controlled trial[pt]	576181
14	random allocation[mh]	106870
15	random*[tiab]	1345975
16	controlled[tiab]	910859
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	2025675
18	#12 AND #17	178
19	#6 OR #18	441

Tabela 160. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'non small cell lung cancer'/dm AND [embase]/lim	139614
2	'nsccl' AND [embase]/lim	96199
3	'non small cell lung cancer'/mj AND [embase]/lim	92862
4	#1 OR #2 OR #3	152818
5	('lorlatinib' OR 'lorlatinib'/exp) AND [embase]/lim	1212
6	#4 AND #5	881
7	('alectinib'/exp OR 'alectinib') AND [embase]/lim	2730

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	('ceritinib'/exp OR 'ceritinib') AND [embase]/lim	2484
9	('brigatinib'/exp OR 'brigatinib') AND [embase]/lim	1321
10	('crizotinib'/exp OR 'crizotinib') AND [embase]/lim	10368
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	11673
12	#4 AND #11	6722
13	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	589376
14	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1522901
15	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	960427
16	randomization:de AND [embase]/lim	65790
17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	2092201
18	#12 AND #17	599
19	#6 OR #18	1414

Tabela 161. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]	4828
2	NSCLC	10594
3	"non small cell lung cancer"	13733
4	#1 OR #2 OR #3	15147
5	lorlatinib	44
6	#5 AND #4	42
7	alectinib in Trials	142
8	ceritinib in Trials	73
9	brigatinib in Trials	105
10	crizotinib OR [mh "crizotinib"] in Trials	395
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10 in Trials	463
12	#11 AND #4 in Trials	405
13	#6 OR #12	414



## 16.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 16.9.1 CROWN

Tabela 162. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CROWN.

CROWN (NCT03052608, publikacje <i>Shaw 2020</i> i <i>Solomon 2022</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>Mazieres 2021</i> , <i>Solomon 2022a</i> , <i>Solomon 2022b</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	104 w 23 krajach (w tym 4 w Polsce)	Sponsor	Pfizer
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji dla publikacji <i>Shaw 2020</i> i <i>Solomon 2022</i> wyniosła 18,3 miesiąca w grupie z lorlatynibem i 14,8 miesiąca w grupie z kryzotynibem (data odcięcia danych: 20.03.2020); natomiast dla aktualizacja skuteczności i bezpieczeństwa względem publikacji głównej, zaprezentowanej w doniesieniu konferencyjnym <i>Solomon 2022a</i> 36,7 mies. dla LOR i 29,3 mies. dla KRY (data odcięcia danych: 20.09.2021 – takie samo odcięcie danych zastosowano w doniesieniach <i>Mazieres 2021</i> oraz <i>Solomon 2022b</i> , prezentujących dodatkowe wyniki badania)		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Wielkość populacji obliczono na 280 pacjentów w obu grupach.</p> <p>Okresową (<i>interim</i>) analizę zaplanowano po wystąpieniu 75% (n = 133) z 177 przewidywanych zdarzeń progresji choroby lub zgonu.</p> <p>Wielkość próby została oszacowana na podstawie założenia HR = 0,611 przy hipotezie alternatywnej, która w modelu zakłada 11-miesięczną medianę PFS w grupie z kryzotynibem i 18-miesięczną medianę PFS w grupie z lorlatynibem. Oszacowano, że do wykrycia HR = 0,611 dla oceny PFS z mocą statystyczną na poziomie 90% z użyciem jednostronnego testu log-rank przy poziomie istotności <math>\alpha = 0,025</math> wymagane jest wystąpienie 180 zdarzeń progresji. Aby utrzymać założony poziom istotności wprowadzono sekwencyjne testowanie przy wykorzystaniu funkcji Lan-DeMets oraz użyto metody granic O'Brien-Fleming w celu określenia granic skuteczności.</p> <p>Przyjęto 15% odsetek utraty pacjentów (ang. <i>dropout rate</i>) dla 30-miesięcznej oceny PFS w każdej z grup oraz nierówny nabór pacjentów przez około 15 miesięcy (obserwacja trwająca przez około 18 miesięcy po włączeniu ostatniego pacjenta). Dla OS przyjęto również 15% odsetek utraty pacjentów dla 120-miesięcznej oceny OS oraz obserwację trwającą około 110 miesięcy po włączeniu ostatniego pacjenta.</p> <p>Przeżycie całkowite było analizowane hierarchicznie w czasie analizy okresowej i końcowej przeżycia wolnego od progresji, zakładając, że pierwszorzędowy punkt końcowy był istotny statystycznie.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Hipoteza (<i>superiority</i>) wyższości lorlatynibu nad kryzotynibem w wydłużaniu PFS.</p> <p>Analiza skuteczności wykonana w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) u wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji. Użyto metody Kaplan-Meier do oszacowania czasu do wystąpienia punktów końcowych. Jednostronny test log-rank z uwzględnieniem stratyfikowanych czynników został użyty do porównania różnic między grupami w przeżyciu wolnym od progresji i przeżyciu całkowitym. Za pomocą stratyfikowanego modelu regresji Coxa oszacowano HR. Różnice pomiędzy grupami w odpowiedzi oceniono metodą Cochran-Mantel-Haenszel, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Analiza bezpieczeństwa uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę lorlatynibu lub kryzotynibu (AS, z ang. <i>as treated</i>). W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono dopasowania na krótszy czas terapii w grupie z kryzotynibem. W ocenie PROs wykorzystano populację składającą się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli wykonaną ocenę PRO na początku badania i <math>\geq 1</math> po jego rozpoczęciu.</p>		
Punkty końcowe	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b>		



CROWN (NCT03052608, publikacje *Shaw 2020* i *Solomon 2022* oraz doniesienia konferencyjne *Mazieres 2021*, *Solomon 2022a*, *Solomon 2022b*)

- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena BIRC – def. jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST w ocenie BIRC lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

#### Drugorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena lokalna
- Przeżycie całkowite (OS)
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. *Objective Response*)
- Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (z ang. *Objective Intracranial Response*)
- Ocena bezpieczeństwa
- Jakość życia: kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13

#### Interwencja i komparatory

- Lorlatynib (LOR) doustnie w dawce 100 mg 1 × dziennie (QD), w cyklach 28-dniowych
- Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg), w cyklach 28-dniowych
- Leki mogły być przyjmowane z jedzeniem lub bez niego
- Modyfikacja dawkowania: w przypadku istotnej toksyczności opóźniano dawki i (lub) je zmniejszono. W przypadku konieczności przerwania podawania leku powyżej 6 tyg., leczenie było trwale przerywane. Redukcja dawki lorlatynibu do 75 mg QD lub 50 mg QD, a dawki kryzotynibu do 200 mg BID lub 250 mg QD w zależności od rodzaju i nasilenia toksyczności.
- Zmiana interwencji między grupami (*cross-over*) była zabroniona
- Czas trwania leczenia: do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez BIRC, wycofania zgody przez pacjenta, nieakceptowalnej toksyczności, w zależności które wystąpiło pierwsze; w przypadku stwierdzenia korzyści klinicznej w ocenie badacza i sponsora leczenie mogło być kontynuowane mimo stwierdzonej PD wg RECIST
- Leki zabronione wymieniono w kryteriach wykluczenia. Konieczność ich zastosowania skutkowałą zakończeniem leczenia lub badania
- Leki dozwolone: leki przeznaczone wyłącznie do leczenia podtrzymującego (np. leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe, octan megestrolu na anoreksję, bisfosfoniany lub ligandy RANK na przerzutową chorobę kości lub osteoporozę)

#### Populacja

- Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecną rearanżacją ALK [oznaczone metodą Ventana ALK (D5F3) CDx]
- Wymagania dotyczące guza: ≥ 1 mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1, która wcześniej nie była napromieniana. Przerzuty do OUN są dopuszczalne, jeśli:
  - przerzuty są bezobjawowe: nie wymagają leczenia kortykosteroidami albo pacjent przyjmuje stabilną lub zmniejszającą się dawkę ≤ 10 mg/dzień prednizonu, lub
  - leczenie wcześniej zdiagnozowanych przerzutów zostało zakończone z pełnym ustąpieniem ostrej powikłań radioterapii lub zabiegu chirurgicznego przed randomizacją oraz jeśli leczenie kortykosteroidami tych przerzutów zostało wycofane na co najmniej 4 tygodnie przy zachowaniu stabilności neurologicznej, lub
  - występuje karcynomatoza opon mózgowych (LMD) lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (CM) widoczna w MRI, lub jeżeli dodatni wynik cytologiczny płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) jest dostępny
- Zachowana próbka tkanki utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie (FFPE, z ang. *Formalin-Fixed Paraffin-Embedded*) pobrana przed randomizacją- w innym przypadku obowiązkowo wymagana jest ponowna biopsja
- Brak wcześniejszego leczenia systemowego NDRP, w tym leków ukierunkowanych molekularnie, inhibitorów angiogenezy, immunoterapii lub chemioterapii. Leczenie adjuwantowe/neoadjuwantowe NDRP dozwolone, jeśli zostało zakończone ponad 12 miesięcy przed randomizacją
- Stopień sprawności ECOG: 0-2
- Wiek ≥18 (lub ≥20 lat w zależności od lokalnych przepisów)
- Prawidłowa czynność szpiku kostnego:

CROWN (NCT03052608, publikacje *Shaw 2020* i *Solomon 2022* oraz doniesienia konferencyjne *Mazieres 2021*, *Solomon 2022a*, *Solomon 2022b*)

- bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)  $\geq 1500/\text{mm}^3$  lub  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$
  - liczba płytek krwi  $\geq 100,000/\text{mm}^3$  lub  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 9 \text{ g/dl}$
  - Prawidłowa czynność trzustki:
    - aktywność całkowitej amylazy w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  (w przypadku aktywności całkowitej amylazy  $> 1,5 \times \text{GGN}$ , ale )
    - aktywność lipazy w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
  - Prawidłowa czynność nerek:
    - stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  lub  $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min}$
  - Prawidłowa czynność wątroby:
    - stężenie bilirubiny w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
    - aktywność ALT, AST  $\leq 2,5 \times \text{GGN}$  ( $\leq 5 \times \text{GGN}$  w przypadku przerzutów w wątrobie)
  - Ustąpienie ostrych powikłań wcześniejszej radioterapii do wyjściowego nasilenia lub zmniejszenie ich nasilenia do stopnia  $\leq 1$  wg CTCAE, z wyłączeniem AEs, które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta
    - Ujemny test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym. Wśród kobiet po okresie rozrodczym wymagane jest spełnienie co najmniej jednego kryterium (pozostałe pacjentki [w tym pacjentki z podwiązanymi jajowodami] są uważane za kobiety w wieku rozrodczym):
    - osiągnięty stan pomenopauzalny (brak regularnych miesiączek  $\geq 12$  kolejnych miesięcy bez alternatywnej przyczyny patologicznej lub fizjologicznej; może być potwierdzony stężeniem FSH)
    - udokumentowane przeprowadzenie histerektomii lub obustronnej owariektomii
    - medycznie potwierdzona niewydolność jajników
  - Pisemna zgoda na udział w badaniu
  - Chęć i możliwość podporządkowania się zaplanowanym wizytom, planom leczenia, badaniom laboratoryjnym i pozostałym procedurom
- 
- Ucisk na rdzeń kręgowy, z wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu osiągniętą przez terapię, która prowadzi do stabilizacji lub ustąpienia objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed randomizacją
  - Duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tyg. przed randomizacją, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas wymagany do dostatecznego zagojenia się rany
  - Radioterapia w okresie 2 tyg. przed randomizacją. Nie włączano również pacjentów, którzy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją ukończyli napromieniowanie całego mózgu lub radioterapię paliatywną poza OUN w ciągu 48 godzin przed randomizacją
  - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym niezdolność do przyjmowania leków doustnych; konieczność odżywiania dożylnego; wcześniejsze zabiegi chirurgiczne wpływające na wchłanianie, w tym całkowita resekcja żołądka lub założenie opaski na żołądek; aktywna choroba zapalna przewodu pokarmowego, przewlekła biegunka, objawowa choroba uchyłkowa jelit; leczenie aktywnej choroby wrzodowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; zespoły złego wchłaniania
- Kryteria  
wykluczenia
- Znana lub podejrzewana ciężka nadwrażliwość na badane leki lub jakikolwiek element ich składu
  - Aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe, w tym HBV, HCV, HIV lub AIDS
  - Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, tj. aktywna lub w okresie  $< 3$  mies. przed włączeniem: udar naczyniowy mózgu/udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca (klasa klasyfikacji NYHA  $\geq \text{II}$ ), blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stymulacji) lub dowolny blok przedsionkowo-komorowy z PR  $> 220 \text{ ms}$ ; lub trwające zaburzenia rytmu serca stopnia  $\geq 2$  według NCI CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków dowolnego stopnia, bradykardia zdefiniowana jako  $< 50$  uderzeń na minutę (chyba, że pacjent stan wyjściowy pacjenta jest wyjściowo odmienny, np. biegacze długodystansowi itp.), EKG odczytane maszynowo z odstępem QTc  $> 470 \text{ ms}$ , lub wrodzony zespół długiego odstępu QT
  - Istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy (np. niekontrolowana hiperglikemia, obecna kamica żółciowa) w ciągu miesiąca przed randomizacją

**CROWN (NCT03052608, publikacje Shaw 2020 i Solomon 2022 oraz doniesienia konferencyjne Mazieres 2021, Solomon 2022a, Solomon 2022b)**

- Rozległe, rozsiane, obustronne lub śródmiąższowe zwłóknienie płuc stopnia 3 lub 4 bądź śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, w tym zapalenie płuc w wywiadzie, zapalenie płuc z nadwrażliwością, śródmiąższowe zapalenie płuc, choroba śródmiąższowa płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików i zwłóknienie płuc
- Aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyjątkiem: NDRP, nieczerniakowy nowotwór skóry, raka szyjki macicy *in situ*, brodawkowego raka tarczycy, przewodowego raka piersi *in situ* (LCIS/DCIS), lub zlokalizowanego raka prostaty
- Równoczesne stosowanie któregośkolwiek z następujących produktów spożywczych lub leków w okresie 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu lub kryzotyribu:
  - silnych inhibitorów CYP3A (np. atazanawir, boceprewir, klarytromycyna, koniwaptan, indynawir, itra-konazol, ketokonazol, lopinawir, mibefradil, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, rytonawir, sakwina-wir, telaprewir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol, sok z grejpfruta lub owoców pokrew-nych); dozwolone miejscowe stosowanie tych leków (jeśli dotyczy), takich jak 2% krem z ketokonazo-lem
  - silnych aktywatorów CYP3A (np. awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfatutyna, ry-fampicyna, ziele dziurawca)
  - substratów P-gp mających wąski indeks terapeutyczny (np. digoksyna)
- Równoczesne stosowanie substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym w ciągu 12 dni przed podaniem pierwszej dawki lorlatynibu lub kryzotyribu (np. alfentanyl, astemizol\*, cyzapryd\*, cyklospo-ryna, dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, w tym plastry transdermalne, pimozyd, chinidyna, siro-limus, takrolimus, terfenadyna\* [\*wycofane z rynku USA])
- Inne ciężkie ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne, w tym niedawne (w ciągu poprzedniego roku) lub aktywne zachowania lub myśli samobójcze lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub podawa-niem badanego produktu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania i, w ocenie badacza, spra-wiłoby, że pacjent nie nadawałby się do włączenia do badania
- Pracownicy ośrodka badawczego bezpośrednio zaangażowani w próbę oraz członkowie ich rodzin lub personel medyczny nadzorowany w inny sposób bądź pacjenci będący pracownikami firmy Pfizer, w tym członkowie ich rodzin, bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania
- Uczestnictwo w innych badaniach z udziałem leków będących w fazie badań w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania i/lub w jego trakcie
- Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią; płodni mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy nie chcą lub nie mogą stosować dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie badania i ≥ 90 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn	Status ECOG, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu, n (%)					
LOR N=149	59,1 (13,1)	65 (44%)	0: 67 (45%) 1: 79 (53%)	IIIB: 12 (8%) IV: 135 (91%)	38 (26%)					
KRY N=147	55,6 (13,5)	56 (38%)	0: 57 (39%) 1: 81 (55%)	IIIB: 8 (5%) IV: 139 (95%)	40 (27%)					
Wyjściowe różnice między grupami	Brak wyjściowych różnic istotnych statystycznie dotyczących charakterystyki klinicznej i demograficznej.									
Przeptyw chorych	Skrinyng	Rando-mizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Kontynuacja le-czenia (odcię-cie danych 20.03.2020)	Analiza PROs
				Ogółem	PD	AEs	Wycofanie zgody	Zgon		
LOR	bd.	149 (100%)	149 (100,0%)	46 (30,9%)	26 (17,4%)	10 (6,7%)	4 (2,7%)	6 (4,0%)	103 (69,1%)	148 (99,3%)

CROWN (NCT03052608, publikacje *Shaw 2020* i *Solomon 2022* oraz doniesienia konferencyjne *Mazieres 2021*, *Solomon 2022a*, *Solomon 2022b*)

KRY	147 (100%)	142 (96,6%)	111 (75,5%)	83 (56,5%)	12 (8,2%)	8 (5,4%)	4 (2,7%)	31 (21,1%)	140 (95,2%)
Ogółem	296 (100%)	291 (98,3%)	157 (53,0%)	109 (36,8%)	22 (7,4%)	12 (4,1%)	10 (3,4%)	134 (45,3%)	288 (97,3%)

### Wyniki

#### Analiza skuteczności

	LOR, N = 149	KRY, N = 147	Ocena istotności (95% CI)
<b>Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem ITT</b>			
Mediana czasu obserwacji (95% CI) [miesiące]	18 (16; 20)	15 (13; 18)	
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC</b>			
Liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	41 (28%)	86 (59%)	
Progresja choroby, n (%)	32 (22%)	82 (56%)	
Zgon, n (%)	9 (6%)	4 (3%)	
Mediana FPS (95% CI) [miesiące]	NE (NE; NE)	9 (8; 11)	HR = 0,28 (0,19; 0,41), p < 0,0001
12-miesięczne PFS (95% CI)	78 (70; 84)	39 (30; 48)	
3-letnie PFS % (95% CI), doniesienie <i>Solomon 2022a</i>	64% (55; 71)	19% (12; 27)	
<b>Skumulowana częstość występowania progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwsze zdarzenie według BIRC</b>			
12-miesięczna skumulowana częstość występowania progresji wewnątrzczaszkowej jako pierwszego zdarzenia progresji (95% CI)	2,8 (1,0; 8,1)	33,2 (24,6; 44,7)	HR = 0,06 (0,02; 0,18)
<b>Czas do wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej według BIRC</b>			
Mediana (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)	16,6 (11; NO)	HR = 0,07 (0,03; 0,17), IS
PFS po 3 latach, doniesienie <i>Solomon 2022a</i>			HR = 0,08 (0,04; 0,17), IS
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>			
Liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	23 (15%)	28 (19%)	
Mediana, miesiące (95% CI)	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	HR = 0,72 (0,41; 1,25), NS
<b>Odpowiedź na leczenie</b>			
Odpowiedź obiektywna (ORR) % (95% CI)	113 76% (68%; 83%)	85 58% (49%; 66%)	OR = 2,25 (1,35; 3,89), IS
Odpowiedź obiektywna po 3 latach (ORR), % (95% CI), doniesienie <i>Solomon 2022a</i>	77% (70%; 84%)	59% (50%; 67%)	
Odpowiedź całkowita (CR)	4 (3%)	0	
Odpowiedź częściowa (PR)	109 (73%)	85 (58%)	
Choroba stabilna (StD)	19 (13%)	41 (28%)	
Brak CR i PD	3 (2%)	3 (2%)	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

CROWN (NCT03052608, publikacje *Shaw 2020* i *Solomon 2022* oraz doniesienia konferencyjne *Mazieres 2021*, *Solomon 2022a*, *Solomon 2022b*)

Progresja choroby (PD)	10 (7%)	7 (5%)	
Nieokreślone	4 (3%)	11 (7%)	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	11,0 (9,0; 12,9)	
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi guza (IQR) [mies.]	1,8 (1,7; 1,9)	1,8 (1,7; 1,9)	
<b>Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania</b>			
Liczba pacjentów	38	40	
Potwierdzona odpowiedź OUN % (95% CI)	25 66% (49%; 80%)	8 20% (9%; 36%)	OR = 8,41 (2,59; 27,23)
CR OUN	23 (61%)	6 (15%)	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	9,4 (6,0; 11,1)	
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi guza (IQR) [mies.]	1,9 (1,8; 3,7)	1,8 (1,7; 2,7)	
<b>Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania</b>			
Liczba pacjentów	17	13	
Potwierdzona odpowiedź OUN % (95% CI)	14 82% (57%; 96%)	3 23% (5%; 54%)	OR = 16,83 (1,95; 163,23)
Potwierdzona odpowiedź OUN % (95% CI), doniesienie <i>Solomon 2022a</i>	15 83% (59%; 96%)	3 23% (5%; 54%)	
CR OUN	12 (71%)	1 (8%)	
CR OUN % (95% CI), doniesienie <i>Solomon 2022a</i>	72%	8%	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	10,2 (9,4; 11,1)	
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi guza (IQR) [mies.]	1,9 (1,8; 3,5)	1,9 (1,8; 1,9)	
Średnia zmiana wyniku EORTC QLQ-C30 (95% CI)			MD = 4,65 (1,14; 8,16); IS

#### **Analiza bezpieczeństwa**

AEs	LOR, N = 149		KRY, N = 142	
	Ogółem	3-4 st.	Ogółem	3-4 st.
Jakiegolwiek AEs	149 (100%)	108 (72,5%)	140 (99%)	79 (55,6%)
Hipercholesterolemia	105 (70%)	24 (16,1%)	5 (4%)	0
Hipertrójglicerydemia	95 (64%)	30 (20,1%)	8 (6%)	0
Obrzęk	82 (55%)	6 (4,0%)	56 (39%)	2 (1,4%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**CROWN (NCT03052608, publikacje Shaw 2020 i Solomon 2022 oraz doniesienia konferencyjne Mazieres 2021, Solomon 2022a, Solomon 2022b)**

Zwiększenie masy ciała	57 (38%)	25 (16,8%)	18 (13%)	3 (2,1%)
Neuropatia obwodowa	50 (34%)	3 (2,0%)	21 (15%)	1 (0,7%)
Zaburzenie zdolności poznawczych	32 (21%)	3 (2,0%)	8 (6%)	0
Biegunka	32 (21%)	2 (1,3%)	74 (52%)	1 (0,7%)
Niedokrwistość	29 (19%)	4 (2,7%)	11 (8%)	4 (2,8%)
Zmęczenie	29 (19%)	2 (1,3%)	46 (32%)	4 (2,8%)
Nadciśnienie tętnicze	27 (18%)	15 (10,1%)	3 (2%)	0
Zaburzenia widzenia	27 (18%)	0	56 (39%)	1 (0,7%)
Wzrost aktywności ALT	26 (17%)	4 (2,7%)	48 (34%)	6 (4,2%)
Zaparcia	26 (17%)	0	42 (30%)	1 (0,7%)
Zaburzenia nastroju	24 (16%)	2 (1,3%)	7 (5%)	0
Nudności	22 (15%)	1 (0,7%)	74 (52%)	3 (2,1%)
Wzrost aktywności AST	21 (14%)	3 (2,0%)	39 (27%)	5 (3,5%)
Wymioty	19 (13%)	1 (0,7%)	55 (39%)	2 (1,4%)
Hiperlipidemia	16 (11%)	3 (2,0%)	0	0
Zaburzenia smaku	8 (5%)	0	23 (16%)	0
Zmniejszenie apetytu	5 (3%)	0	35 (25%)	4 (2,8%)
Bradykardia	2 (1%)	0	17 (12%)	0

**Uwagi**

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą technologii IRT (z ang. *Interactive Response Technology*) i interaktywnego systemu internetowego IWR (z ang. *Interactive Web-Based Response*); stratyfikacja względem: obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz grupy etnicznej (azjatycka vs inna)
- Badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak większość punktów końcowych była oceniana przez niezależną zaślepią komisję centralną [BIRC], co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego (oprócz oceny lokalnej)
- W głównej publikacji Shaw 2020 przedstawiono wyniki zaplanowanej analizy wstępnej (*interim*), data odcięcia danych: 20.03.2020; w publikacji Solomon 2022 zastosowano tą samą datę odcięcia danych i przedstawiono wyniki dotyczące oceny wewnątrzczaszkowej skuteczności i bezpieczeństwa; w doniesieniu konferencyjnym Solomon 2022a podano informacje aktualizujące skuteczność i bezpieczeństwo względem publikacji głównej (data odcięcia danych: 20.09.2021), w Solomon 2022b przedstawiono ocenę progresji choroby w trakcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej (PFS2), a w Mazieres 2021 ocenę jakości życia chorych za pomocą punktów raportowanych przez pacjenta (PROs) (data odcięcia danych jak w Solomon 2022a)

## 16.9.2 Solomon 2018

Tabela 163. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Solomon 2018*.

*Solomon 2018* (publikacje: *Solomon 2018*, doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne jednoramienne badanie interwencyjne fazy II		
<b>Zaślepienie</b>	brak zaślepienia ( <i>open label</i> )		
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IID
<b>Liczba ośrodków</b>	47 ośrodków w 13 krajach	<b>Sponsor</b>	<i>Pfizer</i>
<b>Okres obserwacji</b>	<p>włączano pacjentów w okresie od 15 września 2015 roku do 3 października 2016 roku            mediana czasu obserwacji dla oceny odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EXP1: 6,9 mies. (IQR: 5,6; 12,5)</li> <li>• EXP2-3A: 6,9 mies. (IQR: 4,2; 7,0)</li> <li>• EXP3B: 7,0 mies. (IQR: 5,6; 8,3)</li> <li>• EXP4-5: 7,2 mies. (IQR: 5,6; 9,8)</li> <li>• EXP2-5: 6,9 mies. (IQR: 5,6; 8,3)</li> <li>• Mediana czasu obserwacji ogółem wyniosła około 7 mies. (<i>Solomon 2018</i>)</li> </ul> <p>Data odcięcia danych: 15 marzec 2017 (<i>Solomon 2018</i>)</p>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>wielkość próby w każdej kohorcie została oszacowana bez zastosowania hipotezy zerowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do kohorty EXP1 planowano włączyć 30 pacjentów</li> <li>• do kohorty EXP2 i EXP3 były uznawane za podobne i miały wspólną planowaną liczbę włączonych chorych w ilości 80 pacjentów</li> <li>• przewidywano, że najwięcej włączanych chorych będzie po leczeniu kryzotynibem i innym TKI II generacji, dlatego do kohorty EXP4 planowano włączyć 70 chorych</li> <li>• do kohorty EXP5 i EXP6 planowano włączyć po 40 chorych.</li> </ul>		
<b>Analiza statystyczna</b>	<p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – populacja wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> – populacja ITT (z ang. <i>intention-to-treat</i>)</p> <p><u>Analiza jakości życia</u> – populacja wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz ukończyli wyjściową i co najmniej jedną późniejszą ocenę jakości życia</p> <p>Wartości PFS, czasu trwania odpowiedzi i dla punktów końcowych typu czasu do zdarzenia wyznaczono przy zastosowaniu metody Kaplan-Meier i przedstawiono jako mediany i 95% CI.</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź guza, zdefiniowana jako CR lub PR</li> <li>• wewnątrzczaszkowa odpowiedź guza wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1, które umożliwiły ocenę do 5 zmian docelowych w OUN w ocenie centralnej komisji radiologicznej</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>duration of response</i>, DOR)</li> <li>• czas trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie</li> <li>• czas do pierwszej odpowiedzi guza</li> <li>• przeżycia wolne od progresji (PFS)</li> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		

**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018*, doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

- profilowanie molekularne wolno krążącego DNA tkanki guza
- ocena jakości życia (QoL) i PROs wg kwestionariuszy EORTC, QLQ-C30, QLQ-LC13
- stężenie lorlatynibu w płynie mózgowo-rdzeniowym
- ocena odstępu QTc
- ocena frakcji wyrzutowej lewej komory
- stopień kontroli choroby
- prawdopodobieństwo progresji w OUN
- czas do progresji i odpowiedź na wcześniejsze terapie
- farmakokinetyka

### Interwencja i komparatory

Interwencja: lorlatynib w dawce 100 mg p.o. 1 raz dziennie w 21-dniowych cyklach

Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby w opinii badaczy, nieakceptowanej toksyczności leczenia, wycofania zgody lub zgonu. Kontynuacja leczenia po obiektywnej progresji była dopuszczalna za zgodą badacza.

Czasowe przerwania w podawaniu leku lub redukcje dawki były dozwolone w celu kontroli AEs. W przypadku konieczności więcej niż 3-krotnej redukcji dawki pacjent był wykluczony z badania.

### Populacja

#### Kryteria włączenia

- chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym przerzutowym NDRP (st. IV) z obecną reanżacją *ALK* (oznaczone metodami FISH lub IHC) lub *ROS1* (oznaczone metodami FISH lub RT-PCR lub NGS)
- co najmniej jedna mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1
- dostępna archiwalna lub de novo próbka tkanki pobrana przed włączeniem
- chorzy *ALK*-dodatni, brak wcześniejszego leczenia (rozumiane jako chemioterapia w fazie choroby przerzutowej lub leczenie inhibitorami *ALK*) – włączani do grupy EXP1
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po kryzotynibie, brak wcześniejszej chemioterapii w fazie choroby przerzutowej – włączani do grupy EXP2
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po kryzotynibie i jednej lub dwóch liniach chemioterapii w fazie choroby przerzutowej – włączani do grupy EXP3
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po jednej wcześniejszej terapii anty-*ALK* innej niż kryzotynib, dozwolona była każda ilość wcześniejszych chemioterapii w dowolnej fazie choroby – grupa EXP3
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po dwóch wcześniejszych terapiach anty-*ALK*, dozwolona była każda ilość wcześniejszych chemioterapii w dowolnej fazie choroby – włączani do grupy EXP4
- chorzy *ALK*-dodatni, progresja choroby po trzech wcześniejszych terapiach anty-*ALK*, dozwolona była każda ilość wcześniejszych chemioterapii w dowolnej fazie choroby – włączani do grupy EXP5
- chorzy *ROS1*-dodatni, bez wcześniejszego leczenia (rozumiane jako chemioterapia w fazie choroby przerzutowej lub leczenie inhibitorami *ROS*) – grupa EXP6
- chorzy *ROS1*-dodatni, dowolna ilość wcześniejszych terapii – grupa EXP6
- wiek >18 rż.
- ECOG 0-2
- prawidłowa funkcja narządów
- parametry w badaniach laboratoryjnych:
  - liczba neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
  - liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl
  - aktywność izoformy trzustkowej amylazy w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN
  - aktywność lipazy w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN
  - stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN lub eGFR  $\geq 60$  ml/min
  - stężenie bilirubiny w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN
  - aktywność ALT, AST, ALP  $\leq 2,5 \times$  GGN ( $\leq 5 \times$  GGN w przypadku przerzutów w wątrobie)
- dozwolone było włączanie chorych z bezobjawowymi leczonymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN



**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018*, doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

#### Kryteria wykluczenia

- włączano chorych z bezobjawowym, radiologicznie podejrzanym zajęciem nowotworowym opon mózgowych, jeśli został ono uwidocznione w badaniu rezonansu magnetycznego lub w przypadku potwierdzonej dodatniej cytozy w badaniu płynu mózgowo rdzeniowego
  - jakiegokolwiek ostre AEs poprzednich terapii musiały powrócić do nasilenia wyjściowego lub do stopnia  $\leq 1$  wg CTCAE, z wyłączeniem AEs które w ocenie badaczy nie stanowią istotnego ryzyka dla pacjenta
  - świadoma zgoda na udział w badaniu
  - ujemny test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym
  - zdolność do przestrzegania protokołu badania
  - konieczność stosowania co najmniej dwóch wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały czas trwania badania i do 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku (w przypadku możliwości wystąpienia zapłodnienia)
- 
- ucisk na rdzeń kręgowy, za wyjątkiem chorych z dobrą kontrolą bólu i stabilizacją lub ustąpieniem objawów neurologicznych w okresie 4 tyg. przed włączeniem
  - duży zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed włączeniem, w przypadku mniejszych interwencji chirurgicznych powinien upłynąć minimalny czas wymagany do dostatecznego zagojenia się rany
  - wcześniejsza radioterapia, za wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu kontroli bólu ( $\leq 10$  frakcji, co najmniej 48 godz. przed włączeniem)
  - systemowa chemioterapia w okresie krótszym niż 5 czasów półtrwania leku przed włączeniem
  - wcześniejsze stosowanie immunoterapii (anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137, anty-CTLA-4)
  - wcześniejsza chemioterapia wymagająca leczenia ratunkowego komórkami macierzystymi
  - wcześniejsze naświetlanie  $>25\%$  szpiku kostnego
  - aktywne, klinicznie istotne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (HBV, HCV, HIV)
  - klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa – aktywna lub w okresie  $<3$  mies. przed włączeniem
  - istotne czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki w ocenie badaczy
  - wywiad w kierunku zaawansowanej, rozsianej, obustronnej lub w stopniu 3-4 śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego włóknienia płuc
  - poważne ostre lub przewlekłe schorzenia psychiatryczne
  - członkowie rodziny badaczy lub członkowie personelu medycznego w placówkach prowadzących badanie
  - aktywna choroba nowotworowa w okresie ostatnich 3 lat, z wyłączeniem: NDRP, nieczerniakowych nowotworów skóry, raka szyjki macicy in situ, brodawkowatego raka tarczycy, przewodowego raka piersi in situ, zlokalizowanego lub uznanego za wyleczonego raka stercza
  - aktywna choroba zapalna układu pokarmowego
  - przewlekła biegunka
  - obecne lub przewidywane konieczne stosowanie leków będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami lub aktywatorami CYP3A4
  - jednoczesowe stosowanie leków metabolizowanych przez CYP3A4 mających wąski indeks terapeutyczny
  - jednoczesowe stosowanie leków metabolizowanych przez CYP2C9 mających wąski indeks terapeutyczny
  - obecne lub przewidywane konieczne stosowanie leków będących silnymi inhibitorami CYP2C19 lub CYP2C8
  - obecne lub przewidywane konieczne stosowanie leków będących substratami P-gp mających wąski indeks terapeutyczny
  - stosowanie leków będących substratami CYP2B6
  - objawowa choroba uchyłkowa jelita grubego
  - resekcja żołądka lub opaskowanie (z ang. *lap band*)
  - nieprawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory

Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	mediana wieku (IQR) [lata]	średnia wieku (SD) [lata]	liczba mężczyzn	liczba kobiet	ECOG = 0	ECOG = 1
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	59 (48 – 68)	57,4 (12,1)	17 (57%)	13 (43%)	13 (43%)	16 (53%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**Solomon 2018 (publikacje: Solomon 2018, doniesienie konferencyjne Solomon 2017a; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865**

EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	54 (46 – 66)	54,9 (12,5)	20 (34%)	39 (66%)	28 (47%)	30 (51%)
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	54 (46,5 – 64)	55,0 (11,6)	12 (43%)	16 (57%)	15 (54%)	13 (46%)
EXP4-5, $\geq 2$ wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	51 (43 – 59)	51,9 (11,5)	49 (44%)	62 (56%)	46 (41%)	59 (53%)
EXP2-5, n = 198	53 (44 – 62)	53,2 (11,9)	81 (41%)	117 (59%)	89 (45%)	102 (52%)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	54 (44 – 61)	52,8 (12,9)	20 (43%)	27 (57%)	17 (36%)	28 (60%)
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	54 (45 – 62)	53,6 (12,1)	118 (43%)	157 (57%)	119 (43%)	146 (53%)
<b>Charakterystyka populacji</b>	ECOG = 2	liczba osób danej rasy				
		białej	czarnej	azjatyckiej	innej	nieokreślonej
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	1 (3%)	10 (33%)	1 (3%)	17 (57%)	1 (3%)	1 (3%)
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	1 (2%)	31 (53%)	0	17 (29%)	2 (3%)	9 (15%)
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	0	7 (25%)	1 (4%)	16 (57%)	1 (4%)	3 (11%)
EXP4-5, $\geq 2$ wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	6 (5%)	59 (53%)	0	37 (33%)	5 (5%)	10 (9%)
EXP2-5, n = 198	7 (4%)	97 (49%)	1 (1%)	70 (35%)	8 (4%)	22 (11%)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	2 (4%)	25 (53%)	1 (2%)	16 (34%)	3 (6%)	2 (4%)
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	10 (4%)	132 (48%)	3 (1%)	103 (37%)	12 (4%)	25 (9%)

**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018*, doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

Charakterystyka populacji	liczba chorych z przerzutami w mózgu	liczba przerzutów w mózgu				mediana
		1-3	4-6	7-9	≥10	
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	8 (27%)	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	0	3 (1 – 6)
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	37 (63%)	13 (35%)	12 (32%)	7 (19%)	5 (14%)	5 (3 – 7)
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	13 (46%)	4 (31%)	6 (46%)	3 (23%)	0	6 (3 – 6)
EXP4-5, ≥2 wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	83 (75%)	34 (41%)	25 (30%)	14 (17%)	10 (12%)	4 (2 – 7)
EXP2-5, n = 198	133 (67%)	51 (38%)	43 (32%)	24 (18%)	15 (11%)	5 (2 – 7)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	25 (53%)	10 (40%)	11 (44%)	2 (8%)	2 (8%)	4 (2 – 5)
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	166 (60%)	65 (39%)	56 (34%)	28 (17%)	17 (10%)	5 (2 – 7)
Charakterystyka populacji	wcześniejsza radioterapia	liczba wcześniejszych linii chemioterapii				≥4
		0	1	2	3	
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	6 (20%)	29 (97%)	1 (3%)*	0	0	0
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	30 (51%)	24 (41%)	30 (51%)	2 (3%)	3 (5%)	0
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	12 (43%)	15 (54%)	10 (36%)	2 (3%)	1 (4%)	0
EXP4-5, ≥2 wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	83 (75%)	26 (23%)	43 (39%)	26 (23%)	8 (7%)	8 (7%)
EXP2-5, n = 198	125 (63%)	65 (33%)	83 (42%)	26 (23%)	12 (6%)	8 (4%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**Solomon 2018 (publikacje: Solomon 2018, doniesienie konferencyjne Solomon 2017a; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865**

EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	23 (49%)	11 (23%)	83 (42%)	13 (28%)	10 (21%)	1 (2%)
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	154 (56%)	105 (38%)	96 (35%)*	43 (16%)	1 (2%)	9 (3%)
<b>Charakterystyka populacji</b>	wcześniejsza radioterapia mózgowia	liczba wcześniejszych terapii ALK lub ROS1 TKI				
		0	1	2	3	≥4
EXP1, nieleczeni wcześniej, n = 30	2 (7%)	30 (100%)	0	0	0	0
EXP2-3A, wcześniejszy kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 59	19 (32%)	0	59 (100%)	0	0	0
EXP3B, wcześniejszy ALK TKI inny niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 28	8 (29%)	0	28 (100%)	0	0	0
EXP4-5, ≥2 wcześniejsze ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii, n = 111	59 (53%)	0	0	65 (59%)	42 (38%)	4 (4%)
EXP2-5, n = 198	86 (43%)	0	87 (44%)	65 (33%)	42 (21%)	4 (2%)
EXP6, ROS1-dodatni chorzy, n = 47	15 (32%)	13 (28%)	30 (64%)	2 (4%)	2 (4%)	0
EXP1-6, łączona grupa oceny bezpieczeństwa, n = 275	15 (32%)	43 (16%)	117 (43%)	67 (24%)	44 (16%)	4 (1%)

\*jeden pacjent w grupie EXP1 otrzymał wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, jednak nie otrzymał chemioterapii w chorobie przerzutowej

<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	badanie jednoramienne			
	włączone	otrzymały co najmniej jedną dawkę lorlatynibu	analiza skuteczności	analiza bezpieczeństwa
n (%)	276	275	53 (96% <sup>^</sup> )*	54 (98% <sup>^</sup> )*

\*jeden pacjent został wykluczony z analizy skuteczności i analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie przyjął co najmniej jednej dawki leku, jeden pacjent został wykluczony z analizy skuteczności z powodu niepotwierdzonej mutacji ALK/ROS1;

<sup>^</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Wyniki

**Analiza skuteczności:** data odcięcia danych 15 marzec 2017

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018*, doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

	<b>EXP1</b> bez wcześniejszego leczenia	<b>EXP2-3A</b> kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii	<b>EXP3B</b> ALK TKI inna niż kryzotynib z lub bez wcześniejszej chemioterapii	<b>EXP4-5</b> ≥2 ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii	<b>EXP2-5</b> ≥1 ALK TKI z lub bez wcześniejszej chemioterapii
<u>Odpowiedź na leczenie</u>					
liczba pacjentów	n = 30	n = 59	n = 28	n = 111	n = 198
CR	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)	2 (7%)	4 (2%)
PR	26 (87%)	40 (68%)	8 (29%)	2 (7%)	89 (45%)
SD	2 (7%)	10 (17%)	10 (36%)	38 (34%)	58 (29%)
PD	1 (3%)	6 (10%)	10 (36%)	20 (18%)	58 (29%)
nieokreślone	0	2 (3%)	2 (7%)	10 (9%)	58 (29%)
potwierdzona obiektywna odpowiedź, (%) (95% CI)	27 (90%), (73,5%; 97,9%)	41 (69,5%), (56,1%; 80,8%)	9 (32,1%), (15,9%; 52,4%)	43 (38,7%), (29,6%; 48,5%)	93 (47%), (39,9%; 54,2%)
mediana czasu do pierwszej odpowiedzi guza (IQR) [mies.]	1,4 (1,3; 2,7)	1,4 (1,3; 2,6)	1,4 (1,4; 2,7)	1,4 (1,4; 2,9)	1,4 (1,3; 2,7)
mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI), [mies.]	NO (10; NO)	NO (11,1; NO)	NO (4,1; NO)	NO (5,5; NO)	NO (11,1; NO)
mediana czasu obserwacji dla odpowiedzi (IQR) [mies.]	6,9 (5,6; 12,5)	6,9 (4,2; 7,0)	7,0 (5,6; 8,3)	7,0 (5,6; 8,3)	6,9 (5,6; 8,3)
<u>Wewnątrzczaszkowa odpowiedź na leczenie</u>					
liczba pacjentów	n = 3	n = 23	n = 9	n = 49	n = 81
CR	0	5 (22%)	1 (11%)	10 (20%)	16 (20%)
PR	2 (67%)	15 (65%)	4 (44%)	16 (33%)	35 (43%)
SD	1 (33%)	3 (13%)	0	17 (35%)	20 (25%)
PD	0	0	3 (33%)	4 (8%)	7 (9%)
nieokreślone	0	0	1 (11%)	2 (4%)	3 (4%)
potwierdzona obiektywna odpowiedź, (%) (95% CI)	2 (66,7%), (9,4; 99,2)	20 (87%), (66,4; 97,2)	5 (55,6%), (21,3; 86,3)	26 (53,1%), (38,3; 67,5)	51 (63%), (51,5; 73,4)
mediana czasu do pierwszej odpowiedzi guza (IQR) [mies.]	2,0 (1,2; 2,7)	1,4 (1,3; 1,4)	1,4 (1,4; 2,6)	1,4 (1,3; 3,1)	1,4 (1,3; 2,7)
mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI), [mies.]	NO (NO; NO)	NO (8,4; NO)	NO (4,1; NO)	14,5 (6,9; 14,5)	14,5 (8,4; 14,5)
<u>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</u>					
mediana (95% CI) [mies.]	NO (11,4; NO)	NO (12,5; NO)	5,5 (2,7; 9,0)	6,9 (5,4; 9,5)	7,3 (5,6; 11,0)

**Ocena jakości życia:** ocena w grupie ALK-dodatnich chorych, którzy stosowali wcześniej ≥1 ALK TKI

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**Solomon 2018 (publikacje: Solomon 2018, doniesienie konferencyjne Solomon 2017a; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865**

- poprawa o  $\geq 10$  punktów od wartości wyjściowej: n = 72/184 (39%)
- zmiana o  $< 10$  punktów od wartości wyjściowej: n = 78/184 (42%)
- poprawa  $\geq 25\%$  od wartości wyjściowej w poszczególnych podskalach QLQ-C30:
  - zmęczenie: n = 91/184 (49%)
  - bezsenność: n = 77/184 (42%)
  - spadek łaknienia: n = 72/184 (39%)
  - ból: n = 69/184 (38%)
  - duszność: n = 54/184 (29%)
- poprawa  $\geq 25\%$  od wartości wyjściowej w poszczególnych podskalach QLQ-LC13:
  - kaszel: n = 76/184 (41%)
  - ból: n = 56/184 (30%)
  - ból w klatce piersiowej: n = 51/184 (28%)
  - duszność: n = 48/184 (26%)
- pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu QLQ-C30
  - zdolności poznawcze: n = 47/184 (26%)
- pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu QLQ-LC13:
  - polineuropatia obwodowa: n = 66/184 (36%)

**Analiza bezpieczeństwa, wszystkie kohorty, N = 275**

- Czasowe przerwanie leczenia lub redukcja dawki w wyniku AEs związanych z leczeniem była konieczna u odpowiednio 83/275 (30%) i 61/275 (22%) chorych.
- Najczęstszą przyczyną czasowego przerwania leczenia lub redukcja dawki były obrzęki, odpowiednio 16/275 (6%) i 18/275 (7%)
- Zakończenie leczenia z powodu AEs było konieczne u 7/275 (3%)
- Nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem

AEs, N = 275	stopnia 1-2	stopnia 3	stopnia 4
hipercholesterolemia <sup>^</sup>	181 (66%)	39 (14%)	4 (1%)
hipertriglicerydemia	123 (45%)	36 (13%)	7 (3%)
obrzęki obwodowe	113 (41%)	6 (2%)	0
neuropatia obwodowa	77 (28%)	5 (2%)	0
wzrost masy ciała	45 (16%)	5 (2%)	0
wpływ na zdolności kognitywne	46 (17%)	3 (1%)	0
wpływ na nastrój	39 (14%)	2 (1%)	0
zmęczenie	35 (13%)	1 (<1%)	0
biegunka	28 (10%)	1 (<1%)	0
ból stawów	28 (10%)	0	0

**Solomon 2018 (publikacje: Solomon 2018, doniesienie konferencyjne Solomon 2017a; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865**

wzrost aktywności AST	27 (10%)	1 (<1%)	0
zawroty głowy	23 (8%)	2 (1%)	0
wzrost aktywności ALT	22 (8%)	2 (1%)	0
wpływ na mowę	23 (8%)	1 (<1%)	0
podwyższona aktywność lipazy	10 (4%)	7 (3%)	1 (<1%)
niedokrwistość	13 (5%)	2 (1%)	0
podwyższona aktywność amylazy	12 (4%)	2 (1%)	0
wysypka	13 (5%)	1 (<1%)	0
wymioty	11 (4%)	1 (<1%)	0
duszność	8 (3%)	1 (<1%)	0
nadciśnienie tętnicze	4 (1%)	4 (1%)	0
spadek frakcji wyrzutowej	5 (2%)	1 (<1%)	0
hiperglikemia	4 (1%)	2 (1%)	0
zlokalizowane obrzęki	4 (1%)	2 (1%)	0
halucynacje, słuchowe	4 (1%)	1 (<1%)	0
ból brzucha	3 (1%)	1 (<1%)	0
hipofosfatemia	2 (1%)	2 (1%)	0
hipoksja	1 (<1%)	2 (1%)	0
poty nocne	2 (1%)	1 (<1%)	0
obrzęk płuc	2 (1%)	1 (<1%)	0
ostra niewydolność oddechowa	0	1 (<1%)	1 (<1%)
hiponatremia	1 (<1%)	1 (<1%)	0
stan przedomdleniowy ( <i>presyncope</i> )	1 (<1%)	1 (<1%)	0
niewydolność oddechowa	0	2 (1%)	0
wodobrzusze	0	1 (<1%)	0
wzrost stężenie potasu	0	0	1 (<1%)
cukrzyca	0	1 (<1%)	0
róża	0	1 (<1%)	0
zapalenie żołądka	0	1 (<1%)	0

**Solomon 2018** (publikacje: *Solomon 2018*, doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a*; NCT01970865) – opis fazy II badania o numerze NCT01970865

zapalenie języka	0	1 (<1%)	0
wodogłowie	0	1 (<1%)	0
hipermagnezemia	0	1 (<1%)	0
śródmiażdżowa choroba płuc	0	1 (<1%)	0
leukocytoza	0	1 (<1%)	0
zmiana stanu psychicznego	0	1 (<1%)	0
kandydoza śluzówkowo-skórna	0	1 (<1%)	0
zapalenie trzustki	0	1 (<1%)	0
zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	0	1 (<1%)	0
zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	0	0	1 (<1%)
zakrzepica	0	1 (<1%)	0

#### Uwagi

- Rearanżacja ALK była potwierdzana metodą FISH lub immunohistochemiczną, rearanżacja ROS1 była potwierdzana przy pomocy metody FISH lub RT-PCR lub sekwencjonowania DNA
- jeden chory w kohorcie EXP4 zmarł przed włączeniem lorlatynibu i został wykluczony ze wszystkich analiz
- dodatkowo uwzględniono również 1 doniesienie konferencyjne *Solomon 2017a* prezentujące dodatkowe lub uaktualnione (data odcięcia danych: 2 luty 2018 r.) dane do opisywanego badania
- W niniejszym raporcie uwzględniono tylko kohortę 1 (EXP-1), w której oceniano chorych wcześniej nieleczonych (*treatment-naive*) z obecną rearanżacją genu ALK; pozostałe kohorty dotyczyły niezgodnej z populacją docelową raportu w związku z czym w raporcie nie przedstawiono wyników ich dotyczących

### 16.9.3 ALESIA

Tabela 164. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ALESIA.

ALESIA (NCT02838420, publikacja: Zhou 2019)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	21 ośrodków w Chinach, Korei Południowej i Tajlandii	Sponsor	Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji dla wyniosła 16,2 (IQR: 13,7; 17,6) miesiąca w grupie alektynibu i 15,0 miesiąca (IQR: 12,5; 17,3) w grupie kryzotylinbu (data odcięcia 31.05.2018).		
Oszacowanie wielkości próby	Do określenia wielkości próby wykorzystano pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim jest oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby.		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



**ALESIA (NCT02838420, publikacja: Zhou 2019)**

W oparciu o założenie, że HR przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi 0,65 dla porównania ALE vs KRY (tak jak w badaniu ALEX), do uzyskania około 87% mocy statystycznej wymagane było wystąpienie 97 zdarzeń PFS; na tej podstawie określono wielkość próby na 183 pacjentów w randomizowanym przydziale 2:1.

W związku z uzyskaniem wyników lepszych niż oczekiwano, analiza pierwotna (*primary*) została wykonana wcześniej niż planowano, w momencie wystąpienia co najmniej 60 zdarzeń PFS.

**Analiza statystyczna**

Hipoteza (*superiority*) wyższości alektynibu nad kryzotynibem w wydłużaniu czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Do oceny punktów typu czas do zdarzenia użyto metody Kaplan-Meier z 95% przedziałem ufności. HR obliczano za pomocą stratyfikowanego modelu regresji Coxa.

Odsetki odpowiedzi obliczano metodą Clopper-Pearson wraz z 95% przedziałem ufności.

Różnice pomiędzy grupami w częstości uzyskiwanej odpowiedzi oceniono metodą Mantel-Haenszel, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.

**Punkty końcowe****Pierwszorzędowy punkt końcowy:**

- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena badacza- def. jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena IRC
- Czas do progresji w OUN
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1
- Czas trwania odpowiedzi (DOR) w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w OUN
- Czas trwania odpowiedzi (DOR) w OUN
- Wskaźnik progresji w OUN
- Przeżycie całkowite (OS)
- Ocena bezpieczeństwa

**Interwencja i komparatory**

- Alektynib (ALE) doustnie z jedzeniem w dawce 600 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 1200 mg) (4 kapsułki po 150 mg BID)
- Kryzotynib (KRY) z jedzeniem lub na czczo w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg)
- Modyfikacja dawkowania KRY: na podstawie indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne przerwanie podawania leku i/lub zmniejszenie dawki. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę kryzotynibu należy zmniejszyć do 200 mg podawanych dwa razy dziennie. Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki, dawkę należy zmodyfikować do 250 mg przyjmowanych raz dziennie, w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji
- Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na leczenie lub zgonu.
- Zmiana interwencji między grupami (*cross-over*) nie była dozwolona, ale chorzy po zakończeniu leczenia mogli otrzymać jakąkolwiek dostępną terapię

**Populacja****Kryteria włączenia**

- Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym NDRP z obecną rearanżacją ALK potwierdzoną testem Ventana IHC. Wymagana jest wystarczająca ilość tkanki nowotworowej do wykonania ALK IHC
- Wiek  $\geq 18$  lat
- Oczekiwana długość życia  $\geq 12$  tygodni
- Status sprawności ECOG: 0-2

**ALESIA (NCT02838420, publikacja: Zhou 2019)**
**Kryteria  
wykluczenia**

- Brak wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanego, nawrotowego (stadium IIIB nie poddającego się leczeniu multimodalnemu) lub przerzutowego (stadium IV) NDRP
  - Prawidłowa czynność szpiku kostnego:
    - liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
    - liczba neutrofilów (ANC)  $\geq 1500/mm^3$
    - stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl
  - Prawidłowa czynność nerek:
    - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynoszący  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - Ustąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z poważnym zabiegiem chirurgicznym lub istotnym urazem w okresie co najmniej 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leczenia w ramach badania
  - Mierzalna choroba wg RECIST v1.1 przed podaniem leczenia w ramach badania
  - Dopuszczalne są wcześniejsze przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, jeśli pacjent jest bezobjawowy. w przypadku objawów neurologicznych spowodowanych przerzutami do OUN, konieczna radioterapia całego mózgu lub radioterapia nożem gamma. W każdym przypadku radioterapia musi być zakończona  $\geq 14$  dni przed włączeniem do badania i choroba musi być stabilna klinicznie
  - Ujemny wynik testu ciążowego u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym
  - U kobiet, które nie są w okresie pomenopauzalnym lub nie są chirurgicznie bezpłodne wymagana jest zgoda na zachowanie abstynencji lub stosowanie pojedynczych lub złożonych metod antykoncepcyjnych. Abstynencja jest dopuszczalna tylko wtedy, gdy jest zgodna z preferowanym i codziennym stylem życia pacjenta. Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzowe, owulacyjne, objawowo-termiczne lub poowulacyjne) i odstawienie tabletek nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji
  - Zgoda na zachowanie abstynencji lub stosowanie prezerwatywy oraz dodatkowej metody antykoncepcyjnej przez mężczyznę. Abstynencja jest dopuszczalna tylko wtedy, gdy jest zgodna z preferowanym i zwykłym stylem życia pacjenta.
  - Zdolność i gotowość do wyrażenia pisemnej świadomej zgody przed wykonaniem procedur związanych z badaniem oraz do przestrzegania protokołu badania
- 
- Nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (inny niż wyleczony rak podstawnomórkowy skóry, wczesny rak przewodu pokarmowego po resekcji endoskopowej, rak *in situ* szyjki macicy lub jakiegokolwiek wyleczony nowotwór, który nie ma wpływu na PFS lub OS dla obecnego NDRP)
  - Wszelkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na wchłanianie leków doustnych, takie jak zespół złego wchłaniania lub stan po resekcji jelita grubego
  - Choroba wątroby charakteryzująca się:
    - ALT lub AST  $> 3 \times$  GGN ( $\geq 5 \times$  GGN dla pacjentów z równoczesnymi przerzutami do wątroby) potwierdzone w dwóch kolejnych pomiarach
    - Lub upośledzona funkcja wydalnicza (np. hiperbilirubinemia)
    - Lub ostre wirusowe lub aktywne autoimmunologiczne, alkoholowe lub inne rodzaje zapalenia wątroby
  - Toksyczność stopnia 3 lub wyższego spowodowana jakąkolwiek wcześniejszą terapią (np. radioterapią) (z wyłączeniem łyśnienia), która nie wykazuje poprawy i jest uważana za przeszkadzającą w przyjmowaniu leków stosowanych obecnie w badaniu
  - Przeszczepienie narządów w wywiadzie
  - Jednoczesne stosowanie terapii przeciwnowotworowych innych niż podawane w tym badaniu
  - QTc  $> 470$  ms lub objawowa bradykardia
  - Podawanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 (CYP) 3A w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leczenia w ramach badania oraz podczas leczenia alektynibem lub kryzotyribem
  - Podawanie środków o potencjalnym działaniu wydłużającym odstępn QT w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku
  - Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą alektynibu lub kryzotyribu w wywiadzie

## ALESIA (NCT02838420, publikacja: Zhou 2019)

- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią
- Znane nosicielstwo wirusa HIV lub choroba związana z AIDS
- Jakakolwiek istotna klinicznie choroba lub stan współistniejący, który mógłby zakłócać lub w przypadku którego leczenie mogłoby zakłócać przebieg badania lub wchłanianie leków doustnych, lub który w opinii głównego badacza stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta w tym badaniu
- Wszelkie uwarunkowania psychologiczne, rodzinne, socjologiczne lub geograficzne, które mogą utrudniać przestrzeganie wymogów protokołu badania lub procedur kontrolnych [uwarunkowania te należy omówić z pacjentem przed przystąpieniem do badania]

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn	Status ECOG, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu wg IRC, n (%)
ALE (600 mg) N = 125	51 (43-59)	64 (51%)	0 lub 1: 121 (97%) 2: 4 (3%)	IIIB: 13 (10%) IV: 112 (90%)	44 (35%)
KRY (250 mg) N = 62	49 (41-59)	34 (55%)	0 lub 1: 61 (98%) 2: 1 (2%)	IIIB: 4 (7%) IV: 58 (94%)	23 (37%)

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyka wyjściowa była podobna we wszystkich grupach leczenia

Przeptyw chorych	Skrயning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Pacjenci włączeni do analizy pierwotnej (odcięcie danych 31.05.2018)
				Ogółem	PD	AEs	Wycofanie zgody	Zgon	
ALE (600 mg)		125 (100,0%)	125 (100,0%)	30 (24,0%)	20 (16,0%)	7 (5,6%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	125 (100,0%)
KRY (250 mg)	258	62 (100,0%)	62 (100,0%)	38 (61,3%)	30 (48,4%)	5 (8,1%)	1 (1,6%)	2 (3,2%)	62 (100,0%)
Ogółem		187 (100,0%)	187 (100,0%)	68 (36,4%)	50 (26,7%)	12 (6,4%)	2 (1,1%)	4 (2,1%)	187 (100,0%)

## Wyniki

## Analiza skuteczności

	ALE (600 mg), N = 125	KRY (250 mg), N = 62	Ocena istotności (95% CI)
Mediana czasu trwania leczenia [mies.]	14,7	12,6	
PFS w ocenie badacza (95% CI) [mies.]	NO (20,3; NO)	11,1 (9,1; 13,0)	HR = 0,22 (0,13; 0,38)
liczba zdarzeń PD lub zgonu (%)	26 (21%)	37 (60%)	p < 0,0001
Mediana PFS w ocenie IRC (95% CI) [mies.]	NO (16,7; NO)	10,7 (7,4; NO)	HR = 0,37 (0,22; 0,61)
liczba zdarzeń PD lub zgonu (%)	16 (29%)	31 (50%)	p < 0,0001
Przeżycie całkowite (OS)	NO	NO	HR = 0,28 (0,12; 0,68); IS
liczba zgonów (%)	8 (6%)	13 (21%)	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w ocenie badacza (95% CI) [mies.]	NO (18,4; NO)	9,3 (7,4; NO)	HR = 0,22 (0,12; 0,40) p < 0,0001
Progresja choroby w OUN bez wcześniejszej progresji choroby ogólnoustrojowej, n (%) (95% CI)	12 (10%)	22 (36%)	HR = 0,14 (0,06; 0,30) p < 0,0001

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**ALESIA (NCT02838420, publikacja: Zhou 2019)**

Progresja ogólnoustrojowa bez wcześniejszej progresji w OUN, n (%) (95% CI)	23 (18%)	12 (19%)	HR = 0,59 (0,29; 1,20) p = 0,139
Zgon bez wcześniejszej progresji choroby w OUN lub progresji choroby ogólnoustrojowej, n (%) (95% CI)	2 (2%)	2 (3%)	HR = 0,40 (0,06; 2,87) p = 0,3448
Skumulowana częstość występowania progresji w OUN według niezależnej komisji w 6 miesiącu (95% CI)	4,0% (1,5; 8,6)	16,6% (8,5; 27,2)	
Skumulowana częstość występowania progresji w OUN według niezależnej komisji w 12 miesiącu (95% CI)	7,3% (3,6; 12,8)	35,5% (23,5; 47,8)	
Skumulowana częstość występowania progresji w OUN według niezależnej komisji w 18 miesiącu (95% CI)	13,7% (5,8; 24,9)	37,5% (25,1; 49,8)	

**Obiektywna odpowiedź w OUN w ocenie niezależnej komisji**

Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi zmianami w OUN na początku badania, n (%)	44 (35%)	23 (37%)	
Pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR + PR) w OUN, n (%) (95% CI)	32 (73%) (57; 85)	5 (22%) (8; 44)	
Całkowita odpowiedź w OUN, n (%)	22 (50%)	3 (13%)	
Mediana czasu trwania odpowiedzi [mies.]	NO	3,7	
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN na początku badania, n (%)	17 (14%)	7 (11%)	
Pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR + PR) w OUN, n (%) (95% CI)	16 (94%) (71; 100)	2 (29%) (4; 71)	
Całkowita odpowiedź w OUN, n (%)	6 (35%)	0	
Mediana czasu trwania odpowiedzi [mies.]	NO	NO	

**Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza**

Obiektywna odpowiedź na leczenie ORR, (95% CI)	114 (91%)	48 (77%)	p = 0,0095
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	5 (4%)	3 (5%)	
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	109 (87%)	45 (73%)	
Choroba stabilna (StD), n (%)	7 (6%)	8 (13%)	
Progresja choroby (PD), n (%)	2 (2%)	4 (7%)	
Nieokreślona, n (%)	2 (2%)	2 (3%)	

**Analiza bezpieczeństwa**

AEs	ALE (600 mg), N = 125	KRY (250 mg), N = 62
Liczba zdarzeń niepożądanych ogółem	1621	1025
<b>Pacjenci, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane</b>		
Jakiegokolwiek AEs	124 (99%)	62 (100%)
SAEs	19 (15%)	16 (26%)
AEs 3-5 st.	36 (29%)	30 (48%)
Zgon z powodu AEs	2 (2%)	3 (5%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## ALESIA (NCT02838420, publikacja: Zhou 2019)

Zakończenie leczenia z powodu AEs	9 (7%)	6 (10%)		
Zmniejszenie dawki z powodu AEs	30 (24%)	14 (23%)		
Czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	32 (26%)	17 (27%)		
<b>AEs</b>	<b>Ogółem</b>	<b>3-5 st.</b>	<b>Ogółem</b>	<b>3-5 st.</b>
Zwiększenie aktywności ALT	52 (42%)	2 (2%)	35 (57%)	4 (7%)
Zaparcia	45 (36%)	0	31 (50%)	0
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	55 (44%)	6 (5%)	18 (29%)	2 (3%)
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	61 (49%)	1 (<1%)	2 (3%)	0
Bradykardia zatokowa	37 (30%)	0	11 (18%)	0
Biegunka	16 (13%)	0	31 (50%)	0
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	33 (26%)	0	8 (13%)	0
Zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej we krwi	33 (26%)	2 (2%)	2 (3%)	1 (2%)
Nudności	8 (6%)	1 (<1%)	21 (34%)	2 (3%)
Wymioty	7 (6%)	0	22 (36%)	2 (3%)
Zmniejszony apetyt	6 (5%)	0	22 (36%)	3 (5%)
Zwiększenie masy ciała	23 (18%)	4 (3%)	2 (3%)	1 (2%)
Wysypka	21 (17%)	1 (<1%)	3 (5%)	2 (3%)
Zwiększona aktywność GGT	5 (4%)	1 (<1%)	17 (27%)	0
Zmniejszenie liczby białych krwinek	6 (5%)	0	15 (24%)	1 (2%)
Zawroty głowy	7 (6%)	0	13 (21%)	0
Ból głowy	7 (6%)	0	10 (16%)	1 (2%)
Zmniejszona liczba neutrofilów	4 (3%)	0	12 (19%)	7 (11%)
Zwiększenie stężenia bilirubiny niesprzężonej we krwi	14 (11%)	0	0	0
Hiponatremia	4 (3%)	0	9 (15%)	3 (5%)
Zaburzenia smaku	1 (<1%)	0	10 (16%)	0
Zaburzenia widzenia	2 (2%)	0	9 (15%)	0

## Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 2:1 (alektynib vs kryzotynib), centralna za pomocą systemu IVRS lub IWRS, blokowa (wielkość bloku 3); stratyfikacja względem: statusu sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2) i obecności przerzutów w OUN (tak vs nie). Stosunek randomizacji 2:1 został zastosowany ze względów etycznych, ponieważ wcześniejsze dane wskazywały, że alektynib może zapewniać większą skuteczność w porównaniu z kryzotynibem
- Zaślepienie: brak, badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak większość punktów końcowych była oceniana przez niezależną komisję centralną [IRC], co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego (oprócz oceny lokalnej)
- Wszyscy pacjenci w populacji ITT otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa

## 16.9.4 ALEX

Tabela 165. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ALEX.

ALEX (NCT02075840, BO28984; publikacje: Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Międzynarodowe, randomizowane, badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	98 w 29 krajach (w tym 5 w Polsce)	Sponsor	Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji dla głównego punktu końcowego wyniosła 18,6 miesiąca w grupie z alektynibem i 17,6 miesiąca w grupie z kryzotynibem (data odcięcia 09.02.2017)		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że do wykrycia HR = 0,65 dla oceny PFS (odpowiadającemu zwiększeniu mediany PFS z 10,9 mies. dla kryzotynibu do 16,8 mies. dla alektynibu) z mocą statystyczną 80% testu log-rank przy dwustronnym poziomie istotności alfa 0,05 wymagane jest wystąpienie 170 zdarzeń progresji lub zgonu.</p> <p>Analiza przeżycia zostanie przeprowadzona po zgonie około 50% pacjentów. Założono, że mediana OS w grupie z kryzotynibem wyniesie 25 miesięcy, a oczekiwana mediana OS w grupie z alektynibem wyniesie 30 miesięcy, co pozwoli na osiągnięcie HR dla zgonu = 0,83. Założono na podstawie liczebności grupy (N = 286) badanie nie będzie w stanie wykazać istotnej statystycznie różnicy dla oceny OS. Na podstawie podanych założeń oczekuje się, że w momencie analizy końcowej pierwszorzędkowego punktu końcowego (PFS) wystąpią 94 zdarzenia OS. Przewiduje się, że analiza przeżycia zostanie wykonana po około 42 miesiącach po włączeniu do badania pierwszego pacjenta.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Hipoteza (<i>superiority</i>) wyższości alektynibu nad kryzotynibem w wydłużaniu PFS.</p> <p>Analiza skuteczności wykonana w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) u wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę alektynibu lub kryzotynibu (zmodyfikowana populacja ITT, mITT).</p> <p>Użyto metody Kaplan-Meier do oszacowania czasu do wystąpienia punktów końcowych. Jednostronny test log-rank z uwzględnieniem stratyfikowanych czynników został użyty do porównania różnic między grupami w przeżyciu wolnym od progresji. Za pomocą stratyfikowanego modelu regresji Coxa oszacowano HR.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe były analizowane hierarchicznie. Gdy różnica między badanymi grupami leczenia w odniesieniu do PFS (ocena lokalna) była istotna, badane drugorzędowe punkty końcowe (przy dwustronnym poziomie istotności 0,05) w następującej kolejności: przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną komisję, czas do progresji w OUN oceniany przez niezależną komisję według kryteriów RECIST, wskaźnik odpowiedzi na leczenie oceniany przez badacza oraz przeżycie całkowite.</p> <p>Nie zaplanowano analizy wstępnej (<i>interim</i>).</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędkowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena BIRC – def. jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1. w ocenie badacza (ocena lokalna) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena centralna (IRB)</li> <li>▪ Czas do progresji w OUN</li> <li>▪ Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)</li> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR)</li> <li>▪ Odpowiedź w OUN</li> </ul>		

ALEX (NCT02075840, BO28984; publikacje: *Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020*)

- Czas trwania odpowiedzi w OUN
- Punkty oceniane przez pacjentów (PROs) – czas do pogorszenia (TTD) objawów związanych z rakiem płuca (kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, ból kończyny górnej, zmęczenie) za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13, jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL), funkcjonowanie pacjenta, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem mierzone za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13 [wyniki w publikacji *Pérol 2019*]
- Ocena bezpieczeństwa

#### Interwencja i komparatory

- Alektynib (ALE) doustnie w dawce 600 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 1200 mg) z jedzeniem
- Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg) z jedzeniem lub bez niego
- Modyfikacja dawkowania: w przypadku istotnej toksyczności opóźniano dawki i (lub) je zmniejszano. Redukcja dawki kryzotynibu do 200 mg BID lub 250 mg QD w zależności od rodzaju i nasilenia toksyczności.
- Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zgonu
- Chorzy z bezobjawową progresją do OUN mogli otrzymać miejscową terapię (decyzja badacza), po której kontynuowano leczenie w ramach badania aż do wystąpienia progresji ogólnoustrojowej, objawowej progresji w OUN lub obu
- Chorzy, którzy zakończyli leczenie przed wystąpieniem progresji choroby, np. z powodu AEs lub wycofania zgody, pozostawali w obserwacji do czasu wystąpienia PD lub zgonu, pomimo ewentualnego stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej innej niż w badaniu. Po wystąpieniu PD wszyscy chorzy pozostawali w obserwacji do czasu wystąpienia zgonu lub wycofania zgody na dalszą obserwację lub do czasu utraty z obserwacji (*lost to follow-up*)
- Zgodnie z protokołem nie zezwolono na zmianę interwencji między grupami badanymi (*cross-over*);
- Leki dozwolone: leki przeciwzakrzepowe i przeciwzatorowe, ogólnoustrojowe GKS do 20 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu, paracetamol do 2 g/dobę, leki podnoszące pH żołądka, terapia miejscowa może być stosowana u pacjentów z izolowaną bezobjawową progresją w OUN
- Leki zabronione: silne induktory i inhibitory CYP3A, leki o znanym wpływie na odstęp QT, ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, cytotoksyczne i chemioterapeutyki (inne niż oceniane w badaniu), pochodne sporyszu, probenecyd i żywicę wiążące kwasy żółciowe, ogólnoustrojowa chemioterapia, inne leki będące w fazie badań; zabronione było również spożywanie grapefruitów i soku z nich

#### Populacja

- Kryteria włączenia
- Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub nawracającym NDRP (stadium IIIB niepoddające się leczeniu multimodalnemu) lub przerzutowym (stadium IV) z obecną reanżacją ALK [oznaczone metodą Ventana ALK (D5F3) IHC]. Wymagana jest tkanka nowotworowa do wykonania testów ALH IHC i ALK FISH. Ocena statusu ALK wykonywana w wybranych laboratoriach centralnych
  - Wiek  $\geq 18$  lat
  - Oczekiwana długość życia  $\geq 12$  tygodni
  - Stopień sprawności ECOG: 0-2
  - Brak wcześniejszego leczenia systemowego NDRP z powodu choroby zaawansowanej lub nawracającej (stadium IIIB nie nadające się do leczenia multimodalnego) lub przerzutowej (stadium IV)
  - Wcześniejsza radioterapia OUN dopuszczalna, pod warunkiem ukończenia  $\geq 14$  dni przed włączeniem do badania
  - Prawidłowa czynność szpiku kostnego:
    - liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
    - liczba neutrofilów (ANC)  $\geq 1500/mm^3$
    - stężenie hemoglobiny  $\geq 9,0$  g/dl
  - Prawidłowa czynność nerek:
    - obliczony klirens kreatyniny  $\geq 45$  ml/min



ALEX (NCT02075840, BO28984; publikacje: Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ustąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z poważnym zabiegiem chirurgicznym lub po ciężkim urazie w okresie <math>\geq 28</math> dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu</li> <li>▪ Mierzalna choroba (wg RECIST v1.1) przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</li> <li>▪ Dopuszczalne są wcześniejsze przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, jeśli są bezobjawowe i zostały przypadkowo zdiagnozowane na początku badania. Jeśli u pacjentów występują objawy neurologiczne związane z przerzutami do OUN, muszą oni przejść radioterapię całego mózgu lub napromienianie nożem gamma <math>\geq 14</math> dni przed włączeniem do badania i być stabilni klinicznie</li> <li>▪ Ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</li> <li>▪ W przypadku kobiet, które nie są w okresie pomenopauzalnym (brak regularnych miesiączek <math>\geq 12</math> kolejnych miesięcy bez leczenia) lub są chirurgicznie sterylne (brak jajników i/lub macicy):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zgoda na zachowanie abstynencji lub stosowanie pojedynczych lub złożonych metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi <math>&lt; 1\%</math> rocznie w okresie leczenia i przez <math>\geq 3</math> miesiące po ostatniej dawce badanego leku</li> <li>○ Abstynencja jest dopuszczalna tylko wtedy, gdy jest zgodna z preferowanym i codziennym stylem życia pacjenta</li> <li>○ Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzykowe, owulacyjne, objawowo-termiczne lub poowulacyjne) oraz odstawienie tabletek nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji</li> <li>○ Przykłady niehormonalnych metod antykoncepcyjnych, w przypadku których wskaźnik niepowodzeń wynosi <math>&lt; 1\%</math> rocznie, obejmują podwiązanie jajowodów, sterylizację mężczyzn, implanty hormonalne, ustalone prawidłowe stosowanie złożonych doustnych lub wstrzykiwanych hormonalnych środków antykoncepcyjnych oraz niektóre urządzenia wewnątrzmaciczne.</li> <li>○ Alternatywnie można połączyć dwie metody (np. dwie metody barierowe, takie jak prezerwatywa i kapłurek na szyjkę macicy), aby osiągnąć wskaźnik niepowodzeń <math>&lt; 1\%</math> rocznie. Metody barierowe muszą być zawsze uzupełnione o stosowanie środka plemnikobójczego</li> </ul> </li> <li>▪ W przypadku mężczyzn:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zobowiązanie do zachowania abstynencji lub stosowania prezerwatywy oraz dodatkowej metody antykoncepcyjnej, których wskaźnik niepowodzeń wynosi <math>&lt; 1\%</math> rocznie w okresie leczenia i przez <math>\geq 3</math> miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku</li> <li>○ Abstynencja jest dopuszczalna tylko wtedy, gdy jest zgodna z preferowanym i codziennym stylem życia pacjenta</li> <li>○ Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzykowe, owulacyjne, objawowo-termiczne lub poowulacyjne) i odstawienie tabletek nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji</li> </ul> </li> <li>▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> <li>▪ Chęć i możliwość podporządkowania się do protokołu badania i pozostałym procedurom, w tym pacjenci muszą być gotowi i zdolni do korzystania z urządzenia do elektronicznej rejestracji wyników badań pacjentów (ePRO)</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowotwór złośliwy w ciągu poprzednich 3 lat (inny niż wyleczony rak podstawnokomórkowy skóry, wczesny rak żołądkowo-jelitowy (GI) po resekcji endoskopowej, rak <i>in situ</i> szyjki macicy lub jakiegokolwiek wyleczony nowotwór, który uważa się za niemający wpływu na PFS i OS dla obecnego NDRP)</li> <li>▪ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na wchłanianie leków doustnych, takie jak zespół złego wchłaniania lub stan po resekcji jelita grubego</li> <li>▪ Choroba wątroby charakteryzująca się:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT lub AST <math>&gt; 3 \times</math> GGN (<math>\geq 5 \times</math> GGN u pacjentów ze współistniejącymi przerzutami do wątroby) potwierdzone w dwóch kolejnych pomiarach</li> <li>○ Lub upośledzona czynność wydalnicza (np. hiperbilirubinemia) lub syntetyczna lub inne stany zdekompensovanej choroby wątroby, takie jak koagulopatia, encefalopatia wątrobowa, hipoalbuminemia, wodobrzusze i krwawienie z żyłaków przełyku</li> <li>○ Lub ostre wirusowe lub aktywne autoimmunologiczne, alkoholowe lub inne rodzaje zapalenia wątroby</li> </ul> </li> </ul>



ALEX (NCT02075840, BO28984; publikacje: Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020)

- Toksyczność  $\geq 3$  stopnia spowodowana jakąkolwiek wcześniejszą terapią (np. radioterapią) (z wyłączeniem łysienia), która nie wykazuje poprawy i może zaburzać przyjmowanie aktualnie badanych leków [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (wersja 4.0)]
- Przeszczepienie narządów w wywiadzie
- Jednoczesne stosowanie terapii przeciwnowotworowych innych niż podawane w badaniu
- Pacjenci z wyjściowym odstępem QTc > 470 ms lub pacjenci z objawową bradykardią < 45 uderzeń na minutę
- Podawanie silnych/mocnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 (CYP)3A w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia w ramach badania oraz podczas leczenia alektynibem lub kryzotynibem, z wyjątkiem doustnych kortykosteroidów w dawce do 20 mg równoważnika prednizolonu na dobę
- Podawanie środków o potencjalnym działaniu wydłużającym odstęp QT w ciągu 14 dni przed pierwszym podaniem badanego leku i w trakcie leczenia
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą w preparacie alektynibu [laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, glikolan skrobi sodowej, hydroksypropyloceluloza, laurylosiarczan sodu (SLS), stearynian magnezu]
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w preparacie kryzotynibu (krzemionka, koloidalna bezwodna celuloza, mikrokrystaliczny wodorofosforan wapnia, bezwodny glikolan skrobi sodowej, stearynian magnezu)
- Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią
- Znane nosicielstwo wirusa HIV lub choroba związana z AIDS
- Jakakolwiek istotna klinicznie choroba lub stan współistniejący, który mógłby zakłócić, lub w przypadku którego leczenie mogłoby zakłócić przebieg badania lub wchłanianie leków doustnych, lub który w opinii głównego badacza stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta w tym badaniu
- Wszelkie uwarunkowania psychologiczne, rodzinne, socjologiczne lub geograficzne, które mogą utrudniać przestrzeganie wymogów protokołu badania i/lub procedur kontrolnych; uwarunkowania te należy omówić z pacjentem przed przystąpieniem do badania

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Status ECOG, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu, n (%)
ALE N=152	56,3 (12,0)	68 (45%)	0 lub 1: 142 (93%) 2: 10 (7%)	III B: 4 (3%) IV: 148 (97%)	64 (42%)
KRY N=151	53,8 (13,5)	64 (42%)	0 lub 1: 141 (93%) 2: 10 (7%)	III B: 6 (4%) IV: 145 (96%)	58 (38%)

Wyjściowe różnice między grupami  
Brak wyjściowych różnic istotnych statystycznie dotyczących charakterystyki klinicznej i demograficznej.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Kontynuacja leczenia (od- cięcie da- nych 20.03.2020)
				Ogółem	PD	AEs	Wycofanie zgody	Zgon	
ALE		152 (100%)	152 (100%)	68 (44,7%)	41 (27,0%)	17 (11,2%)	3 (2,0%)	2 (1,3%)	84 (55,3%)
KRY	1298	151 (100%)	151 (100%)	105 (69,5%)	60 (39,7%)	19 (12,6%)	11 (7,3%)	6 (4,0%)	46 (30,5%)
Ogółem		303 (100%)	303 (100%)	173 (57,1%)	101 (33,3%)	36 (11,9%)	14 (4,6%)	8 (2,6%)	130 (42,9%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ALEX (NCT02075840, BO28984; publikacje: Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020)

### Wyniki

#### Analiza skuteczności

	ALE, N = 152	KRY, N = 151	HR (95% CI)
<b>Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT)</b>			
Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące]	18,6 (0,5-29,0)	17,6 (0,3-27,0)	
Mediana okresu obserwacji (zakres) [miesiące] [Mok 2020]	37,8 (0,5-50,7)	23,0 (0,3-49,8)	
Mediana czasu leczenia (zakres) [miesiące]	17,9 (0-29)	10,7 (0-27)	
Średnia intensywność dawki (SD)	95,6 (10,3)	92,4 (14,1)	
Liczba zdarzeń progresji lub zgonu, n (%)	62 (41%)	102 (68%)	
Liczba zdarzeń progresji lub zgonu, n (%) [Mok 2020]	81 (53,3%)	122 (80,8%)	
Mediana PFS, ocena lokalna (95% CI) [mies.]	NO (17,7; NO)	11,1 (9,1; 13,1)	HR = 0,47 (0,34; 0,65), p < 0,001
Mediana PFS, ocena lokalna (95% CI) [mies.] [Mok 2020]	34,8 (17,7; NO)	10,9 (9,1; 12,9)	HR = 0,43 (0,32; 0,58)
12-miesięczne PFS, ocena lokalna, % (95% CI)	68,4% (61,0; 75,9)	48,7% (40,4; 56,9)	
Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji (95% CI) [mies.]	25,7 (19,9; NO)	10,4 (7,7; 14,6)	HR = 0,50 (0,36; 0,70), p < 0,0001
Mediana PFS wśród pacjentów bez przerzutów w OUN na początku badania (95% CI) [mies.] [Mok 2020]			
12-miesięczna skumulowana częstość występowania progresji wewnątrzczaszkowej według BIRC, % (95% CI)	9,4% (5,4; 14,7)	41,4% (33,2; 49,4)	
Progresja wewnątrzczaszkowa bez wcześniejszej progresji ogólnoustrojowej (PD w OUN, bez PD ogółem) w ocenie BIRC, n (%)	18 (12%)	68 (45%)	HR = 0,16 (0,10; 0,28), p < 0,0001
Progresja ogólnoustrojowa bez wcześniejszej progresji wewnątrzczaszkowej (PD ogółem, bez PD OUN) w ocenie BIRC, n (%)	36 (24%)	33 (22%)	HR = 0,81 (0,49; 1,31), p = 0,38
Zgon bez wcześniejszej PD OUN lub ogólnoustrojowej, n (%)	11 (7%)	9 (6%)	HR = 0,68 (0,26; 1,77), p = 0,43
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	11,1 (7,9; 13,01)	HR = 0,36 (0,24; 0,53)
12-miesięczny utrzymanie odpowiedzi na leczenie, % (95% CI)	72,5% (64,6; 80,4)	44,1% (34,5; 53,6)	
Liczba zgonów, n (%)	35 (23%)	40 (26%)	HR = 0,76 (0,48; 1,20), p = 0,24
Mediana OS (95% CI)	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	
Liczba zgonów, n (%)	51 (33,6%)	62 (41,1%)	HR = 0,67 (0,46; 0,98) p = 0,0376
Mediana OS (95% CI)	NO (NO; NO)	57,4 (34,6; NO)	
[Mok 2020]			
12-miesięczne OS, % (95% CI)	84,3% (78,4; 90,2)	82,5% (76,1; 88,9)	
Mediana okresu obserwacji dla OS (zakres) [miesiące] [Mok 2020]	48,2 (0,5-62,7)	23,3 (0,3-60,6)	
5-letnie OS, % (95% CI) [Mok 2020]	62,5% (54,3; 70,8)	45,5% (33,6; 57,4)	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ALEX (NCT02075840, BO28984; publikacje: Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020)

Odpowiedź obiektywna (ORR), ocena lokalna, n % (95% CI)	126 82,9% (76,0%; 88,5%)	114 75,5% (67,8%; 82,1%)	p = 0,09
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	6 (4%)	2 (1%)	
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	120 (79%)	112 (74%)	
Choroba stabilna (StD), n (%)	9 (6%)	24 (16%)	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	11,1 (7,9; 13,0)	HR = 0,36 (0,24; 0,53), IS
<b>Pacjenci z mierzalnymi przerzutami w OUN na początku badania</b>			
Liczba pacjentów, N	21	22	
Odpowiedź OUN, n % (95% CI)	17 81% (58%; 95%)	11 50% (28%; 72%)	
Odpowiedź całkowita (CR) OUN, n (%)	8 (38%)	1 (5%)	
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana (95% CI) [mies.]	17,3 (14,8; NO)	5,5 (2,1; 17,3)	
<b>Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi przerzutami w OUN na początku badania</b>			
Liczba pacjentów, N	64	58	
Odpowiedź OUN, n % (95% CI)	38 59% (46%; 71%)	15 26% (15%; 39%)	
CR OUN, n (%)	29 (45%)	5 (9%)	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [mies.]	NO (17,3; NO)	3,7 (3,2; 6,8)	
Mediana PFS (95% CI) [mies.] [Mok 2020]	25,4 (9,2; NO)	7,4 (6,6; 9,6)	HR = 0,37 (0,23; 0,58)
Mediana PFS wśród pacjentów bez przerzutów w OUN na początku badania (95% CI) [mies.] [Mok 2020]	38,6 (22,4; NO) n = 88	14,8 (10,8; 20,3) n = 93	HR = 0,46 (0,31; 0,68)

**Analiza bezpieczeństwa**, dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji [Mok 2020]

AEs	ALE, N = 152		KRY, N = 151	
	Ogółem	3-5 st.	Ogółem	3-5 st.
AEs	147 (96,7%)	79 (52,0%)	147 (97,4%)	85 (56,3%)
SAEs	0	59 (38,8%)	0	48 (31,8%)
Zgon z powodu AEs	0	7 (4,6%)	0	7 (4,6%)
AEs związane z leczeniem	123 (80,9%)	0	134 (88,7%)	0
Zakończenie leczenia z powodu AEs	22 (14,5%)	0	22 (14,6%)	0
Zmniejszenie dawki z powodu AEs	31 (20,4%)	0	30 (19,9%)	0
Przerwanie leczenia z powodu AEs	40 (26,3%)	0	40 (26,5%)	0
Zaparcia	56 (36,8%)		51 (33,8%)	
Nudności	25 (16,4%)	1 (0,7%)	75 (49,7%)	5 (3,3%)
Biegunka	24 (15,8%)	1 (0,7%)	70 (46,4%)	3 (2,0%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ALEX (NCT02075840, BO28984; publikacje: Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020)

Wymioty	15 (9,9%)	0	62 (41,1%)	5 (3,3%)
Obrzęk obwodowy	29 (19,1%)		50 (33,1%)	
Zmęczenie	34 (22,4%)		28 (18,5%)	
Wzrost aktywności ALT	27 (17,8%)	7 (4,6%)	51 (33,8%)	24 (15,9%)
Wzrost aktywności AST	26 (17,1%)	8 (5,3%)	44 (29,1%)	16 (10,6%)
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	33 (21,7%)	4 (2,6%)	2 (1,3%)	0
Zawroty głowy	15 (9,9%)		23 (15,2%)	
Ból głowy	15 (9,9%)		17 (11,3%)	
Zaburzenia smaku	4 (2,6%)		22 (14,6%)	
Bóle stawów	20 (13,2%)		13 (8,6%)	
Ból pleców	20 (13,2%)	3 (2,0%)	12 (7,9%)	0
Bóle mięśniowe	26 (17,1%)		3 (2,0%)	
Niedokrwistość	40 (26,3%)	9 (5,9%)	12 (7,9%)	1 (0,7%)
Wysypka	21 (13,8%)	3 (2,0%)	17 (11,3%)	0
Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (13,8%)		16 (10,6%)	
Bezsenna	18 (11,8%)		10 (6,6%)	
Zaburzenia widzenia	3 (2,0%)		18 (11,9%)	
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi		5 (3,3%)		6 (4,0%)
Zapalenie płuc ( <i>Pneumonia</i> )		7 (4,6%)		3 (2,0%)
Neutropenia		0		8 (5,3%)
Zatorowość płucna		2 (1,3%)		5 (3,3%)
Zakażenie dróg moczowych		6 (3,9%)		1 (0,7%)
Hiponatremia		3 (2,0%)		4 (2,6%)
Elektrokardiogram QT wydłużony		1 (0,7%)		5 (3,3%)
Hipokaliemia		4 (2,6%)		1 (0,7%)
Zmniejszona liczba neutrofilów		0		4 (2,6%)
Ostre uszkodzenie nerek		4 (2,6%)		0
Zapalenie płuc ( <i>Pneumonitis</i> )		0		3 (2,0%)
Zakrzepica żył głębokich		0		3 (2,0%)

#### Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą technologii IRT (z ang. *Interactive Response Technology*) i interaktywnego systemu internetowego IWR (z ang. *Interactive Web-Based Response*); stratyfikacja blokowa względem: stopnia sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2), grupy etnicznej (azjatycka vs inna) i obecności przerzutów do OUN (tak vs nie)

ALEX (NCT02075840, BO28984; publikacje: *Peters 2017, Gadgeel 2018, Camidge 2019, Pérol 2019, Mok 2020*)

- Zaślepienie: brak, badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak większość punktów końcowych była oceniana przez niezależną zaslepioną komisję centralną [BIRC], co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego (oprócz oceny lokalnej)
- W publikacji *Peters 2017* przedstawiono wyniki zaplanowanej analizy pierwotnej (*primary*), data odcięcia danych: 9 lutego 2017
- W publikacji *Gadgeel 2018* przedstawiono szczegółowe wyniki analizy skuteczności dotyczące OUN
- W publikacji *Camidge 2019* przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy skuteczności po ok 10 miesiącach obserwacji, data odcięcia danych: 1 grudnia 2017
- W publikacji *Pérol 2019* przedstawiono wyniki punktów ocenianych przez pacjenta (PROs)
- W publikacji *Mok 2020* przedstawiono końcowe wyniki PFS (odcięcie danych: 30 listopada 2018) i zaktualizowane wyniki OS do 5 lat obserwacji (odcięcie danych: 29 listopada 2019)

## 16.9.5 ALTA-1L

Tabela 166. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ALTA-1L.

ALTA-1L (NCT02737501, publikacje: <i>Camidge 2018; Camidge 2020; Camidge 2021</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	124 w 20 krajach	Sponsor	Ariad Pharmaceuticals
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji podczas pierwszej analizy wstępnej ( <i>interim</i> ) wyniosła 11,0 (zakres: 0-20,0) miesiąca w grupie z brygatynibem i 9,3 (zakres: 0-20,9) miesiąca w grupie z kryzotynibem (data odcięcia 19.02.2018). Mediana okresu obserwacji w momencie zakończenia badania (data odcięcia 29.01.2021) w grupie z brygatynibem wyniosła 40,4 (zakres: 0-52,4) miesiąca, a w grupie z kryzotynibem 15,2 (zakres: 0,1-51,7) miesiąca.		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Analizy okresowe (<i>interim</i>) zaplanowano po wystąpieniu 50% (99) zdarzeń i 75% (149) zdarzeń z wszystkich przewidywanych 198 zdarzeń progresji choroby lub zgonu.</p> <p>Aby utrzymać założony poziom istotności wprowadzono sekwencyjne testowanie przy wykorzystaniu funkcji Lan-DeMets oraz użyto metody granic O'Brien-Fleming. Przy założeniu HR = 0,625 i mediany PFS 10 miesięcy w grupie z kryzotynibem, konieczne będzie wystąpienie 198 zdarzeń będzie konieczne do uzyskania 90% mocy w analizie końcowej pierwszorzędowego punktu końcowego w celu wykrycia wydłużenia PFS o 6 miesięcy.</p> <p>Podczas pierwszej analizy okresowej (<i>interim</i>) pierwszorzędowy punkt końcowy był testowany przy dwustronnym poziomie istotności <math>\alpha = 0,0031</math>.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Hipoteza (<i>superiority</i>) wyższości brygatynibu nad kryzotynibem w wydłużaniu czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p>Analiza skuteczności została wykonana w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) u wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została wykonana w zmodyfikowanej populacji pacjentów (mITT), którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę leku.</p>		

ALTA-1L (NCT02737501, publikacje: *Camidge 2018; Camidge 2020; Camidge 2021*)

Użyto metody Kaplan-Meier do oszacowania czasu do wystąpienia punktów końcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy był porównywany pomiędzy grupą otrzymującą brygatynib i kryzotynib z użyciem dwustronnego testu log-rank.

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena BIRC – def. jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST w ocenie BIRC lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Punkty końcowe
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
  - Czas do uzyskania odpowiedzi nowotworu (TTR)
  - Czas trwania odpowiedzi (DOR)
  - Wskaźnik kontroli choroby (DCR)
  - Przeżycie całkowite (OS)
  - Odpowiedź wewnątrzczaszkowa
  - Wewnątrzczaszkowy czas do progresji (IC-TTP)
  - Bezpieczeństwo
  - Farmakokinetyka
  - Jakość życia: kwestionariusz HRQoL, EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13

**Interwencja i komparatory**

- Brygatynib (BRY) doustnie w dawce 90 mg 1 × dziennie (QD) przez pierwsze 7 dni badania (*lead-in*), następnie w dawce 180 mg 1 × dziennie (QD)
- Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobową 500 mg)
- Modyfikacja dawkowania (czasowe wstrzymanie lub redukcja dawki): w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ocenie BIRC, należy przerwać podawanie dawki lub zmniejszyć ją. Podanie leku może być opóźnione o maksymalnie 28 dni, aby umożliwić poprawę lub ustąpienie zdarzenia. Jeśli zdarzenie niepożądane nie zmniejszy nasilenia do ≤1 stopnia na dłużej niż 28 dni, konieczny będzie kontakt z badaczem
- Zmiana interwencji między grupami (*cross-over*) była dozwolona w grupie z kryzotynibem pod warunkiem progresji choroby potwierdzonej przez zaślepioną, niezależną ocenę (przy 10-dniowym okresie wypłukiwania kryzotynibu [*washout*])
- Po wystąpieniu progresji choroby w grupie brygatynibu leczenie mogło być kontynuowane za zgodą BIRC
- Czas trwania leczenia do: wystąpienia progresji choroby (w ocenie BIRC) wymagającej alternatywnej, wycofania zgody przez pacjenta, nieakceptowalnej toksyczności, włączenia do innego terapeutycznego badania klinicznego lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, znaczącego odstępstwa od protokołu lub kryteriów kwalifikacji w opinii prowadzącego badanie, zakończenia badania przez sponsora i jakiegokolwiek innego powodu, który w opinii badacza uzasadniałby usunięcie pacjenta z badania

**Populacja**

- Kryteria włączenia
- Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w stadium IIIB lub stadium IV, z obecną rearanżacją ALK [oznaczone metodą Ventana ALK (D5F3) CDx lub inną]
  - Wystarczająca ilość tkanki nowotworu do analizy
  - Wymagania dotyczące guza: ≥ 1 mierzalna zmiana pozaczaszkowa wg RECIST 1.1
  - Ustąpienie skutków toksyczności związanych z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową wg NCI CTCAE v 4.0 do stopnia ≤1
  - Wiek ≥18 lat
  - Prawidłowa czynność wątroby:
    - stężenie bilirubiny w surowicy krwi ≤ 1,5 × GGN (< 3,0 × GGN w przypadku pacjentów z syndromem Gilberta)
    - aktywność ALT, AST ≤ 2,5 × GGN (≤ 5 × GGN w przypadku obecnych przerzutów w wątrobie)

ALTA-1L (NCT02737501, publikacje: *Camidge 2018; Camidge 2020; Camidge 2021*)

- Prawidłowa czynność nerek:
    - stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
  - Prawidłowa czynność trzustki:
    - aktywność lipazy/amylazy w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
  - Prawidłowa czynność szpiku kostnego:
    - liczba neutrofilów (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$
    - liczba płytek krwi  $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
    - stężenie hemoglobiny  $\geq 10 \text{ g/dl}$
  - Stopień sprawności ECOG  $\leq 2$
  - Prawidłowy odstęp QT (QTcF  $\leq 450 \text{ ms}$  u mężczyzn lub  $\leq 470 \text{ ms}$  u kobiet)
  - Ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym wykonany przed randomizacją
  - Zgoda na stosowanie wysoce skutecznej formy antykoncepcji w okresie dawkowania oraz przez okres co najmniej 4 miesięcy po zakończeniu leczenia brygatynibem i co najmniej 3 miesięcy po zakończeniu leczenia kryzotynibem w przypadku mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym
  - Pisemna zgoda na udział w badaniu
  - Chęć i możliwość podporządkowania się do zaplanowanych wizyt, planów leczenia i pozostałych procedur
- 
- Wcześniejsze leczenie badanym lekiem przeciwnowotworowym w terapii przeciwko NDRP
  - Wcześniejsze otrzymywanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI), w tym TKI skierowanym na ALK
  - Wcześniejsze otrzymanie > 1 schematu terapii przeciwnowotworowej z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej choroby
    - schemat ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej będzie liczony, jeśli będzie podawany przez co najmniej 1 cykl. Nowy lek przeciwnowotworowy stosowany jako terapia podtrzymująca będzie liczony jako nowy schemat leczenia. Neoadiuwantowe lub adiuwantowe ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe będzie liczone jako wcześniejszy schemat, jeśli zakończenie (neo)adiuwantowego leczenia nastąpiło <12 miesięcy przed randomizacją
  - Chemioterapia lub radioterapia w ciągu 2 tyg. od podania pierwszej dawki leku z wyjątkiem radiochirurgii stereotaktycznej (SRS) lub radioterapii stereotaktycznej (SBRT)
  - Otrzymanie przeciwnowotworowych przeciwciał monoklonalnych w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku
  - Duży zabieg chirurgiczny w okresie 30 dni od podania pierwszej dawki leku, mniejsze zabiegi takie jak założenie cewnika lub minimalnie inwazyjne biopsje są dozwolone
  - Zdiagnozowanie innego niż NDRP pierwotnego nowotworu złośliwego, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy *in situ*; leczonego raka prostaty bez przerzutów; lub pacjentów z innym pierwotnym nowotworem złośliwym, u których nie doszło do nawrotu choroby i upłynęły co najmniej 3 lata od rozpoznania innego pierwotnego nowotworu złośliwego
  - Objawowe przerzuty do OUN podczas skryningu lub bezobjawowa choroba wymagająca zwiększonej dawki kortykosteroidów w ciągu 7 dni przed randomizacją
    - Jeśli u pacjenta występuje nasilenie objawów lub oznak neurologicznych z powodu przerzutów do OUN, pacjent musi ukończyć terapię miejscową i być stabilny neurologicznie (bez konieczności zwiększania dawki kortykosteroidów lub stosowania leków przeciwdrgawkowych) w ciągu 7 dni przed randomizacją
  - Ucisk na rdzeń kręgowy (objawowy lub bezobjawowy, wykryty w badaniu radiologicznym). Pacjenci z chorobą opon mózgowo-rdzeniowych bez ucisku rdzenia mogą zostać włączeni do badania
  - Kobiety w ciąży; kobiety planujące ciążę; kobiety karmiące piersią
  - Klinicznie istotna choroba układu krążenia, w szczególności, ale nie tylko:
    - zawał mięśnia sercowego (MI) w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku
    - niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku

ALTA-1L (NCT02737501, publikacje: *Camidge 2018; Camidge 2020; Camidge 2021*)

- zastoinowa niewydolność serca (CHF) w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu
- klinicznie istotnej arytmii przedsionkowej (w tym bradykardia) w wywiadzie
- zaburzenia rytmu serca w wywiadzie
- udar lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni w momencie przystąpienia do badania być poddawani leczeniu kontrolującemu ciśnienie tętnicze
- Choroba śródmiąższowa płuc, polekowe zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc w wywiadzie
- Trwające lub aktywne zakażenie, wymagające, ale nie ograniczone do, konieczności podawania doustnych antybiotyków
- Zakażenie HIV. W przypadku braku informacji, badanie w tym kierunku nie jest wymagane
- Znana lub podejrzana nadwrażliwość na brygatynib, kryzotynib lub substancje pomocnicze
- Zespół złego wchłaniania lub inna choroba układu pokarmowego, która może wpływać na wchłanianie doustne leku
- Inne stany lub choroby, które w opinii badacza mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta lub zaburzyć wyniki badanego leku

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba kobiet	Status ECOG, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu, n (%)
BRY, N=137	58,0 (27- 86)	69 (50%)	0 lub 1: 131 (96%) 2: 6 (4%)	IIIB: 8 (6%) IV: 129 (94%)	40 (29%)
KRY, N=138	60,0 (29- 89)	81 (59%)	0 lub 1: 132 (96%) 2: 6 (4%)	IIIB: 12 (9%) IV: 126 (91%)	41 (30%)

Wyjściowe różnice między grupami: Brak wyjściowych różnic istotnych statystycznie dotyczących charakterystyki klinicznej i demograficznej.

Przeptyw chorych	Skryning	Rando- mizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				
				Ogółem	PD	AEs	Wycofanie zgody	Zgon
BRY		137 (100%)	136 (99,3%)	136 (99,3%)	48 (35,0%)	16 (11,7%)	4 (2,9%)	5 (3,6%) 0
KRY	311	138 (100%)	137 (99,3%)	137 (99,3%)	100 (72,5%)	10 (7,2%)	7 (5,1%)	3 (2,2%) 0
Ogółem		275 (100%)	273 (99,3%)	273 (99,3%)	148 (53,8%)	26 (9,5%)	11 (4,0%)	8 (2,9%) 0

65 pacjentów z grupy KRY zmieniło interwencje (*cross-over*) na brygatynib, spośród nich 23 (35%) przyjmowało brygatynib do końca badania

## Wyniki

**Analiza skuteczności**, dane z publikacji *Camidge 2018* (chyba że zaznaczono inaczej)

	BRY, N = 137	KRY, N = 138	Ocena istotności (95% CI)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



ALTA-1L (NCT02737501, publikacje: *Camidge 2018; Camidge 2020; Camidge 2021*)

Mediana PFS w ocenie BIRC, ITT, (95% CI) [mies.] liczba pacjentów ze zdarzeniem 1-roczone PFS (95% C)	NO (NO; NO) 36 (26%) 67% (56; 75)	9,8 (9,0; 12,9) 63 (46%) 43% (32; 53)	HR = 0,49 (0,33; 0,74), p < 0,001
Mediana PFS w ocenie lokalnej, (95% CI) [mies.] 1-roczone PFS (95% C)	bd. 69% (59; 76)	bd. 40% (30; 50)	HR = 0,45 (0,30; 0,68); IS
Mediana PFS w podgrupie chorych z wcześniejszą chemioterapią, ocena BIRC, (95% CI) [mies.] ( <i>Camidge 2018</i> suplement) 1-roczone PFS (95% CI)	NO (NO; NO) 75% (54; 87)	11,0 (7,2; NO) 48% (29; 64)	HR = 0,35 (0,14; 0,85); IS
Mediana PFS w podgrupie chorych bez wcześniejszej chemioterapii, ocena BIRC, (95% CI) [mies.] ( <i>Camidge 2018</i> suplement) 1-roczone PFS (95% CI)	NO (NO; NO) 63% (50; 74)	9,8 (9,0; 12,9) 41% (28; 53)	HR = 0,55 (0,34; 0,88); IS
Mediana PFS w ocenie BIRC, ITT, (95% CI) [mies.] ( <i>Camidge 2021</i> ) liczba pacjentów ze zdarzeniem 3-letnie PFS 4-letnie PFS	24,0 (18,5; 43,2) 73 (53%) 43% (34; 51) 36% (26; 46)	11,1 (9,1; 13,0) 93 (67%) 19% (12; 27) 18% (11; 26)	HR = 0,48 (0,35; 0,66), p < 0,0001
Mediana PFS w ocenie badacza, ITT, (95% CI) [mies.] ( <i>Camidge 2021</i> ) liczba pacjentów ze zdarzeniem 3-letnie PFS 4-letnie PFS	30,8 (21,3; 40,6) 74 (54%) 45% (36; 54) 36% (26; 46)	9,2 (7,4; 12,7) 101 (73%) 18% (11; 26) 16% (9; 23)	HR = 0,43 (0,31; 0,58), p < 0,0001
Czas trwania odpowiedzi (DOR) u pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź, (95% CI) [mies.] ( <i>Camidge 2021</i> ) 3-letnie DOR 4-letnie DOR	33,2 (22,1; NO) N = 102 49% (38; 58) 40% (28; 51)	13,8 (10,4; 22,1) N = 86 25% (15; 36) 25% (15; 36)	
Mediana wewnątrzczaszkowego PFS w ocenie BIRC wśród pacjentów z przerzutami do mózgu, (95% CI) [mies.] ( <i>Camidge 2021</i> ) liczba pacjentów ze zdarzeniem 3-letnie PFS 4-letnie PFS	24,0 (12,9; 30,8) N = 47 27 (57%), 0 zgonów 31% (17; 47) 22% (9; 39)	5,5 (3,7; 7,5) N = 49 32 (65%), 3 (6%) zgonów 9% (2; 25) NO	HR = 0,29 (0,17; 0,51), p < 0,0001
Mediana wewnątrzczaszkowego PFS w ocenie BIRC, (95% CI) [mies.] ( <i>Camidge 2021</i> ) (ITT) liczba pacjentów ze zdarzeniem progresji/zgonu 3-letnie PFS 4-letnie PFS	44,1 (32,2; NO) 41 (30%)/11 (8%) 56% (47; 66) 46% (34; 57)	21,2 (12,9; 35,9) 52 (38%)/6 (4%) 38% (27; 49) 33% (19; 47)	HR = 0,44 (0,30; 0,65), p < 0,0001
12-miesięczny wskaźnik czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie, % (95% CI)	78% (67; 86)	48% (31; 63)	
Progresja choroby wewnątrzczaszkowej jako pierwsze zdarzenie progresji (tylko lub razem z PS ogólnoustrojową), n/N (%)	12/137 (9%)	26/138 (19%)	

ALTA-1L (NCT02737501, publikacje: *Camidge 2018; Camidge 2020; Camidge 2021*)

Pacjenci bez przerzutów do mózgu, u których progresja choroby wewnątrzczaszkowej była pierwszym zdarzeniem progresji, n/N (%)	1/94 (1%)	5/91 (5%)	
Mediana OS bez wewnątrzczaszkowej progresji, w podgr. z przerzutami do mózgu na początku badania (95% CI) [mies.]	NO (11; NO)	5,6 (4,1; 9,2)	HR = 0,27 (0,13; 0,54); IS
12-miesięczne OS (95% CI)	67% (47; 80)	21% (6; 42)	
12-miesięczne przeżycie u pacjentów bez progresji wewnątrzczaszkowej w populacji ITT, % (95% CI)	78% (68; 85)	61% (50; 71)	HR = 0,42 (0,24; 0,70); IS
1-roczone OS, analiza wstępna (95% CI)	85% (76; 91)	86% (77; 91)	HR = 0,98 (0,50; 1,93)
OS (95% CI) ( <i>Camidge 2021</i> ) (ITT)			
Zgon pacjenta, n %	41 (30%)	51 (37%)	HR = 0,81 (0,53; 1,22)
3-letnie OS	71% (62; 78)	68% (59; 75)	p = 0,305
4-letnie OS	66% (56; 74)	60% (51; 68)	
OS skorygowane o cross-over w modelu MSM (95% CI) ( <i>Camidge 2021</i> ) (ITT)			HR = 0,54 (0,31; 0,92) p = 0,023
OS skorygowane o cross-over w modelu IPCW Cox (95% CI) ( <i>Camidge 2021</i> ) (ITT)			HR = 0,50 (0,28; 0,87) p = 0,014
OS u pacjentów z obecnymi przerzutami do OUN na początku badania skorygowane o cross-over (95% CI) ( <i>Camidge 2021</i> )	n = 40	n = 41	HR = 0,43 (0,21; 0,89)
Zgon pacjenta, n %	11 (28%)	22 (54%)	p = 0,020
3-letnie OS	74% (57; 85)	55% (38; 69)	
4-letnie OS	71% (53; 83)	44% (28; 59)	
OS u pacjentów bez przerzutów do OUN na początku badania skorygowane o cross-over (95% CI) ( <i>Camidge 2021</i> )	n = 97	n = 97	HR = 1,16 (0,69; 1,93)
Zgon pacjenta, n %	30 (31%)	29 (30%)	p = 0,603
3-letnie OS	70% (59; 78)	73% (62; 81)	
4-letnie OS	64% (52; 74)	67% (56; 76)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) potwierdzona w ocenie BIRC, n	97	83	OR = 1,59 (0,96; 2,62); NS
% (95% CI)	71% (62; 78)	60% (51; 68)	
12-miesięczne DR (95% CI)	78% (67; 86)	48% (31; 63)	
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	5 (4%)	7 (5%)	
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	92 (67%)	76 (55%)	
Obiektywna odpowiedź w $\geq 1$ w ocenie (w tym odpowiedzi potwierdzone i niepotwierdzone), % (95% CI)	76% (68; 83)	73% (65; 80)	OR = 1,13 (0,66; 1,97); NS
Odpowiedź całkowita (CR), n	9 (7%)	11 (8%)	
Odpowiedź częściowa (PR), n	95 (69%)	90 (65%)	
Czas trwania potwierdzonej odpowiedzi, mediana (95% CI), [mies.]	NO (NO; NO)	11,1 (9,2; NO)	

ALTA-1L (NCT02737501, publikacje: *Camidge 2018; Camidge 2020; Camidge 2021*)

12-miesięczny wskaźnik utrzymania odpowiedzi, (95% CI)	75% (63; 83)	41% (26; 24)	
<b>Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania, w ocenie BIRC</b>			
Liczba pacjentów, N	18	21	
Potwierdzona obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC-ORR), % (95% CI)	14 78% (52; 94)	6 29% (11; 52)	OR = 10,42 (1,90; 57,05); IS
Całkowita odpowiedź wewnątrzczaszkowa, n	2 (11%)	0	
Częściowa odpowiedź wewnątrzczaszkowa, n	12 (67%)	6 (29%)	
Obiektywna odpowiedź w $\geq 1$ w ocenie (w tym odpowiedzi potwierdzone i niepotwierdzone), % (95% CI)	83% (59; 96)	33% (15; 57)	OR = 9,29 (1,88; 45,85); IS
Całkowita odpowiedź wewnątrzczaszkowa, n	2 (11%)	0	
Częściowa odpowiedź wewnątrzczaszkowa, n	13 (72%)	7 (33%)	
<b>Pacjenci z jakimikolwiek przerzutami do mózgu na początku badania, w ocenie BIRC</b>			
Liczba pacjentów, N	43	47	
Potwierdzona obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa (IC-ORR), % (95% CI)	29 67% (51; 81)	8 17% (8; 31)	OR = 13,00 (4,38; 38,61); IS
Całkowita odpowiedź wewnątrzczaszkowa, n	16 (37%)	2 (4%)	
Częściowa odpowiedź wewnątrzczaszkowa, n	13 (30%)	6 (13%)	
Obiektywna odpowiedź w $\geq 1$ w ocenie (w tym odpowiedzi potwierdzone i niepotwierdzone), % (95% CI)	79% (64; 90)	23% (12; 38)	OR = 16,30 (5,32; 49,92); IS
Całkowita odpowiedź wewnątrzczaszkowa, n	19 (44%)	4 (9%)	
Częściowa odpowiedź wewnątrzczaszkowa, n	15 (35%)	7 (15%)	

**Analiza bezpieczeństwa**, na podstawie analizy końcowej, odciecie danych: 29.01.2021 (dane z publikacji *Camidge 2021* i suplementu)

AEs	BRY, N = 136		KRY, N = 137	
	Ogółem	$\geq 3$ st.	Ogółem	$\geq 3$ st.
Jakiegokolwiek AEs	136 (100%)	95 (70%)	137 (100%)	77 (56%)
AEs 3 i 4 stopnia	0	95 (70%)	0	77 (56%)
Zgon z powodu AEs	0	11 (8%)	0	11 (8%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	18 (13%)	0	12 (9%)	0
Zmniejszenie dawki z powodu AEs	60 (44%)	0	34 (25%)	0
Przerwanie leczenia z powodu AEs	98 (72%)	0	65 (47%)	0
Zwiększenie aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	68 (50)	36 (26%)	23 (17)	2 (1%)
Wzrost aktywności lipazy	32 (24%)	21 (15%)	23 (17%)	11 (8%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ALTA-1L (NCT02737501, publikacje: *Camidge 2018*; *Camidge 2020*; *Camidge 2021*)

Nadciśnienie tętnicze	44 (32%)	19 (14%)	12 (9%)	6 (4%)
Wzrost aktywności amylazy	25 (18%)	8 (6%)	13 (9%)	2 (1%)
Zapalenie płuc	13 (10%)	7 (5%)	9 (7%)	5 (4%)
Zwiększenie aktywności ALT	31 (23%)	6 (4%)	49 (36%)	14 (10%)
Zwiększenie aktywności AST	35 (26%)	6 (4%)	36 (26%)	9 (7%)
Progresja choroby nowotworowej	-	4 (3%)	-	4 (3%)
Niedokrwistość	13 (10%)	4 (3%)	8 (6%)	1 (1%)
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	17 (13%)	4 (3%)	18 (13%)	1 (1%)
Duszności	33 (24%)	3 (2%)	29 (21%)	6 (4%)
Zatorowość płucna	3 (2%)	3 (2%)	8 (6%)	5 (4%)
Biegunka	79 (58%)	3 (2%)	77 (56%)	4 (3%)
Nudności	45 (33%)	3 (2%)	81 (59%)	4 (3%)
Hipofosfatemia	7 (5%)	3 (2%)	5 (4%)	3 (2%)
Zwiększona aktywność GGT	5 (4%)	3 (2%)	8 (6%)	3 (2%)
Ból głowy	32 (24%)	3 (2%)	25 (18%)	0
Neutropenia	-	2 (1%)	-	4 (3%)
Wysięk opłucnowy	4 (3%)	2 (1%)	10 (7%)	3 (2%)
Wymioty	30 (22%)	2 (1%)	61 (45%)	3 (2%)
Zmniejszona liczba neutrofilów	3 (2%)	1 (1%)	14 (10%)	7 (5%)
Zmniejszenie apetytu	16 (12%)	1 (1%)	28 (20%)	4 (3%)
Zakażenie dróg moczowych	10 (7%)	1 (1%)	13 (9%)	3 (2%)
Ból w górnej części brzucha	11 (8%)	1 (1%)	26 (19%)	3 (2%)
Ból w klatce piersiowej (nie sercowy)	11 (8%)	0	13 (9%)	3 (2%)

## Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1; stratyfikacja względem: obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) oraz ukończenia co najmniej jednego pełnego cyklu wcześniejszej chemioterapii z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (tak vs nie)
- Zaślepienie: brak; badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak większość punktów końcowych była oceniana przez niezależną zaślepioną komisję centralną [BIRC], co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego
- W publikacji *Camidge 2018* przedstawiono dane dotyczące pierwszej analizy wstępnej (*interim*)
- W publikacji *Camidge 2020* przedstawiono dane dotyczące drugiej analizy wstępnej (*interim*)
- W publikacji *Camidge 2021* i suplementu do tej publikacji przedstawiono wyniki analizy końcowej, data odcięcia danych: 29 styczeń 2021

### 16.9.6 ASCEND-8

Tabela 167. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASCEND-8.

ASCEND-8 (NCT02299505, publikacja: Cho 2019)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne I fazy, z równoległą grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	87 w 24 krajach (w tym 3 w Polsce)	Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji dla wszystkich pacjentów wyniosła 19,6 miesiąca (4,2; 35,5) i 14,3 miesiąca (4,2; 30,2) w grupie pacjentów, u których potwierdzono rearanżację genu ALK (data odcięcia 27.03.2018).		
Oszacowanie wielkości próby	Ze względu na główny cel badania (farmakokinetyka) nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby.		
Analiza statystyczna	<p>Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano w oparciu o podgrupę pacjentów, którzy nie byli leczeni i mieli dodatni wynik testu IHC na obecność rearanżacji ALK.</p> <p>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i wskaźnik kontroli choroby (DCR) zostały oszacowane z uwzględnieniem dwustronnych przedziałów ufności (95% CI). Analiza czasu trwania odpowiedzi (DOR), przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu do uzyskania odpowiedzi nowotworu (TTR) i przeżycia całkowitego (OS) została wykonana przy użyciu metody Kaplan-Meier w celu oszacowania wartości mediany z korelującym 95% przedziałem ufności obliczonym przy użyciu metody Brookmeyer-Crowley.</p> <p>Analiza skuteczności została wykonana na populacji chorych, którzy przeszli randomizację (ITT).</p> <p>Analiza bezpieczeństwa uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę cerytynibu (zmodyfikowana populacja ITT).</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Farmakokinetyka (ocena nie uwzględniana w niniejszym raporcie)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), ocena BIRC wg kryteriów RECIST 1.1</li> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR), ocena BIRC wg kryteriów RECIST 1.1</li> <li>▪ Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1</li> <li>▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR), w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1</li> <li>▪ Czas do uzyskania odpowiedzi nowotworu (TTR)</li> <li>▪ Wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena BIRC wg kryteriów RECIST 1.1</li> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji (PFS), w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1</li> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ Ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cerytynib (CER) doustnie z jedzeniem w dawce 450 mg/dzień QD</li> <li>▪ Cerytynib (CER) doustnie na czczo w dawce 750 mg/dzień QD</li> <li>▪ Modyfikacja dawkowania: dopuszczalne jest dwukrotne zmniejszenie dawki w trakcie leczenia w grupie pacjentów przyjmujących 450 mg/dzień cerytynibu i maksymalnie trzy zmniejszenia dawki w grupie pacjentów przyjmujących 750 mg/dzień cerytynibu (pojedyncza redukcja dawki o 150 mg/dzień); w przypadku dalszej konieczności redukcji dawki konieczne było</li> </ul>			

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## ASCEND-8 (NCT02299505, publikacja: Cho 2019)

całkowite zakończenie leczenia; w przypadku redukcji dawki z powodu toksyczności, ponowne zwiększenie dawki nie było dozwolone

- Leczenie cerytynibem kontynuowano do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby, wycofania zgody na leczenie lub według uznania badacza. Pacjenci mogli być leczeni cerytynibem po wystąpieniu progresji choroby, włączając w to przypadki izolowanej progresji w mózgu, jeśli według oceny badacza dalsze leczenie przynosiło korzyści kliniczne

Populacja																								
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> r.</li> <li>▪ Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym NDRP w stadium IIIB lub IV z obecną rearanżacją genu ALK [ocena lokalna metodą FISH lub centralna metodą Ventana IHC]</li> <li>▪ Pacjenci mogli wcześniej otrzymać jeden cykl leczenia z zastosowaniem kryzotynibu (wyklucza się wszystkie inne inhibitory ALK)</li> <li>▪ Brak wcześniejszego leczenia z wyjątkiem neoadiuwantowej lub adiuwantowej terapii systemowej, z wyłączeniem terapii zawierających inhibitor ALK (jeśli nawrót choroby wystąpił po ponad 12 miesiącach od zakończenia terapii); lub wcześniejsze leczenie przynajmniej jedną ogólnoustrojową terapią przeciwnowotworową – chemioterapię, terapię biologiczną lub lekiem będącym w fazie badań (włączając kryzotynib) [chorzy wcześniej leczeni uczestniczyli tylko w części 1 badania, która nie była uwzględniona w niniejszym raporcie]</li> <li>▪ Stopień sprawności według WHO: 0-2</li> <li>▪ Obecność <math>\geq 1</math> mierzalnej zmiany wg kryteriów RECIST 1.1 u pacjentów wcześniej nieleczonych z dodatnim wynikiem ALK testu IHC</li> <li>▪ Obecność bezobjawowych lub stabilnych neurologicznie przerzutów do OUN</li> </ul>																							
Kryteria wykluczenia (dane z <i>clinicaltrials.gov</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK innym niż kryzotynib</li> <li>▪ Nowotworowe zapalenie opon mózgowych w wywiadzie</li> <li>▪ Aktualna lub w wywiadzie choroba nowotworowa inna niż ALK-dodatni zaawansowany nowotwór, który został zdiagnozowany i/lub wymagał leczenia w ciągu ostatnich 3 lat</li> <li>▪ Istotna klinicznie, niekontrolowana choroba serca i/lub niedawne zdarzenie sercowe (w ciągu 6 miesięcy)</li> <li>▪ Śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc, w tym istotne klinicznie popromienne zapalenie płuc w wywiadzie</li> <li>▪ Inne poważne, ostre lub przewlekłe schorzenia</li> <li>▪ Leczenie warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi będącymi pochodnymi kumaryny</li> </ul>																							
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Mediana wieku (zakres) [lata]</th> <th>Liczba mężczyzn</th> <th>Status WHO, n (%)</th> <th>Zaawansowanie choroby, n (%)</th> <th>Przerzuty do mózgu (główna lokalizacja przerzutów), n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CER 450 mg N = 73</td> <td>55 (26-87)</td> <td>32 (43,8%)</td> <td>0 lub 1: 67 (92%) 2: 6 (8%)</td> <td>IIIB: 3 (4,1%) IV: 70 (95,9%)</td> <td>24 (32,9%)</td> </tr> <tr> <td>CER 750 mg N = 74</td> <td>51 (22-87)</td> <td>39 (52,7%)</td> <td>0 lub 1: 68 (92%) 2: 6 (8%)</td> <td>IIIB: 5 (6,8%) IV: 69 (93,2%)</td> <td>21 (28,4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn	Status WHO, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu (główna lokalizacja przerzutów), n (%)	CER 450 mg N = 73	55 (26-87)	32 (43,8%)	0 lub 1: 67 (92%) 2: 6 (8%)	IIIB: 3 (4,1%) IV: 70 (95,9%)	24 (32,9%)	CER 750 mg N = 74	51 (22-87)	39 (52,7%)	0 lub 1: 68 (92%) 2: 6 (8%)	IIIB: 5 (6,8%) IV: 69 (93,2%)	21 (28,4%)						
Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn	Status WHO, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu (główna lokalizacja przerzutów), n (%)																				
CER 450 mg N = 73	55 (26-87)	32 (43,8%)	0 lub 1: 67 (92%) 2: 6 (8%)	IIIB: 3 (4,1%) IV: 70 (95,9%)	24 (32,9%)																			
CER 750 mg N = 74	51 (22-87)	39 (52,7%)	0 lub 1: 68 (92%) 2: 6 (8%)	IIIB: 5 (6,8%) IV: 69 (93,2%)	21 (28,4%)																			
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami.																							
Przeptyw chorych	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Skryning</th> <th rowspan="2">Randomizacja</th> <th rowspan="2">Otrzyma- nie lecze- nia</th> <th colspan="5">Przedwczesne zakończenie leczenia</th> <th rowspan="2">Kontynuacja leczenia (odcięcie danych 27.03.2018)</th> </tr> <tr> <th>Ogółem</th> <th>PD</th> <th>AEs</th> <th>Wycofa- nie zgody</th> <th>Zgon</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Skryning	Randomizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Kontynuacja leczenia (odcięcie danych 27.03.2018)	Ogółem	PD	AEs	Wycofa- nie zgody	Zgon									
Skryning	Randomizacja				Otrzyma- nie lecze- nia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Kontynuacja leczenia (odcięcie danych 27.03.2018)													
		Ogółem	PD	AEs		Wycofa- nie zgody	Zgon																	

## ASCEND-8 (NCT02299505, publikacja: Cho 2019)

CER 450 mg		108 (100%)	73 (67,6%)	23 (21,3%)	14 (13,0%)	2 (1,9%)	3 (2,8%)	3 (2,8%)	50 (46,3%)
CER 750 mg	bd.	111 (100%)	74 (66,7%)	22 (19,8%)	14 (12,6%)	3 (2,7%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)	52 (46,8%)
Ogółem		219 (100%)	147 (67,1%)	45 (20,5%)	28 (12,8%)	5 (2,3%)	3 (1,4%)	5 (2,3%)	102 (46,6%)

## Wyniki

## Analiza skuteczności

	CER 450 mg, N = 73	CER 750 mg, N = 74
<b>Ocena zaślepionej niezależnej komisji (BIRC)</b>		
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%) (95% CI)	57 (78,1%) (66,9; 86,9)	56 (75,7%) (64,3; 84,9)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	0	1 (1,4%)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	57 (78,1%)	55 (74,3%)
Choroba stabilna (StD), n (%)	9 (12,3%)	11 (14,9%)
PD, n (%)	3 (4,1%)	3 (4,1%)
Non-CR/Non-PD	0	0
Nieznane, n (%)	4 (5,5%)	4 (5,4%)
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) (95% CI)	66 (90,4%) (81,2; 96,1)	67 (90,5%) (81,5; 96,1)
Mediana czasu trwania odpowiedzi, (95% CI) [mies.]	NO (11,2; NO) n = 57	15,4 (8,3; NO) n = 56
Oszacowany 18-miesięczny EFS, % (95% CI)	52,9% (30,9; 70,8)	36,7% (14,5; 59,4)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, (95% CI) [tyg.]	6,3 (6,1; 6,9)	6,3 (6,1; 7,1)
Mediana PFS, (95% CI) [mies.]	NO (11,8; NO)	12,2 (8,2; NO)
Oszacowany 18-miesięczny PFS w ocenie BIRC, % (95% CI)	50,8% (33,7; 65,7)	40,9% (23,3; 57,8)
<b>Ocena badacza</b>		
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n (%) (95% CI)	55 (75,3%) (63,9; 84,7)	58 (78,4%) (67,3; 87,1)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	0	2 (2,7%)
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	55 (75,3%)	56 (75,7%)
Choroba stabilna (StD), n (%)	14 (19,2%)	11 (14,9%)
PD, n (%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Non-CR/Non-PD	0	0
Nieznana, n (%)	3 (4,1%)	4 (5,4%)
Wskaźnik kontroli choroby (DCR), n (%) (95% CI)	69 (94,5%) (86,6; 98,5)	69 (93,2%) (84,9; 97,8)

## ASCEND-8 (NCT02299505, publikacja: Cho 2019)

Mediana czasu trwania odpowiedzi, (95% CI) [mies.]	NO (14,5; NO) n = 55	15,2 (10,3; NO) n = 58
Oszacowany 18-miesięczny EFS, % (95% CI)	67,8% (47,8; 81,6)	41,9% (21,0; 61,7)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, (95% CI) [tyg.]	6,3 (6,1; 6,9)	6,1 (6,1; 6,3)
Mediana PFS, (95% CI) [mies.]	NO (12,6; NO)	16,6 (11,2; NO)
Oszacowany 18-miesięczny PFS w ocenie badacza, % (95% CI)	55,3% (38,2; 69,4)	41,4% (23,4; 58,6)

**Analiza bezpieczeństwa**

AEs	CER 450 mg, N = 108		CER 750 mg, N = 110	
	Ogółem	3-4 st.	Ogółem	3-4 st.
Jakiegokolwiek AEs	107 (99,1%)	70 (64,8%)	109 (99,1%)	68 (61,8%)
AEs związane z leczeniem	96 (88,9%)	44 (40,7%)	102 (92,7%)	51 (46,4%)
SAEs	31 (28,7%)	26 (24,1%)	30 (27,3%)	25 (22,7%)
SAEs związane z leczeniem	7 (6,5%)	5 (4,6%)	10 (9,1%)	9 (8,2%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	8 (7,4%)	7 (6,5%)	8 (7,3%)	6 (5,5%)
Zmniejszenie dawki z powodu AEs	19 (17,6%)	9 (8,3%)	44 (40,0%)	14 (12,7%)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	49 (45,4%)	33 (30,6%)	77 (70,0%)	44 (40,0%)
Biegunka	62 (57,4%)	1 (0,9%)	87 (79,1%)	10 (9,1%)
Wymioty	42 (38,9%)	2 (1,9%)	70 (63,6%)	4 (3,6%)
Nudności	45 (41,7%)	0	63 (57,3%)	6 (5,5%)
Zwiększenie aktywności ALT	44 (40,7%)	19 (17,6%)	45 (40,9%)	25 (22,7%)
Zwiększenie aktywności AST	38 (35,2%)	8 (7,4%)	41 (37,3%)	11 (10,0%)
Zwiększona aktywność GGT	36 (33,3%)	24 (22,2%)	26 (23,6%)	15 (13,6%)
Zmęczenie	24 (22,2%)	1 (0,9%)	30 (27,3%)	5 (4,5%)
Ból brzucha	22 (20,4%)	0	32 (29,1%)	2 (1,8%)
Zmniejszony apetyt	20 (18,5%)	0	27 (24,5%)	3 (2,7%)
Kaszel	25 (23,1%)	0	24 (21,8%)	1 (0,9%)
Ból w górnej części brzucha	20 (18,5%)	0	27 (24,5%)	0
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	23 (21,3%)	0	17 (15,5%)	0
Ból głowy	17 (15,7%)	2 (1,9%)	25 (22,7%)	2 (1,8%)
Gorączka	11 (10,2%)	1 (0,9%)	23 (20,9%)	1 (0,9%)
Zmniejszenie masy ciała	14 (13,0%)	0	17 (15,5%)	1 (0,9%)
Zwiększenie aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	20 (18,5%)	5 (4,6%)	16 (14,5%)	5 (4,5%)
Zaparcia	11 (10,2%)	0	16 (14,5%)	0
Duszności	14 (13,0%)	1 (0,9%)	12 (10,9%)	4 (3,6%)



## ASCEND-8 (NCT02299505, publikacja: Cho 2019)

Ból pleców	14 (13,0%)	1 (0,9%)	17 (15,5%)	2 (1,8%)
Hiperglikemia	13 (12,0%)	8 (7,4%)	17 (15,5%)	10 (9,1%)
Ból w klatce piersiowej	11 (10,2%)	0	17 (15,5%)	0
Astenia	10 (9,3%)	1 (0,9%)	7 (6,4%)	2 (1,8%)

## Uwagi

- Badanie ASCEND-8 składało się z dwóch części: część 1 – ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa cerytynibu w dawkach 450, 600 i 750 mg podawanych z posiłkiem lub na czczo chorym na zaawansowanego NDRP wcześniej nieleczonych lub przeleczonych chemioterapią i/lub kryzotynibem [część nie uwzględniona w raporcie], część 2 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa cerytynibu u chorych wcześniej nieleczonych
- Randomizacja do grup w stosunku 1:1; stratyfikacja względem: obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie) i wcześniejszego leczenia (nie dotyczy analizy skuteczności)
- W badaniu obecne 3 grupy, CER 450 mg, CER 750 mg oraz grupa nie uwzględniona w niniejszym raporcie ze względu na nieprawidłowe dawkowanie leku – CER 600 mg (dawkowanie CER 750 mg również jest niezalecane w ChPL, ale grupa ta została uwzględniona w raporcie, ponieważ stanowi element łączący w sieci porównania pośredniego)
- Jeden pacjent został włączony do grupy z cerytynibem 750 mg na czczo, jednak otrzymywał cerytynib 600 mg z jedzeniem. Ten pacjent został wykluczony z analizy.
- W dodatkowych danych załączonych do publikacji Cho 2019 przedstawiono przeptyw chorych
- Zaślepienie; brak; badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak większość punktów końcowych była oceniana przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BIRC), co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego (oprócz oceny lokalnej)

## 16.9.7 ASCEND-4

Tabela 168. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASCEND-4.

## ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)

Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	134 w 28 krajach	Sponsor	Novartis Pharmaceuticals Corporation
Okres obserwacji	Mediana czasu od randomizacji do analizy przeżycia wolnego od progresji dla wszystkich pacjentów wyniosła 19,7 miesiący (data odcięcia 24.06.2016)		
Oszacowanie wielkości próby	Zakładając medianę przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącą 8 miesięcy w grupie otrzymującej chemioterapię, oczekiwano zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w grupie cerytynibu (HR) o 38%. Przy założeniach HR = 0,62 oszacowano, że włączenie po 174 pacjentów do każdej z grup umożliwi odrzucenie hipotezy zerowej o braku różnic między grupami używając testu log-rank, z mocą 90% i przy poziomie istotności 0,05. Okresową ( <i>interim</i> ) analizę PFS wg oceny zaślepionej niezależnej komisji zaplanowano po wystąpieniu 72 przypadków przeżycia wolnego od progresji choroby z docelowych 205 przypadków (35% wymaganej liczby zdarzeń). Pierwszą analizę <i>interim</i> wykonano z datą odcięcia danych 23.03.2015 po wystąpieniu 85 zdarzeń PFS (41,4% wymaganej liczby zdarzeń). Na podstawie decyzji komisji monitorującej badanie było kontynuowane bez zmian.		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)**

Analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona, gdy pierwszorzędowy punkt końcowy będzie istotny statystycznie przy zastosowaniu trzech analiz okresowych i analizy końcowej po wystąpieniu około 253 zgonów.

**Analiza statystyczna**

Hipoteza (*superiority*) wyższości cerytynibu nad chemioterapią w wydłużaniu PFS.

Oszacowano HR używając stratyfikowanego modelu regresji Coxa. Za pomocą testu log-rank z uwzględnieniem czynników stratyfikacji wykonano porównania między grupami w przeżyciu wolnym od progresji i przeżyciu całkowitym. Metoda Kaplan-Meier została użyta do oszacowania czasu do wystąpienia zdarzenia w analizie punktów końcowych.

Analiza skuteczności w populacji ITT, czyli chorych poddanych randomizacji. Analiza bezpieczeństwa w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena BIRC – def. jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST w ocenie BIRC lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena lokalna
- Odsetek odpowiedzi na leczenie
- Czas trwania odpowiedzi (DOR)
- Wskaźnik kontroli choroby
- Czas do uzyskania odpowiedzi oceniony przez niezależną komisję i badacza
- Całkowity wewnątrzczaszkowy odsetek odpowiedzi
- Wskaźnik kontroli choroby wewnątrzczaszkowej
- Czas trwania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie
- Wskaźnik korzyści klinicznych wewnątrzczaszkowych (analiza *post-hoc*)
- Jakość życia – punkty oceniane przez pacjentów (PROs) – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 (*the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life core questionnaire*), QLQ-LC13 (*lung cancer module*), LCSS, EQ-5D-5L (*the EuroQol Group 5-Dimension*)
- Ocena bezpieczeństwa
- Farmakokinetyka

**Punkty końcowe****Interwencja i komparatory**

- Cerytynib (CER) doustnie na czczo w dawce 750 mg 1 × dziennie (QD) (5 × 150 mg kapsułka)
- Chemioterapia (CHT) dożylna: cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> lub karboplatyna AUC 5-5 plus pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w cyklach co 21 dni
- Pacjenci, którzy ukończyli cztery cykle chemioterapii bez progresji choroby, otrzymywali pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup>) co 21 dni.
- Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 potwierdzonymi przez niezależną komisję lub do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, ciąży, decyzji badacza lub pacjenta o zakończeniu leczenia, utraty z obserwacji, zgonu, zakończenia badania przez sponsora.
- Leczenie po wystąpieniu progresji choroby było dozwolone u pacjentów, którzy (według oceny badaczy) nadal odnosili korzyści kliniczne (pacjenci otrzymujący cerytynib po progresji choroby nie byli obserwowani pod kątem oceny skuteczności lub wyników zgłaszanych przez pacjentów)
- Pacjenci z grupy chemioterapii mogli otrzymać cerytynib (*cross-over*), po wystąpieniu progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję
- Modyfikacja dawkowania cerytynibu: dozwolone maksymalnie 3-krotne zmniejszenie dawki (po 150 mg przy każdym zmniejszeniu, max do dawki 300 mg/dzień; konieczność dalszej redukcji dawki skutkuje całkowitym zakończeniem

**ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)**

leczenia). U pacjentów leczonych chemioterapią redukcja dawki była zgodna z ulotką dołączoną do opakowania lub lokalnymi wytycznymi

- Leki dozwolone: dozwolone jednoczesne stosowanie wszelkich leków/terapii uznanych za niezbędne do opieki nad pacjentem (np. leków przeciwwymiotnych, leków przeciwbiegunkowych), z wyjątkiem przypadków, w których jest to wyraźnie zabronione; nie zezwolono na leczenia kortykosteroidami z wyjątkiem stosowania miejscowego (np. wysypka), aerozoli wziewnych (np. choroby obturacyjne dróg oddechowych), kropli do oczu lub wstrzyknięć miejscowych (np. wewnątrzstawowych); stosowanie bisfosfonianów jest dozwolone bez względu na wskazania, pod warunkiem że pacjenci przyjmowali stabilne dawki optymalnie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; dozwolone są leki przeciwpadaczkowe nie indukujące enzymów; dozwolone są środki ochrony żołądka, leki metabolizowane przez enzymy CYP2A6, 2B6, 2C8 i 2C9 dozwolone z ostrożnością (z wyjątkiem leków, które mają wąski indeks terapeutyczny/substraty wrażliwe na te izoformy CYP), miejscowa paliatywna radioterapia przeciwbólowo
- Leki zabronione do stosowania razem z cerytynibem: kortykosteroidy ogólnoustrojowe (dozwolone podania miejscowe, wziewne, krople do oczu, iniekcje miejscowe, dozwolone stabilne dawki kortykosteroidów [np. do łagodzenia objawów nowotworu, nie OUT] pod warunkiem stabilnej lub zmniejszającej się dawki w okresie  $\geq 5$  dni przed rozpoczęciem leczenia); leki metabolizowane przez enzymy CYP450 (słabe inhibitory lub induktory CYP3A4/5 – dozwolone, umiarkowane – z ograniczeniem i uważnym monitorowaniem pod względem toksyczności, silne – zabronione); inna terapia przeciwnowotworowa; leki będące w fazie badań; warfaryna i pochodne kumaryny; leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (EIAEDs); silne inhibitory i induktory CYP3A; leki będące substratami CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4/5 o wąskim indeksie terapeutycznym; preparaty ziołowe (m.in. ziele dziurawca, Kava, efedryna (ma huang), miłorząb dwuklapowy, dehydroepiandrosteron (DHEA), johimba, palma sabałowa i żeń-szeń); leki, które mogą wydłużać odstępn QT lub zwiększają ryzyko zespołu Torsades de Pointes
- Chemioterapia, leki towarzyszące do stosowania z zachowaniem szczególnej ostrożności: NLPZ, w tym ibuprofen (z pemetreksedem), aminoglikozydy i inne leki nefrotoksyczne (z karboplatiną, która ma ograniczone potencjał nefrotoksyczny), aminoglikozydy i inne leki nefrotoksyczne (z cisplatiną, która wykazuje działanie nefrotoksyczne)

**Populacja****Kryteria włączenia**

- Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niepłaskonabłonkowym NDRP z obecną rearanżacją ALK [oznaczone metodą Ventana IHC; test zostanie przeprowadzony w wyznaczonych przez Novartis laboratoriach centralnych]
- Nowo zdiagnozowane stadium IIIB lub IV NDRP lub wznowa miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP nieleczonego wcześniej żadną ogólnoustrojową terapią przeciwnowotworową (np. lekami cytotoksycznymi, terapią przeciwciałami monoklonalnymi, kryzotynibem lub innymi inhibitorami ALK, lub innymi terapiami celowanymi, będącymi w fazie badań), z wyjątkiem terapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej
- $\geq 1$  mierzalna zmiana wg RECIST 1.1. Zmiana w miejscu uprzednio napromienianym może być zaliczona jako zmiana docelowa tylko w przypadku wyraźnych oznak progresji po napromienianiu
- Klinicznie i neurologicznie stabilne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niewymagające zwiększania dawek steroidów w ciągu 2 tygodni przed skryningiem (konieczne do redukcji objawów ze strony OUN)
- Dozwolona wcześniejsza radioterapia mózgu, pod warunkiem jej zakończenia  $\geq 2$  tygodni przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem
- Wiek  $\geq 18$  lat
- Dopuszczono wcześniejszą neoadiuwantową lub adiuwantową terapię systemową, jeśli nawrót choroby wystąpił po upływie 12 miesięcy od zakończenia terapii. U pacjentów muszą ustąpić wszystkie objawy toksyczności związanych z wcześniejszą (neo)adiuwantową terapią systemową do stopnia  $\leq 1$  (CTCAE v 4.03), z wyjątkiem łysienia
- Prawidłowe wartości parametrów hematologicznych:
  - liczba leukocytów (WBC)  $\geq 4,0 \times 10^9/l$
  - liczba neutrofilów (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
  - liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl
- Prawidłowa czynność nerek:

**ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)**

- stężenie kreatyniny w surowicy < 1,5 mg/dl lub klirens kreatyniny  $\geq$  50 ml/min
  - Prawidłowa czynność wątroby:
    - stężenie bilirubiny w surowicy krwi  $\leq$  1,5  $\times$  GGN, w przypadku pacjentów z zespołem Gilberta bilirubina całkowita < 3,0  $\times$  GGN lub bilirubina bezpośrednia (związana, sprzężona) < 1,5  $\times$  GGN
    - aminotransferaza asparaginianowa (AST) < 2,5  $\times$  GGN, w przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby AST < 5  $\times$  GGN
    - aminotransferaza alaninowa (ALT) < 2,5  $\times$  GGN, w przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby ALT < 5  $\times$  GGN
    - fosfataza alkaliczna (ALP) < 5,0  $\times$  GGN
  - Spełnione następujące wartości laboratoryjne  $\geq$  DGN lub skorygowane do wartości mieszczących się w granicach normy za pomocą suplementów podczas skryningu
    - potas  $\geq$  DGN
    - magnez  $\geq$  DGN
    - fosfor  $\geq$  DGN
    - wapń całkowity (skorygowany o zawartość albumin w surowicy)  $\geq$  DGN
  - Oczekiwana długość życia pacjenta  $\geq$  12 tygodni
  - Stopień sprawności WHO: 0-2
  - Pisemna zgoda na udział w badaniu
- 
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą cerytynibu (celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, krospowidon, koloidalny dwutlenek krzemu i stearynian magnezu)
  - Występowanie w przeszłości ciężkiej reakcji nadwrażliwości na leki zawierające platynę, pemetreksed lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tych leków
  - Wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe (np. leki cytotoksyczne, terapia przeciwciałami monoklonalnymi, kryzotynib lub inne inhibitory ALK, lub inne terapie celowane, będące w fazie badań) nowo rozpoznanego NDRP w stadium IIIB lub IV lub nawrotu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z wyjątkiem terapii neoadiuwantowej lub terapii adiuwantowej
  - Objawowe przerzuty do OUN, niestabilne neurologicznie lub wymagające zwiększania dawek steroidów w ciągu 2 tygodni przed badaniem (konieczne do redukcji objawów ze strony OUN)
  - Rakowe zapalenie opon mózgowych w historii
  - Radioterapia  $\leq$  2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu lub utrzymujące się objawy toksyczności związane z radioterapią. Dozwolona paliatywna radioterapia zmian kostnych  $\leq$  2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
  - Poważny zabieg chirurgiczny (np. wewnątrz klatki piersiowej, wewnątrz jamy brzusznej lub wewnątrz miednicy) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (2 tygodnie w przypadku resekcji przerzutów do mózgu) lub obecne zdarzenia niepożądane związane z takim zabiegiem. Zabiegi torakochirurgiczne wspomagane komputerowo (VATS) i mediastinoskopia nie będą zaliczane do dużych zabiegów chirurgicznych, a pacjenci mogą otrzymać leczenie w okresie  $\geq$  1 tygodnia po zabiegu
  - Współistniejąca choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w historii inna niż NDRP, która została zdiagnozowana i/lub wymagała leczenia w ciągu ostatnich 3 lat; z wyjątkiem: całkowicie wycięty rak skóry podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy oraz całkowicie wycięty rak *in situ* dowolnego rodzaju
  - Istotna klinicznie, niekontrolowana choroba serca i/lub niedawne zdarzenie sercowe (w ciągu 6 miesięcy), takie jak:
    - niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed badaniem
    - zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem
    - udokumentowana zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie (klasyfikacja czynnościowa III-IV wg. *New York Heart Association*)
    - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako skurczowe ciśnienie krwi (SBP)  $\geq$  160 mm Hg i (lub) rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP)  $\geq$  100 mm Hg, z lub bez leków

Kryteria  
wykluczenia

## ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)

- przeciwnadciśnieniowych. Dozwolone jest rozpoczęcie przyjmowania lub dostosowanie leków przeciwnadciśnieniowych przed badaniem
- komorowe zaburzenia rytmu serca
  - arytmie nadkomorowe i węzłowe niekontrolowane lekami
  - inne zaburzenia rytmu serca niekontrolowane lekami
  - skorygowany odstęp QT (QTcF) > 470 ms przy zastosowaniu korekcji Fridericia w EKG podczas skryningu (jako średnia z trzech powtórzeń EKG)
- Upośledzenie czynności przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego, która może znacząco wpływać na wchłanianie certynibu (np. choroba wrzodowa, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka lub zespół złego wchłaniania)
  - Przyjmowanie leków, których nie można odstawić na  $\geq 1$  tydzień przed rozpoczęciem certynibu i na czas trwania badania:
    - silne inhibitory lub silne induktory CYP3A4/5
    - leki o niskim indeksie terapeutycznym, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4/5, CYP2C8 i/lub CYP2C9
    - leki o znanym ryzyku wydłużenia odstępu QT lub wywołania zaburzeń rytmu serca typu *Torsades de Pointes*
  - Aktualne leczenie za pomocą soli sodowej warfaryny (Coumadin®) lub innych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny
  - Aktualne stosowanie niestabilnych lub zwiększających się dawek kortykosteroidów. W przypadku stosowania kortykosteroidów z powodu zaburzeń endokrynologicznych lub objawów związanych z guzem (niezwiązanych z OUN), dawka musi być ustabilizowana (lub zmniejszana) przez  $\geq 5$  dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu
  - Leczenie jakimkolwiek lekiem przeciwdrgawkowym indukującym enzymy, którego nie można odstawić na  $\geq 1$  tydzień przed podaniem pierwszej dawki leku i na czas trwania badania. Pacjent może być leczony lekami przeciwdrgawkowymi nieindukującymi enzymów
  - Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią, gdzie ciąża jest definiowana jako stan kobiety po zapłodnieniu i do momentu zakończenia ciąży, potwierdzony dodatnim wynikiem testu laboratoryjnego na obecność hCG
  - Kobiety w wieku rozrodczym zobligowane są do stosowania wysoce skuteczną antykoncepcję podczas badania i przez 3 miesiące po przerwaniu leczenia. Wysoce skuteczna antykoncepcja jest definiowana jako którykolwiek z następujących elementów:
    - całkowita abstynencja: gdy jest zgodna z preferowanym i codziennym stylem życia pacjenta
    - sterylizacja kobiet (chirurgiczna obustronna owariektomią z histerektomią lub bez histerektomii) lub podwiązanie jajowodów w okresie  $\geq 6$  tygodni przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku samej ooforektomii, tylko wtedy, gdy status reprodukcyjny kobiety został potwierdzony przez ocenę poziomu hormonów
    - sterylizacja mężczyzn ( $\geq 6$  miesięcy przed badaniem)
    - stosowanie połączenia dwóch dowolnych metod z następujących: doustne, wstrzykiwane lub implanty hormonalnych metod antykoncepcji lub innych form antykoncepcji hormonalnej o porównywalnej skuteczności (wskaźnik nieskuteczności <1%); lub wkładka domaciczna (IUD) lub system domaciczny (IUS); lub barierowe metody antykoncepcji (prezerwatywa lub kapturek okluzyjny z pianką/żelem/folią/kremem plemnikobójczym/czopkiem dopochwowym)
    - W przypadku stosowania doustnej antykoncepcji należy stosować ten sam produkt przez  $\geq 3$  miesiące przed rozpoczęciem leczenia
    - Kobiety uznawano jako nie będące w wieku reprodukcyjnym albo będące po menopauzie w przypadku: 12 miesięcy spontanicznego (naturalnego) braku miesiączki o odpowiednim profilu klinicznym lub przebyte chirurgiczne obustronne wycięcie jajników (z/bez histerektomii) lub podwiązanie jajowodów  $\geq 6$  tygodni przed skryningiem; w przypadku samego wycięcia jajników brak potencjału rozrodczego stwierdzano dopiero po kontroli poziomu hormonów

**ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)**

- Mężczyźni aktywni seksualnie, chyba że stosują prezerwatywę podczas stosunku płciowego w trakcie przyjmowania leku i przez 3 miesiące po ostatniej dawce. Pacjenci płci męskiej nie powinni być ojcami dzieci przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki leczenia w ramach badania. Prezerwatywa musi być stosowana również przez mężczyzn poddanych wazektomii, aby zapobiec przenoszeniu leku przez płyn nasienny
- Inne poważne, ostre lub przewlekłe stany medyczne lub psychiatryczne albo nieprawidłowości laboratoryjne, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub które mogą wpływać na interpretację wyników badania

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn	Status sprawności wg WHO, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu, n (%)
CER, N=189	55,0 (22- 81)	87 (46%)	0: 69 (37%) 1: 107 (57%)	IIIB: 9 (5%) IV: 180 (95%)	59 (31%)
CHT, N=187	54,0 (22- 80)	73 (39%)	0: 70 (37%) 1: 105 (56%)	IIIB: 5 (3%) IV: 182 (97%)	62 (33%)

Wyjściowe różnice między grupami Brak wyjściowych różnic istotnych statystycznie dotyczących charakterystyki klinicznej i demograficznej.

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Kontynuacja leczenia (odcięcie danych 24.06.2016)
				Ogółem	PD	AEs	Wycofanie zgody	Zgon	
CER		189 (100%)	189 (100,0%)	94 (49,7%)	51 (27,0%)	15 (7,9%)	7 (3,7%)	9 (4,8%)	95 (50,3%)
CHT	425	187 (100%)	175 (93,6%)	145 (77,5%)	94 (50,3%)	16 (8,6%)	16 (8,6%)	10 (5,3%)	30 (16,0%)
Ogółem		376 (100%)	364 (96,8%)	239 (63,6%)	145 (38,6%)	31 (8,2%)	23 (6,1%)	19 (5,1%)	125 (33,2%)

Spośród pacjentów z grupy CHT, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie (n=145), 105 (72%) otrzymała inhibitor AKL jako pierwsze leczenie po zakończeniu chemioterapii, w tym 80 pacjentów, którzy otrzymali certynib w ramach cross-over w trakcie badania (faza wydłużona).

**Wyniki**
**Analiza skuteczności**

	CER, N = 189	CHT, N = 187	HR (95% CI)
PFS w ocenie BIRC, populacja ITT, mediana, (95% CI), [mies.]	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)	HR = 0,55 (0,42; 0,73), p < 0,00001
PFS w ocenie badacza, populacja ITT, mediana, (95% CI), [mies.]	16,8 (13,5; 25,2)	7,2 (5,8; 9,7)	HR = 0,49 (0,37; 0,64), p < 0,00001
PFS u pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu w ocenie BIRC, N = 121, mediana, (95% CI), [mies.]	10,7 (8,1; 16,4)	6,7 (4,1; 10,6)	HR = 0,70 (0,44; 1,12); NS
PFS u pacjentów bez wyjściowych przerzutów do mózgu w ocenie BIRC, N = 126, mediana, (95% CI), [mies.]	26,3 (15,4; 27,7)	8,3 (6,0; 13,7)	HR = 0,48 (0,33; 0,69); IS
PFS u pacjentów bez wyjściowych przerzutów do mózgu w ocenie badacza, mediana, (95% CI), [mies.]	25,2 (13,9; NO)	8,3 (5,8; 11,1)	HR = 0,44 (0,31; 0,63); IS

**Lorviqua® (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

**ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)**

PFS u pacjentów z wyjściowymi przerzutami do mózgu w ocenie badacza, mediana, (95% CI), [mies.]	13,5 (9,0; 16,7)	6,7 (4,2; 10,6)	HR = 0,58 (0,36; 0,92); IS
Przeżycie całkowite (OS), mediana, (95% CI), [mies.]	NO (29,3; NO)	26,2 (22,8; NO)	HR = 0,73 (0,50; 1,08), p = 0,056
24-miesięczne OS, % (95% CI)	70,6% (62,2; 77,5)	58,2% (47,6; 67,5)	
Czas do uzyskania odpowiedzi w ocenie BIRC, mediana (IQR), [tyg.]	6,1 (5,9; 6,7) n = 137	13,4 (11,1; 29,7) n = 50	
Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej, mediana, (95% CI) [mies.]	16,6 (8,1; NO)	NO (NO; NO)	
Czas do pogorszenia złożonej punktacji LCSS, mediana (95% CI) [mies.]	NO (20,9; NO)	18,4 (13,9; NO)	HR = 0,61 (0,41; 0,90) p = 0,0055

**Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji**

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), n (%) (95% CI)	137 72,5% (65,5; 78,7)	50 26,7% (20,5; 33,7)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	1 (0,5%)	0
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	136 (72,0%)	50 (26,7%)
Choroba stabilna (StD), n (%)	23 (12,2%)	88 (47,1%)
Progresja choroby (PD), n (%)	19 (10,1%)	26 (13,9%)
Nieokreślone, n (%)	10 (5,3%)	23 (12,3%)
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie) [tyg.]	6,14 (5,1 – 61,7)	13,36 (5,1 – 90,1)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) (95% CI) [mies.]	23,9 (16,6; NO)	11,1 (7,8; 16,4)
21-miesięczny PFS, % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	NO (NO; NO)

**Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza**

Ogólny odsetek odpowiedzi (z ang. <i>overall response rate</i> ), n (%) (95% CI)	139 73,5% (66,7; 79,7)	60 32,1% (25,5; 39,3)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	5 (2,6%)	0
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	134 (70,9%)	60 (32,1)
Choroba stabilna (StD), n (%)	30 (15,9%)	82 (43,9%)
Progresja choroby (PD), n (%)	11 (5,8%)	21 (11,2%)
Nieokreślone, n (%)	9 (4,8%)	24 (12,8%)
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie) (95% CI) [tyg.]	6,29 (5,1 – 71,9)	12,64 (4,7 – 84,0)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) (95% CI) [mies.]	23,3 (17,6; NO)	8,0 (5,8; 13,4)
21-miesięczny PFS, % (95% CI)	53,9 (42,9; 63,6)	13,8 (1,6; 39,1)



## ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)

## Średnia zmiana wyniku skali EQ-5D-5L

	Różnica w leczeniu ce- rytynib vs chemiote- rapia (95% CI)	Wartość p
Skala EQ-5D-5L	0,04 (0,02; 0,07)	p = 0,0006
Wizualna skala analogowa EQ-5D-5L	2,3 (-0,03; 4,59)	p = 0,053

	<u>Wszyscy pacjenci</u>		<u>Pacjenci bez wcześniejszej radiote- rapii</u>	
	CER	CHT	CER	CHT
<b>Odpowiedź wewnątrzczaszkowa u wszystkich pacjentów z przerzutami do mózgu na początku badania i ≥1 oceną w trakcie badania w ocenie BIRC</b>				
Liczba pacjentów	54	52	32	31
Odcsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych, %	46,3% (32,6; 60,4)	21,2% (11,1; 34,7)	46,9% (29,1; 65,3)	29,0% (14,2; 48,0)
Odpowiedź całkowita (CR)	11 (20,4%)	7 (13,5%)	8 (25,0%)	6 (19,4%)
Odpowiedź częściowa (PR)	14 (25,9%)	4 (7,7%)	7 (21,9%)	3 (9,7%)
Choroba stabilna (StD)	23 (42,6%)	37 (71,1%)	14 (43,8%)	21 (67,7%)
PD	3 (5,6%)	3 (5,8%)	3 (9,4%)	0
Nieznana	3 (5,6%)	1 (1,9%)	0	1 (3,2%)
Wskaźnik wewnątrzczaszkowych korzyści klinicznych przy ≥12 tygodni, %	43 79,6% (66,5; 89,4)	39 75,0% (61,1; 86,0)		
Wskaźnik wewnątrzczaszkowych korzyści klinicznych przy ≥24 tygodni, %	38 70,4% (56,4; 82,0)	29 55,8% (41,3; 69,5)		

<b>Odpowiedź wewnątrzczaszkowa u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania i ≥1 oceną w trakcie badania</b>				
	CER	CHT	CER	CHT
Liczba pacjentów	22	22	13	18
Odcsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych, %	72,7% (49,8; 89,3)	27,3% (10,7; 50,2)	69,2% (38,6; 90,9)	27,8% (9,7; 53,5)
Odpowiedź całkowita (CR)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (15,4%)	2 (11,1%)
Odpowiedź częściowa (PR)	14 (63,6%)	4 (18,2%)	7 (53,8%)	3 (16,7%)
Choroba stabilna (StD)	3 (13,6%)	14 (63,6%)	3 (23,1%)	12 (66,7%)
Progresja choroby (PD)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (7,7%)	0
Nieznane	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0	1 (5,6%)



**ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)**

Wskaźnik wewnątrzczaszkowych korzyści klinicznych przy $\geq 12$ tygodni, %	19 86,4% (65,1; 97,1)	15 68,2% (45,1; 86,1)
Wskaźnik wewnątrzczaszkowych korzyści klinicznych przy $\geq 24$ tygodni, %	19 86,4% (65,1; 97,1)	11 50,0% (28,2; 71,8)

**Analiza bezpieczeństwa**

AEs	CER, N = 189		CTH, N = 175	
	Ogółem	3-4 st.	Ogółem	3-4 st.
Jakiegokolwiek AEs	189 (100%)	148 (78%)	170 (97%)	108 (62%)
Biegunka	160 (85%)	10 (5%)	19 (11%)	2 (1%)
Nudności	130 (69%)	5 (3%)	97 (55%)	9 (5%)
Wymioty	125 (66%)	10 (5%)	63 (36%)	10 (6%)
Wzrost aktywności ALT	114 (60%)	58 (31%)	38 (22%)	5 (3%)
Wzrost aktywności AST	100 (53%)	32 (17%)	34 (19%)	3 (2%)
Wzrost aktywności GGT	70 (37%)	54 (29%)	18 (10%)	3 (2%)
Zmniejszenie apetytu	64 (34%)	2 (1%)	55 (31%)	2 (1%)
Wzrost aktywności ALP	55 (29%)	14 (7%)	8 (5%)	1 (1%)
Zmęczenie	55 (29%)	8 (4%)	52 (30%)	5 (3%)
Ból brzucha	47 (25%)	4 (2%)	13 (7%)	0
Kaszel	46 (24%)	0	28 (16%)	0
Zmniejszenie masy ciała	45 (24%)	7 (4%)	26 (15%)	1 (1%)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	42 (22%)	4 (2%)	17 (10%)	0
Ból w górnej części brzucha	39 (21%)	3 (2%)	10 (6%)	0
Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	38 (20%)	2 (1%)	17 (10%)	1 (1%)
Ból pleców	36 (19%)	3 (2%)	32 (18%)	4 (2%)
Zaparcia	36 (19%)	0	38 (22%)	0
Gorączka	34 (18%)	0	24 (14%)	2 (1%)
Astenia	33 (17%)	5 (3%)	36 (21%)	6 (3%)
Ból głowy	31 (16%)	0	21 (12%)	2 (1%)
Duszności	29 (15%)	4 (2%)	35 (20%)	11 (6%)
Niedokrwistość	28 (15%)	4 (2%)	62 (35%)	13 (7%)
Neutropenia	9 (5%)	1 (1%)	38 (22%)	19 (11%)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	7 (4%)	0	31 (18%)	7 (4%)

## ASCEND-4 (NCT01828099, publikacja: Soria 2017)

## Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą technologii IRT (z ang. *Interactive Response Technology*) i interaktywnego systemu internetowego IWR (z ang. *Interactive Web-Based Response*); stratyfikacja względem: stopnia sprawności WHO (0 vs 1-2), wcześniejszej chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej (tak vs nie) i obecności przerzutów do mózgu według oceny badacza (tak vs nie)
- Zaślepienie: brak. badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, jednak większość personelu pozostała zaślepiona do czasu analizy (*interim*) wstępnej, dodatkowo większość punktów końcowych była oceniana przez niezależną zaślepioną komisję centralną [BIRC], co zmniejszało ryzyko popełnienia błędu systematycznego (oprócz oceny lokalnej wykonywanej przez badacza); wyjątek stanowili niektórzy członkowie zespołu badania klinicznego, którym zezwolono na przeglądanie indywidualnych danych pacjentów dotyczących: danych dotyczących farmakokinetyki, rejestrów podawania badanego leku oraz wcześniej stosowanych i towarzyszących leków

W publikacji Soria 2017 przedstawiono wyniki zaplanowanej analizy wstępnej (*interim*), data odcięcia danych: 20 marzec 2020

## 16.9.8 PROFILE 1014

Tabela 169. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PROFILE 1014.

## PROFILE 1014 (NCT01154140, publikacja: Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018)

## Metodyka

Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	249 (Am. Płn.; Am. Płd.; Europa; Azja; Australia)	Sponsor	Pfizer
Okres obserwacji	<p>Mediana okresu obserwacji dla grupy pacjentów przyjmującej kryzotynib w momencie analizy wstępnej wyniosła 17,4 miesiąca i 16,7 miesiąca w grupie pacjentów, którym podawano chemioterapię (data odcięcia 30.11.2013).</p> <p>Mediana okresu obserwacji dla końcowej analizy przeżycia wyniosła 45,7 miesięcy (95% CI: 42,7; 48,8) w grupie kryzotynibu i 45,5 miesięcy (95% CI: 43,4; 49,1) w grupie chemioterapii (data odcięcia 30.11.2016).</p>		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że wystąpienie 229 zdarzeń progresji choroby lub zgonów pozwoli na wykrycie 50% poprawy w przeżyciu wolnym od progresji pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kryzotynib, a grupą pacjentów, którym podano chemioterapię, z mocą 85% i jednostronnym poziomem istotności alfa 0,025.</p> <p>Zaplanowano wykonanie dwóch analiz okresowych (<i>interim</i>) i analizę końcową. Pierwsza analizę okresową zaplanowano po wystąpieniu 85 (35%) zdarzeń PFS w ocenie BIRC – celem umożliwienia wczesnego zakończenia badania w przypadku braku wystarczającej skuteczności i oceny bezpieczeństwa [wartość graniczna HR = 0,9989]. Druga analizę okresową zaplanowano po wystąpieniu 182 (75%) zdarzeń PFS w ocenie BIRC – celem oceny bezpieczeństwa, umożliwienia wczesnego przerwania badania w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub zakończenie randomizowanej części badania w przypadku znaczącej różnicy w skuteczności na korzyść kryzotynibu [wartość graniczna <math>p \leq 0,0096</math>].</p> <p>Przewidywana liczba zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) została osiągnięta w listopadzie 2013.</p>		

PROFILE 1014 (NCT01154140, publikacja: *Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018*)Analiza  
statystyczna

Hipoteza wyższości (*superiority*) kryzotyribu nad chemioterapią w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Punkty typu czas do zdarzenia oceniano przy użyciu metody Kaplan-Meier. PFS i OS porównywano między grupami dwustronnym testem log-rank z uwzględnieniem czynników stratyfikacji, a model regresji Coxa wykorzystano do obliczenia HR. Celem oceny wpływu zmiany interwencji między grupami (*cross-over*) na przeżycie całkowite, wykonywano analizę OS za pomocą modelu RPSFT. Wszystkie analizy w grupie chemioterapii, z wyjątkiem analizy przeżycia całkowitego, obejmowały wyłącznie dane zebrane przed zmianą interwencji na kryzotyrib. Porównania częstości odpowiedzi na leczenie między grupami wykonano dwustronnym testem Cochran–Mantel–Haenszel.

Analiza skuteczności w populacji ITT, czyli chorych poddanych randomizacji.

Analiza bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  przydzielonej terapii (zmodyfikowana populacja ITT, populacja AT, z ang. *As-Treated*). Wyniki analizy bezpieczeństwa nie zostały skorygowane ze względu na krótszy czas trwania leczenia w grupie otrzymującej chemioterapię.

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena IRR – def. jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST w ocenie IRR lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

**Drugorzędowe punkty końcowe:**Punkty  
końcowe

- Przeżycie całkowite (OS)
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
- Czas trwania odpowiedzi (DOR)
- Czas do uzyskania odpowiedzi nowotworu (TTR)
- Wskaźnik kontroli choroby w 12 tygodniu (DCR)
- Czas do progresji (TTP)
- Wewnątrzczaszkowy czas do progresji (IC-TTP)
- Pozaczaszkowy czas do progresji (EC-TTP)
- Ocena bezpieczeństwa
- Jakość życia – punkty oceniane przez pacjentów (PROs) – czas do pogorszenia (TTD) w przypadku bólu w klatce piersiowej, duszności lub kaszlu, zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30, zmiana wyniku skali EQ-5D, częstość hospitalizacji

**Interwencja i komparatory**

- Kryzotyrib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobowo 500 mg)
- Chemioterapia dożylna: cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> lub karboplatyna AUC 5-6 ml/min + pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w cyklach co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli
- Modyfikacja dawkowania kryzotyribu związana z wystąpieniem toksyczności: dopuszczalne jest zmniejszenie dawki w trakcie leczenia o 1 stopień lub w razie konieczności o 2 stopnie (zmniejszenie o 1 stopień: dawka wynosi 200 mg BID; zmniejszenie o 2 stopnie: dawka wynosi 150 mg BID). Kolejne redukcje dawek z powodu toksyczności związanej z leczeniem powinny zostać omówione ze sponsorem.
- Modyfikacja dawkowania chemioterapii związana z wystąpieniem toksyczności: dawki pemetreksedu, cisplatyny lub karboplatyny mogą być zmniejszane w razie konieczności do 75% lub 50% dawki wyjściowej; po ustąpieniu objawów toksyczności dawka nie może być ponownie zwiększona
- Wybór chemioterapii cisplatyną lub karboplatyną zależy od decyzji badacza
- Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby zdef. wg RECIST, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody. Kontynuacja leczenia kryzotyribem po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów z grupy kryzotyribu, jeśli w ocenie badacza pacjent odniósł korzyści kliniczne.
- W grupie chemioterapii, po wystąpieniu progresji choroby wg oceny BIRC dopuszczano zmianę terapii na kryzotyrib (*cross-over*), jeśli spełnione zostały kryteria bezpieczeństwa
- Leczenie przeciwnowotworowe środkami innymi niż kryzotyrib, pemetreksed, cisplatyna lub karboplatyna jest niedozwolone. Dozwolone są leki przeznaczone wyłącznie do leczenia podtrzymującego (tj. leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe,

**PROFILE 1014 (NCT01154140, publikacja: Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018)**

octan megestrolu). Pacjenci przydzieleni do schematu dawkowania zawierającego pemetreksed, musieli odstawić niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) o długim okresie półtrwania  $\geq 5$  dni przed pierwszą dawką badanego leku.

- Leki zabronione do stosowania razem z kryzotynibem: leki oraz substancje (owoce, soki, zioła) będące silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A
- Leki zabronione do stosowania razem z chemioterapią: NLPZ w przypadku otrzymywania schematu zawierającego pemetreksed; dla karboplatyny i cisplatyny brak szczególnych ograniczeń dotyczących jednoczesnego stosowania leków towarzyszących
- Leki dozwolone: należy rozważyć premedykację lekami przeciwwymiotnymi w celu ograniczenia związanych z leczeniem nudności i wymiotów, a także profilaktykę biegunki wywołanej leczeniem; hematopoetyczne czynniki wzrostu (zależne od decyzji lekarza prowadzącego); NLPZ (z wyj. wymienionych wyżej dla pemetreksedu) lub leki przeciwbólowe; w razie konieczności przetoczenie krwi dozwolone, hormonalna terapia zastępcza; terapia bisfosfonianami w przypadku przerzutowej choroby kości; niskie dawki paracetamolu ( $< 2$  g/dobę); radioterapia miejscowa w razie konieczności (w czasie stosowania należy wstrzymać podawanie kryzotynibu; w grupie CHT można radioterapię można zastosować dzień przed lub dzień po dawce chemioterapii)

**Populacja**
**Kryteria włączenia**

- Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym NDRP
- Obecna rearanżacja genu ALK [metoda FISH]
- Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej:
  - wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa w przypadku stadium I-III lub chemioterapia i radioterapia w choroby zaawansowanej miejscowo są dozwolone, jeśli zostały zakończone  $> 12$  miesięcy przed randomizacją
- Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikują się tylko wtedy, gdy są odpowiednio leczeni i stabilni neurologicznie, nie wymagają stosowania kortykosteroidów, np. deksametazonu, przez  $\geq 2$  tygodnie i nie przyjmują leków przeciwwskazanych w kryteriach wykluczenia
- Wszelkie większe zabiegi chirurgiczne muszą być zakończone  $\geq 4$  tygodnie przed rozpoczęciem przyjmowania leku. Wcześniejsza radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej) lub mniejsze operacje i zabiegi muszą być zakończone  $\geq 2$  tygodnie przed rozpoczęciem przyjmowania leku. Radioterapia paliatywna (10 frakcji) musi być zakończona 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia kryzotynibem. Wszelkie ostre objawy toksyczności muszą powrócić do stopnia  $\leq 1$  (z wyjątkiem łysienia)
- Zmiany mierzalne według RECIST
- Wiek  $\geq 18$  lat (w przypadku pacjentów zgłaszających się do badania w Japonii: zgoda przedstawiciela ustawowego jest wymagana w przypadku wszystkich pacjentów w wieku poniżej 20 lat; w przypadku pacjentów zgłaszających się do badania w Indiach górna granica wieku wynosi 65 lat)
- Stopień sprawności ECOG: 0-2
- Prawidłowa czynność wątroby:
  - aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) w surowicy  $\leq 2,5 \times$  GGN lub AST i ALT  $\leq 5 \times$  GGN jeśli nieprawidłowości w czynności wątroby są spowodowane chorobą nowotworową. Pacjenci włączeni do badania we Francji z ALT  $\geq 3$  i  $\leq 5 \times$  GGN nie mogą mieć dowodów zaawansowanego włóknienia wykrytego przez Fibrotest  $> 0,48$
  - stężenie bilirubiny w surowicy krwi  $\leq 1,5 \times$  GGN
- Prawidłowa czynność szpiku kostnego:
  - liczba neutrofilów (ANC)  $\geq 1500/\text{mm}^3$
  - liczba płytek krwi  $\geq 100000/\text{mm}^3$
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl
- Prawidłowa czynność nerek:
  - klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min
- Pisemna zgoda na udział w badaniu

PROFILE 1014 (NCT01154140, publikacja: *Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018*)Kryteria  
wykluczenia

- Gotowość i zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planów leczenia, testów laboratoryjnych i innych procedur badawczych
- Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji przez cały czas trwania badania oraz przez 90 dni po podaniu ostatniej dawki przypisanego leczenia. Pacjenci płci męskiej randomizowani do ramienia B muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez okres 180 dni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii. Pacjentka jest w wieku rozrodczym, jeśli w opinii badacza jest biologicznie zdolna do posiadania dzieci i jest aktywna seksualnie
- Aktualne leczenie w ramach innego badania klinicznego. Pacjenci, którzy są członkami personelu ośrodka badawczego lub krewnymi członków personelu ośrodka, lub pacjenci, którzy są pracownikami firmy Pfizer bezpośrednio zaangażowanymi w prowadzenie badania
- Wcześniejsza terapia celowana na gen ALK
- Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub choroba opon mózgowo-rdzeniowych
- Ucisk rdzenia kręgowego, o ile nie jest leczony z uzyskaniem przez pacjenta dobrej kontroli bólu i stabilnej lub odzyskanej funkcji neurologicznej
- W ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania: zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego lub udar naczyniowy mózgu, w tym przemijający napad niedokrwieny. Dopuszczalne jest odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe
- Trwająca zastoinowa niewydolność serca
- Trwające zaburzenia rytmu serca stopnia  $\geq 2$  wg NCI CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków dowolnego stopnia lub odczyt EKG z odstępem QTc  $> 470$  ms. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, i należy unikać ich stosowania
- Neuropatia obwodowa w stopniu  $\geq 1$
- Rozległe rozsiane/obustronne lub znane występowanie zwłóknienia śródmiąższowego stopnia 3 lub 4 lub śródmiąższowej choroby płuc w wywiadzie, w tym zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików i zwłóknienie płuc, ale nie historia wcześniejszego popromiennego zapalenia płuc
- Wcześniejsze leczenie kryzotynibem
- Cięża lub karmienie piersią
- Stosowanie leków lub pokarmów, które są znanymi silnymi inhibitorami CYP3A4 w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki kryzotynibu, w tym między innymi amprenawiru, atazanawiru, klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny, troleandomycyny, worykonazolu oraz grejpfrutów lub soku grejpfrutowego. Można zezwolić na miejscowe stosowanie tych leków, takich jak 2% krem z ketokonazolem
- Stosowanie leków, które są znanymi silnymi induktorami CYP3A4 w ciągu 12 dni przed pierwszą dawką kryzotynibu, w tym karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyny, ryfampicyna i dziurawca zwyczajnego
- Jednoczesne stosowanie leków będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym m.in. dihydroergotaminy, ergotaminy, pimozydu, astemizolu, cyzaprydu i terfenadyny
- Wcześniejszy nowotwór złośliwy (inny niż obecny NDRP): pacjenci nie będą kwalifikowani, jeśli mają dowody na aktywny nowotwór złośliwy (inny niż nieczerniakowy rak skóry lub rak szyjki macicy *in situ*, lub zlokalizowany i uznany za wyleczony rak prostaty) w ciągu ostatnich 3 lat
- Zakażenie HIV
- Inne poważne ostre lub przewlekłe stany medyczne (w tym ciężkie stany żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka lub choroba wrzodowa) lub psychiatryczne, lub niewydolność nerek wymagająca hemodializy, lub nieprawidłowości laboratoryjne, które w opinii badacza i/lub sponsora stwarzałyby nadmierne ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub podawaniem leku i które z tego powodu czyniłyby pacjenta nieodpowiednim do udziału w tym badaniu

PROFILE 1014 (NCT01154140, publikacja: *Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018*)

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn	Status ECOG, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu, n (%)
KRY, N = 172	52 (22-76)	68 (40%)	0 lub 1: 161 (94%) 2: 10 (6%)	IIIB: 4 (2%) IV: 168 (98%)	45 (26%)
CHT, N = 171	54 (19-78)	63 (37%)	0 lub 1: 163 (95%) 2: 8 (5%)	IIIB: 3 (2%) IV: 168 (98%)	47 (27%)

Wyjściowe różnice między grupami Brak wyjściowych różnic istotnych statystycznie dotyczących charakterystyki klinicznej i demograficznej.

Przeptyw chorych	Skrining	Randomizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie leczenia (odcięcie danych 30.11.2016)
				Ogółem	PD	AEs	Wycofanie zgody	Zgon	
KRY		172 (100%)	171 (99,4%)	171 (99,4%)	70 (40,7%)	12 (7,0%)	12 (7,0%)	9 (5,2%)	0
CHT	2596	171 (100%)	169 (98,8%)	169 (98,8%)	23 (13,5%)	16 (9,4%)	3 (1,8%)	4 (2,3%)	109 (63,7%)
Ogółem		343 (100%)	340 (99,1%)	340 (99,1%)	93 (27,1%)	28 (8,2%)	15 (4,4%)	13 (3,8%)	109 (31,8%)

128 z grupy z CHE zmieniło interwencję (*cross-over*) na kryzotyrib

## Wyniki

**Analiza skuteczności**, dane z publikacji *Solomon 2014* (chyba że zaznaczono inaczej)

	KRY, N = 172	CHT, N = 171	Ocena istotności (95% CI)
PFS, ocena BIRC, mediana, (95% CI), [mies.] (ITT)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 (6,8; 8,2)	HR = 0,45 (0,35; 0,60), p < 0,001
18-mies. PFS, % (95% CI)	31% (23; 39)	5% (2; 10)	
Przeżycie całkowite (OS), analiza wstępna, mediana (95% CI), [mies.] (ITT)	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	HR = 0,82 (0,54; 1,26), p = 0,36 (bez dopasowania na <i>cross-over</i> )
OS, analiza wstępna, z dopasowaniem na <i>cross-over</i> , model RPSFT			HR = 0,60 (0,27; 1,42); NS [Test Wilcoxon] HR = 0,67 (0,28; 1,48); NS [Test log-rank]
1-roczone OS, % (95% CI) ( <i>Solomon 2018</i> )	83,5% (77,0; 88,3)	78,4% (71,3; 83,9)	
18-mies. OS, % (95% CI) ( <i>Solomon 2018</i> )	71,5% (64,0; 77,7)	66,6% (58,8; 73,2)	
Przeżycie całkowite (OS), analiza końcowa, mediana (95% CI), [mies.] ( <i>Solomon 2018</i> ) (ITT)	NO (45,8; NO)	47,5 (32,2; NO)	HR = 0,760 (0,548; 1,053), p = 0,0978
Przeżycie całkowite (OS) analiza końcowa, mediana, (95% CI), [mies.] ( <i>Solomon 2018</i> ) (z uwzgl. dopasowania na <i>cross-over</i> )	59,8 (46,6; NO)	19,2 (13,6; NO)	HR = 0,346 (0,081; 0,718); IS (z uwzgl. Dopasowania na <i>cross-over</i> )
4-letnie OS, % (95% CI) ( <i>Solomon 2018</i> )	56,6% (48,3; 64,1)	49,1% (40,5; 57,1)	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

PROFILE 1014 (NCT01154140, publikacja: *Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018*)

OS, podgr. chorych bez przerzutów do mózgu (wyjściowo), mediana (95% CI) [mies.] ( <i>Solomon 2018</i> )	NO (56,8; NO) N=127	43,7 (28,4; NO) N=124	HR = 0,672 (0,457; 0,987); p = 0,0413
OS, podgr. chorych z przerzutami do mózgu (wyjściowo), mediana (95% CI) [mies.] ( <i>Solomon 2018</i> )	23,5 (15,7; NO) N=45	49,5 (18,5; NO) N=47	HR = 1,285 (0,716; 2,306); p = 0,3991
Zmiany wewnątrzczaszkowe (nowe zmiany lub progresja obecnych wcześniej), n (%)	25 (15%)	26 (15%)	
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	3 (2%)	2 (1%)	
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	125 (73%)	75 (44%)	
Choroba stabilna (StD), n (%)	29 (17%)	63 (37%)	
PD, n (%)	8 (5%)	21 (12%)	
Nieznana, n (%)	7 (4%)	10 (6%)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie ORR, % (95% CI)	74% (67; 81)	45% (37; 53)	p < 0,001
Czas do uzyskania odpowiedzi nowotworu (TTR), mediana (zakres), [mies.]	1,4 (0,6-9,5)	2,8 (1,2-8,5)	
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana (95% CI), [mies.]	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)	
Czas do pogorszenia wyniku w złożonym punkcie końcowym objawów raka płuc ( <i>Composite Lung Cancer Symptom Endpoint</i> ), (95% CI) [pkt.]			HR = 0,62 (0,47; 0,80); p = 0,002
<b>Pacjenci z obecnymi przerzutami do mózgu poddanyymi leczeniu (dane z publikacji <i>Solomon 2016</i>)</b>			
	KRY, n = 39	CHT, n = 40	Ocena istotności (95% CI)
Obiektywna odpowiedź na leczenie ORR, % (95% CI)	77% (61; 89)	28% (15; 44)	p < 0,001
Wewnątrzczaszkowy wskaźnik kontroli choroby w 12 tygodniu (IC-DCR), % (95% CI)	85% (70; 94)	45% (29; 62)	p < 0,001
Wewnątrzczaszkowy wskaźnik kontroli choroby w 24 tygodniu (IC-DCR), % (95% CI)	56% (40; 72)	25% (13; 41)	p = 0,006
Mediana PFS, [mies.]	9,0 (6,8; 15,0)	4,0 (1,5; 6,8)	HR = 0,40 (0,23; 0,69) p < 0,001
Mediana wewnątrzczaszkowego czasu do progresji (IC-TTP), [mies.]	15,7 (10,0; NO)	12,5 (6,9; 17,8)	HR = 0,45 (0,19; 1,07) p = 0,063
Prawdopodobieństwo przeżycia w 12 miesiącu, %	81% (62; 91)	64 (46; 78)	
Prawdopodobieństwo przeżycia w 18 miesiącu, %	60% (37; 77)	64 (46; 78)	
Wewnątrzczaszkowy czas do progresji nowotworu, n (%)	9 (23%)	12 (30%)	
<b>Pacjenci bez przerzutów do mózgu (dane z publikacji <i>Solomon 2016</i>)</b>			
	KRY, n = 132	CHT, n = 131	Ocena istotności (95% CI)
Obiektywna odpowiedź na leczenie ORR, % (95% CI)	74% (66; 82)	50% (42; 59)	p < 0,001

PROFILE 1014 (NCT01154140, publikacja: *Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018*)

Wewnętrzny wskaźnik kontroli choroby w 12 tygodniu (IC-DCR), % (95% CI)	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	
Wewnętrzny wskaźnik kontroli choroby w 24 tygodniu (IC-DCR), % (95% CI)	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	
Mediana PFS, [mies.]	11,1 (8,3; 14,0)	7,2 (6,9; 8,3)	p < 0,001
Mediana wewnętrzny czas do progresji (IC-TTP), [mies.]	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)	p = 0,323
Prawdopodobieństwo przeżycia w 12 miesiącu, %	84% (76; 89)	83% (75; 89)	
Prawdopodobieństwo przeżycia w 18 miesiącu, %	70% (60; 78)	68% (58; 77)	
Wewnętrzny czas do progresji nowotworu, n (%)	16 (12%)	14 (11%)	

**Analiza bezpieczeństwa**, dane z publikacji *Solomon 2018*, data odcięcia danych: 30 listopad 2016

AEs	KRY, N = 171		CTH, N = 169	
	Ogółem	3-4 st.	Ogółem	3-4 st.
Jakiegokolwiek AEs	170 (99,4%)	86 (50,3%)	168 (99,4%)	90 (53,3%)
Zaburzenia wzroku	125 (73,1%)	1 (0,6%)	15 (8,9%)	0 (0,0%)
Biegunka	112 (65,5%)	5 (2,9%)	23 (13,6%)	1 (0,6%)
Nudności	101 (59,1%)	3 (1,8%)	98 (58,0%)	3 (1,8%)
Obrzęk	90 (52,6%)	2 (1,2%)	20 (11,8%)	1 (0,6%)
Wymioty	87 (50,9%)	4 (2,3%)	60 (35,5%)	5 (3,0%)
Zaparcia	78 (45,6%)	3 (1,8%)	52 (30,8%)	0 (0,0%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	68 (39,8%)	0 (0,0%)	21 (12,4%)	1 (0,6%)
Podwyższony poziom aminotransferaz	67 (39,2%)	24 (14,0%)	22 (13,0%)	4 (2,4%)
Zmniejszony apetyt	60 (35,1%)	4 (2,3%)	58 (34,3%)	2 (1,2%)
Zmęczenie	54 (31,6%)	5 (2,9%)	66 (39,1%)	4 (2,4%)
Kaszel	51 (29,8%)	0 (0,0%)	35 (20,7%)	0 (0,0%)
Neuropatia	50 (29,2%)	2 (1,2%)	39 (23,1%)	0 (0,0%)
Ból brzucha	49 (28,7%)	0 (0,0%)	20 (11,8%)	0 (0,0%)
Ból głowy	48 (28,1%)	2 (1,2%)	25 (14,8%)	0 (0,0%)
Zaburzenia smaku	45 (26,3%)	0 (0,0%)	9 (5,3%)	0 (0,0%)
Zawroty głowy	44 (25,7%)	0 (0,0%)	17 (10,1%)	2 (1,2%)
Ból w kończynach	44 (25,7%)	0 (0,0%)	14 (8,3%)	0 (0,0%)
Neutropenia	42 (24,6%)	25 (14,6%)	51 (30,2%)	26 (15,4%)
Gorączka	40 (23,4%)	0 (0,0%)	18 (10,7%)	1 (0,6%)
Duszność	39 (22,8%)	6 (3,5%)	26 (15,4%)	4 (2,4%)
Ból pleców	35 (20,5%)	0 (0,0%)	20 (11,8%)	0 (0,0%)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu



PROFILE 1014 (NCT01154140, publikacja: *Solomon 2014, Solomon 2016, Solomon 2018*)

Bradykardia	33 (19,3%)	3 (1,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Ból w klatce piersiowej	31 (18,1%)	0 (0,0%)	24 (14,2%)	1 (0,6%)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	30 (17,5%)	1 (0,6%)	35 (20,7%)	2 (1,2%)
Astenia	29 (17,0%)	1 (0,6%)	40 (23,7%)	2 (1,2%)
Dyspepsja	27 (15,8%)	0 (0,0%)	5 (3,0%)	0 (0,0%)
Niedokrwistość	19 (11,1%)	1 (0,6%)	55 (32,5%)	16 (9,5%)
Leukopenia	17 (9,9%)	6 (3,5%)	26 (15,4%)	9 (5,3%)
Małopłytkowość (trombocytopenia)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	31 (18,3%)	11 (6,5%)

## Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1; stratyfikacja względem: stopnia sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2), grupy etnicznej (azjatycka vs inna) i obecności przerzutów do mózgu (tak vs nie)
- W okresie od stycznia 2011 r. do lipca 2013 r. przeprowadzono randomizację do grup 343 pacjentów. Trzech pacjentów poddano randomizacji, ale nie otrzymali oni leczenia w ramach badania (populacja ITT)
- Zaślepienie: brak; badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji
- W publikacji *Solomon 2014* przedstawiono wyniki zaplanowanej analizy wstępnej (*interim*), data odcięcia danych: 30 listopada 2013
- W publikacji *Solomon 2016* przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności wewnątrzczaszkowej
- W publikacji *Solomon 2018* przedstawiono najnowsze dane dotyczące przepływu chorych, przeżycia całkowitego oraz analizy bezpieczeństwa, wyniki podane w tabelach. Data odcięcia danych: 30 listopad 2016

## 16.9.9 PROFILE 1029

Tabela 170. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PROFILE 1029.PROFILE 1029 (NCT01639001, publikacja: *Wu 2018*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	35 ośrodków w Chinach, Hong Kongu, Malezji i Tajlandii	Sponsor	Pfizer
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji dla OS w grupie KRY wyniosła 22,5 miesiąca (95% CI: 20,5; 23,3) i 21,6 miesiąca (95% CI: 20,7; 23,0) w grupie CHT		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że wielkość próby 181 pacjentów (160 zdarzeń PFS) umożliwi z mocą 80% i jednostronnym poziomem istotności alfa 0,025 wykrycie poprawy mediany PFS z 6,4 miesiąca do 10 miesięcy. Aby uwzględnić potencjalne rozbieżności między badaczami a niezależną komisją, zaplanowano, że do badania zostanie włączonych 200 pacjentów.		
Analiza statystyczna	Hipoteza wyższości ( <i>superiority</i> ) kryzotynibu nad chemioterapią w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji. Punkty typu czas do wystąpienia zdarzenia oceniano przy użyciu metody Kaplan-Meier.		

## PROFILE 1029 (NCT01639001, publikacja: Wu 2018)

PFS i OS porównywano między grupami jednostronnym testem log-rank z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (status sprawności ECOG: 0-1 vs 2) i kowariaty (przerzuty do mózgu: obecne vs brak oraz grupa etniczna: Chińczycy Han vs inna), a model regresji Coxa wykorzystano do obliczenia HR. TTP porównywano między grupami za pomocą jednostronnego niestratyfikowanego testu log-rank (w populacji ITT i w podgrupach wyróżnionych na podstawie przerzutów do mózgu). Porównanie częstości ORR i DCR wykonywano za pomocą dwustronnego testu chi kwadrat Pearsona.

Analiza skuteczności w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT).

**Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena IRR (z ang. *independent radiology review*) – def. jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST w ocenie IRR lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Przeżycie całkowite (OS)
- Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
- Czas trwania odpowiedzi (DOR)
- Czas do pogorszenia się stanu zdrowia (TTD)
- Czas do progresji (TTP)
- Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)
- Wewnątrzczaszkowy czas do progresji (IC-TTP)
- Jakość życia – punkty oceniane przez pacjenta, PROs (z ang. *Patient-Reported Outcomes*)
- Bezpieczeństwo

Punkty  
końcowe

**Interwencja i komparatory**

- Kryzotynib (KRY) doustnie w dawce 250 mg 2 × dziennie (BID) (dawka dobowo 500 mg)
- Chemioterapia dożylna, cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> lub karboplatyna AUC 5-6 ml/min i pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w cyklach co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli
- W grupie chemioterapii, po wystąpieniu progresji choroby wg oceny BIRC dopuszczano zmianę terapii na kryzotynib (*cross-over*), jeśli spełnione zostały kryteria bezpieczeństwa
- Wybór chemioterapii cisplatyną lub karboplatyną zależny od decyzji badacza
- Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby zdef. wg RECIST, wystąpienia niedopuszczalnej toksycznej, zgonu lub wycofania zgody. Kontynuacja leczenia kryzotynibem po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów z grupy kryzotynibu, jeśli w ocenie badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne.

**Populacja**

- Chorzy z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym NDRP z obecną rearanżacją genu ALK [metoda FISH]
- Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej
- Kobiety lub mężczyźni w wieku od 18 do 70 lat
- Choroba mierzalna wg RECIST
- Status sprawności ECOG: 0-2
- Prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego
- Pacjenci z przerzutami do mózgu kwalifikują się tylko wtedy, gdy są odpowiednio leczeni i stabilni neurologicznie przez ≥2 tygodnie przed włączeniem do badania
- Pisemna zgoda na udział w badaniu
- Gotowość i zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planów leczenia, testów laboratoryjnych i innych procedur badawczych

Kryteria  
włączenia (dane z  
*clinicaltrials.gov*)

Kryteria  
wykluczenia

- Aktualne leczenie w ramach innego badania klinicznego

## PROFILE 1029 (NCT01639001, publikacja: Wu 2018)

(dane z *clinicaltrials.gov*)

- Wcześniejsza terapia celowana na ALK
- W ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia jakiegokolwiek z poniższych:
  - zawał mięśnia sercowego
  - ciężka/niestabilna dławica piersiowa
  - zabieg pomostowania aortalno-wierćowego lub obwodowego
  - zastoinowa niewydolność serca
  - incydent naczyniowo-mózgowy, w tym przemijający napad niedokrwienny. Dozwolone jest odpowiednie leczenie lekami przeciwzakrzepowymi
- Trwające zaburzenia rytmu serca w stopniu NCI CTCAE  $\geq 2$ , niekontrolowane migotanie przedsionków dowolnego stopnia lub odstęp QTc > 470 ms
- Cięża lub karmienie piersią
- Stosowanie leków lub żywności, które są znanymi silnymi induktorami/inhibitorami CYP3A. Jednoczesne stosowanie leków będących substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym
- Znane zakażenie wirusem HIV
- Rozległe rozsiane/obustronne zwłóknienie śródmiąższowe płuc stopnia 3 lub 4 lub śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, w tym zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzeli i zwłóknienie płuc, z wykluczeniem wcześniejszego popromiennego zapalenia płuc w wywiadzie
- Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe stany chorobowe (w tym poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka lub choroba wrzodowa) zaburzenia psychiatryczne, schyłkowa niewydolność nerek wymagająca hemodializy, a także nieprawidłowości laboratoryjne, które w opinii badacza i/lub sponsora stwarzałyby nadmierne ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub podawaniem leku i które z tego powodu czyniłyby pacjenta nieodpowiednim do udziału w tym badaniu

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn	Status ECOG, n (%)	Zaawansowanie choroby, n (%)	Przerzuty do mózgu, n (%)
KRY, N = 104	48 (24–67)	50 (48,1%)	0 lub 1: 100 (96,2%) 2: 4 (3,8%)	Miejscowo zaawansowana: 13 (12,5%) Przerzutowa: 91 (87,5%)	21 (20,2%)
CHT, N = 103	50 (23–69)	43 (41,7%)	0 lub 1: 99 (96,1%) 2: 4 (3,9%)	Miejscowo zaawansowana: 7 (6,8%) Przerzutowa: 96 (93,2%)	32 (31,1%)

Wyjściowe różnice między grupami  
Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych (dane z <i>clinicaltrials.gov</i> )	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia						Ukończenie leczenia (odcięcie danych 30.06.2015)
				Ogółem	PD	AEs	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody	Zgon	
KRY		104 (100,0%)	104 (100,0%)	75 (72,1%)	17 (16,3%)	5 (4,8%)	1 (1,0%)	10 (9,6%)	9 (8,7%)	43 (41,3%)
CHT	bd.	103 (100%)	101 (98,1%)	101 (98,1%)	14 (13,6%)	3 (2,9%)	0 (0,0%)	5 (4,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ogółem		207 (100%)	205 (99,0%)	176 (85,0%)	31 (15,0%)	8 (3,9%)	1 (0,5%)	15 (7,2%)	9 (4,3%)	43 (20,8%)

83 z grupy z CHT zmieniło interwencję (*cross-over*) na kryzotynib

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## PROFILE 1029 (NCT01639001, publikacja: Wu 2018)

## Wyniki

Analiza skuteczności

	KRY, N = 104	CHT, N = 103	Ocena istotności (95% CI)
Liczba zdarzeń PFS, n (%)	77 (74,0%)	89 (86,4%)	
- PD, n (%)	68 (65,4%)	86 (83,5%)	
- Zgon bez progresji choroby, n (%)	9 (8,7%)	3 (2,9%)	
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	11,1 (8,3; 12,6)	6,8 (5,7; 7,0)	HR = 0,402 (0,286; 0,565); p < 0,001
Liczba zdarzeń OS, n (%)	35 (33,7%)	37 (35,9%)	
Mediana OS, (95% CI) [mies.]	28,5 (26,4; NO)	27,7 (23,9; NO)	HR = 0,897 (0,556; 1,445); p = 0,327
12-miesięczne OS, % (95% CI)	79,3% (70,0; 86,0)	79,5% (70,0; 86,2)	
18-miesięczne OS, % (95% CI)	70,8% (60,8; 78,7)	72,9% (62,8; 80,7)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), % (95% CI)	87,5% (79,6; 93,2)	45,6% (35,8; 55,7)	p < 0,001
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)	3 (2,9%)	0	
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	88 (84,6%)	47 (45,6%)	
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) (zakres) [tyg.]	6,3 (5,1-24,9)	12,1 (5,7- 36,1)	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) (95% CI) [mies.]	10,2 (8,2; 13,8)	4,2 (3,8; 4,6)	
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) w 12 tygodniu, % (95% CI)	82,7% (74,0; 89,4)	73,8% (64,2; 82,0)	p = 0,12
Czas do progresji (TTP) w populacji ITT			HR = 0,348 (0,246; 0,493); p < 0,001
Czas do progresji (TTP) pacjentów podgrupie z przerzutami do mózgu			HR = 0,507 (0,258; 0,994); p = 0,023
Czas do progresji (TTP) pacjentów podgrupie bez przerzutów do mózgu			HR = 0,317 (0,210; 0,478); p < 0,001
Mediana wewnątrzczaszkowego czasu do progresji (IC-TTP) (95% CI) [mies.]	NO (20,8; NO)	16,0 (12,6; NO)	
<u>Ocena jakości życia</u>			
	KRY, N = 103	CHT, N = 98	Ocena istotności (95% CI)
Średnia zmiana ogólnego wyniku QLQ-C30	5,1	-2,4	MD = 7,5 (3,79; 11,11); p < 001

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

## PROFILE 1029 (NCT01639001, publikacja: Wu 2018)

Średnia zmiana ogólnego stanu zdrowia (EQ-5D-3L VAS))	3,4	-0,5	MD = 3,9 (0,85; 6,98); p = 012
---	-----	------	--------------------------------

**Analiza bezpieczeństwa**

AEs	KRY, N = 171		CTH, N = 169	
	Ogółem	3-4 st.	Ogółem	3-4 st.
<b>Większa częstość (o <math>\geq</math>5%) w ramieniu z kryzotynibem</b>				
Podwyższona aktywność aminotransferaz	72 (69,2%)	12 (11,5%)	44 (43,6%)	4 (4,0%)
Biegunka	61 (58,7%)	0	9 (8,9%)	0
Zaburzenia widzenia	58 (55,8%)	0	5 (5,0%)	0
Wymioty	55 (52,9%)	0	45 (44,6%)	0
Zakażenie górnych dróg oddechowych	31 (29,8%)	0	14 (13,9%)	0
Obrzęk	29 (27,9%)	1 (1,0%)	7 (6,9%)	0
Ból głowy	25 (24,0%)	1 (1,0%)	9 (8,9%)	0
Zawroty głowy	24 (23,1%)	0	11 (10,9%)	0
Ból brzucha	20 (19,2%)	1 (1,0%)	8 (7,9%)	0
Ból w kończynach	20 (19,2%)	0	6 (5,9%)	0
<b>Większa częstość (o <math>\geq</math> 5%) w ramieniu z chemioterapią</b>				
Leukopenia	43 (41,3%)	3 (2,9%)	70 (69,3%)	10 (9,9%)
Neutropenia	43 (41,3%)	17 (16,3%)	66 (65,3%)	25 (24,8%)
Niedokrwistość	22 (21,2%)	3 (2,9%)	65 (64,4%)	13 (12,9%)
Zmniejszony apetyt	25 (24,0%)	0	32 (31,7%)	1 (1,0%)
Małopłytkowość	7 (6,7%)	2 (1,9%)	32 (31,7%)	10 (9,9%)
Zmęczenie	8 (7,7%)	0	17 (16,8%)	0
Hiponatremia	4 (3,8%)	1 (1,0%)	16 (15,8%)	5 (5,0%)
<b>Podobna częstość w obydwu ramionach badania</b>				
Nudności	53 (51,0%)	0	49 (48,5%)	0
Zaparcia	34 (32,7%)	0	29 (28,7%)	0
Kaszel	28 (26,9%)	1 (1,0%)	27 (26,7%)	0
Ból w klatce piersiowej	24 (23,1%)	0	24 (23,8%)	0
Gorączka	18 (17,3%)	0	16 (15,8%)	0
Obniżony poziom albuminy we krwi	17 (16,3%)	1 (1,0%)	14 (13,9%)	0

**Uwagi**

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1; stratyfikacja względem: stopnia sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2)
- Zaślepienie: brak; badanie otwarte – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji
- Przeprowadzono randomizację do grup 207 pacjentów. Dwóch pacjentów w grupie przyjmującej chemioterapię poddano randomizacji, ale nie otrzymali oni leczenia w ramach badania (populacja ITT)

---

**PROFILE 1029 (NCT01639001, publikacja: Wu 2018)**

- W dodatkowych danych do publikacji Wu 2018 przedstawiono punkty końcowe badania
-

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis metodyki badania CROWN, badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis metodyki badania CROWN, porównanie pośrednie (zestawienie kryteriów selekcji, populacji i interwencji włączonych badań, analiza skuteczności i bezpieczeństwa), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis skuteczności i bezpieczeństwa badania CROWN, opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) włączonych badań
[REDAKCYJA]	opis metodyki badania CROWN, dyskusja, ograniczenia, wnioski
[REDAKCYJA]	porównanie pośrednie (zestawienie metodyki włączonych badań)
[REDAKCYJA]	opis badań do dodatkowej oceny bezpieczeństwa lorlatynibu
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystycznie

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	30
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	31
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	31
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	32
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	39
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie lorlatynibu w leczeniu chorych na NDRP z rearanżacją ALK.....	41
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania CROWN; LOR vs KRY.....	52
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu CROWN.....	54
Tabela 9. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu CROWN.....	55
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu CROWN według narzędzia RoB2.....	56
Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania CROWN.....	58
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania CROWN.....	61
Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu CROWN.....	63
Tabela 14. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniu CROWN.....	65
Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniu CROWN (Shaw 2020).....	66
Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie BIRC; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022, Solomon 2022a).....	69
Tabela 17. 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji choroby; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022).....	70
Tabela 18. Analiza przeżycia wolnego od progresji w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).....	71
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; LOR vs KRY; badanie CROWN (Solomon 2022b).....	74
Tabela 20. Przeżycie całkowite; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).....	74
Tabela 21. Obiektywna odpowiedź na leczenie; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022a).....	75
Tabela 22. Obiektywna odpowiedź wewnątrzczaszkowa; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022a).....	76



Tabela 23. Pozostałe kategorie obiektywnej odpowiedzi; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022a)</i> . .....	77
Tabela 24. Całkowita (CR) odpowiedź wewnątrzczaszkowa; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022a)</i> . .....	78
Tabela 25. Czas do progresji wewnątrzczaszkowej, LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022a)</i> . ..	79
Tabela 26. Czas do progresji wewnątrzczaszkowej, LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022a)</i> . ..	80
Tabela 27. Skumulowana częstość występowania progresji jako pierwszego zdarzenia; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022)</i> . .....	81
Tabela 28. Czas trwania odpowiedzi; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020, Solomon 2022, Solomon 2022a)</i> . .....	83
Tabela 29. Czas do uzyskania odpowiedzi; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020)</i> . .....	84
Tabela 30. Punkty oceniane przez pacjenta; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Mazieres 2021)</i> . .....	85
Tabela 31. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020)</i> . .....	87
Tabela 32. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Solomon 2022a)</i> . .....	88
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020)</i> . .....	90
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020)</i> . .....	96
Tabela 35. Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020)</i> . .....	102
Tabela 36. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020)</i> . .....	106
Tabela 37. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020)</i> . .....	109
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia i o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Shaw 2020)</i> . .....	114
Tabela 39. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z OUN; LOR vs KRY; badanie <i>CROWN (Solomon 2022)</i> . .....	119
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane związane z OUN ogółem i o nasileniu 1-3 stopnia; LOR; badanie <i>CROWN (Solomon 2022)</i> . .....	120
Tabela 41. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CROWN, ALEX, ALESIA, ALTA-1L, ASCEND-4, ASCEND-8, PROFILE 1014, PROFILE 1029</i> . .....	124
Tabela 42. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CROWN, ALEX, ALESIA, ALTA-1L, ASCEND-4, ASCEND-8, PROFILE 1014, PROFILE 1029</i> . ..	126
Tabela 43. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CROWN, ALEX, ALESIA, ALTA-1L, ASCEND-4, ASCEND-8, PROFILE 1014, PROFILE 1029</i> . ..	127
Tabela 44. Okres obserwacji oraz zasady zmiany interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CROWN, ALEX, ALESIA, ALTA-1L, ASCEND-4, ASCEND-8, PROFILE 1014, PROFILE 1029</i> . ..	128

Tabela 45. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CROWN, ALEX, ALESIA, ALTA-1L, ASCEND-4, ASCEND-8, PROFILE 1014, PROFILE 1029</i> .....	131
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CROWN, ALEX, ALESIA, ALTA-1L, ASCEND-4, ASCEND-8, PROFILE 1014, PROFILE 1029</i> , przy użyciu narzędzia ROB 2.....	135
Tabela 47. Zestawienie najważniejszych kryteriów selekcji pacjentów przyjętych w analizowanych badaniach.	138
Tabela 48. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego. ....	141
Tabela 49. Podsumowanie interwencji stosowanych w poszczególnych ramionach ocenianych badań.....	152
Tabela 50. Zestawienie informacji o leczeniu dodatkowym oraz możliwości <i>cross-over</i> w analizowanych badaniach.....	154
Tabela 51. Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	159
Tabela 52. Definicje punktów końcowych oraz dostępność danych w analizowanych badaniach.....	164
Tabela 53. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych. ....	168
Tabela 54. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS – wariant podstawowy oceny.....	170
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego; PFS – wariant podstawowy oceny.....	171
Tabela 56. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; PFS – wariant podstawowy oceny.	172
Tabela 57. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS – analiza wrażliwości 1.....	174
Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego; PFS – analiza wrażliwości 1. ....	174
Tabela 59. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; PFS – analiza wrażliwości nr 1.....	175
Tabela 60. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS – analiza wrażliwości nr 2. ....	177
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego; PFS – analiza wrażliwości 2. ....	178
Tabela 62. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; PFS – analiza wrażliwości nr 2.....	179
Tabela 63. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN.....	180
Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego; PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN. ....	181
Tabela 65. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN. ....	182
Tabela 66. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS – wariant podstawowy analizy.....	183
Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego; OS – wariant podstawowy analizy.....	184
Tabela 68. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; OS – wariant podstawowy analizy.	185
Tabela 69. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 1. ....	186
Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 1. ....	187

Tabela 71. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; OS – analiza wrażliwości 1.....	188
Tabela 72. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 2. ....	189
Tabela 73. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 2. ....	190
Tabela 74. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; OS – analiza wrażliwości 2.....	191
Tabela 75. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 3. ....	192
Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 3. ....	193
Tabela 77. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; OS – analiza wrażliwości 3.....	194
Tabela 78. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim IC PFS. ....	195
Tabela 79. Wyniki porównania pośredniego; IC PFS. ....	196
Tabela 80. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; IC PFS.....	196
Tabela 81. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim IC TTP CR.....	198
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego; IC TTP CR.....	198
Tabela 83. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; IC TTP CR. ....	199
Tabela 84. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR. ....	200
Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego; ORR. ....	201
Tabela 86. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; ORR. ....	202
Tabela 87. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim IC ORR. ....	204
Tabela 88. Wyniki porównania pośredniego; IC ORR. ....	204
Tabela 89. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; IC ORR.....	205
Tabela 90. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim TTD QoL. ....	206
Tabela 91. Wyniki porównania pośredniego; TTD QoL. ....	207
Tabela 92. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; TTD QoL.....	207
Tabela 93. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim TTD CS.....	209
Tabela 94. Wyniki porównania pośredniego; TTD CS.....	209
Tabela 95. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; TTD QoL.....	210
Tabela 96. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim AEs 3-4 stopnia nasilenia. ....	211
Tabela 97. Wyniki porównania pośredniego; AEs 3-4 stopnia nasilenia. ....	212
Tabela 98. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; AEs w 3-4 stopniu nasilenia.....	213
Tabela 99. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim SAEs. ....	214
Tabela 100. Wyniki porównania pośredniego; SAEs.....	215
Tabela 101. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; SAEs. ....	215
Tabela 102. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim AEs prowadzące do zakończenia leczenia. ....	217
Tabela 103. Wyniki porównania pośredniego; AEs prowadzące do zakończenia leczenia. ....	217
Tabela 104. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; AEs prowadzące do zakończenia leczenia. ....	218
Tabela 105. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim AEs prowadzące do zgonu.....	219

Tabela 106. Wyniki porównania pośredniego; AEs prowadzące do zgonu. ....	220
Tabela 107. Ranking interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim; AEs prowadzące do zgonu. ....	221
Tabela 108. Opis metodyki badania oceniającego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo lorlatynibu. ....	223
Tabela 109. Przepływ pacjentów w badaniach opisanych w badaniu <i>Solomon 2018</i> . ....	223
Tabela 110. Kohorty wydzielone w ramach badania II fazy, publikacja <i>Solomon 2018</i> . ....	224
Tabela 111. Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej. ....	225
Tabela 112. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne osób włączonych do badania <i>Solomon 2018</i> – cała populacja i kohorta EXP1. ....	226
Tabela 113. Ocena zgodności metodologii włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów. ....	229
Tabela 114. Opis interwencji stosowanej w badaniu <i>Solomon 2018</i> . ....	232
Tabela 115. Ogólna odpowiedź na leczenie; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	233
Tabela 116. Wewnątrzczaszkowa i pozaczaszkowa odpowiedź na leczenie; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	234
Tabela 117. Przeżycie bez progresji choroby; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	235
Tabela 118. Ocena bezpieczeństwa; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II). ....	236
Tabela 119. Ocena bezpieczeństwa; badanie <i>Solomon 2018</i> (faza II, doniesienie i poster konferencyjny <i>Besse 2018</i> , data odcięcia danych: 2 lutego 2018 r.). ....	238
Tabela 120. Ciężkie TRAEs; badanie <i>Solomon 2018</i> (suplement). ....	238
Tabela 121. Redukcja dawki oraz tymczasowe lub stałe przerwanie leczenia; badanie <i>Solomon 2018</i> (suplement). ....	239
Tabela 122. TRAEs prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia; badanie <i>Solomon 2018</i> (doniesienie i poster konferencyjny <i>Besse 2018</i> ). ....	240
Tabela 123. Zgony i ich przyczyny; badanie <i>Solomon 2018</i> (suplement). ....	240
Tabela 124. Metodyka badań opisanych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa; publikacje: <i>Omar 2021</i> , <i>Sisi 2022</i> , <i>Waliany 2021</i> i <i>Zhou 2021</i> . ....	245
Tabela 125. Charakterystyka populacji pacjentów z uwzględnionych zgłoszeń AEs dotyczących inhibitorów ALK; publikacja <i>Omar 2021</i> . ....	247
Tabela 126. Istotne sygnały bezpieczeństwa dotyczące inhibitorów ALK w podziale według klasyfikacji układów i narządów MedDRA; publikacja <i>Omar 2021</i> . ....	248
Tabela 127. Konsekwencje zdrowotne związane z istotnymi sygnałami bezpieczeństwa dotyczącymi inhibitorów ALK; publikacja <i>Omar 2021</i> . ....	249
Tabela 128. Istotne sygnały bezpieczeństwa dotyczące inhibitorów ALK w podziale według klasyfikacji układów i narządów MedDRA; zdarzenia niepożądane zidentyfikowane dodatkowo na podstawie opublikowanych opisów przypadków; publikacja <i>Omar 2021</i> . ....	250
Tabela 129. Charakterystyka demograficzna i kliniczna psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem inhibitorów ALK; publikacja <i>Sisi 2022</i> . ....	253

Tabela 130. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania zaburzeń przewodnictwa; publikacja <i>Waliany 2021</i> .....	256
Tabela 131. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania wydłużenia odstępu QT; publikacja <i>Waliany 2021</i> .....	257
Tabela 132. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania tachykardii nadkomorowej; publikacja <i>Waliany 2021</i> .....	258
Tabela 133. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania arytmii komorowych; publikacja <i>Waliany 2021</i> .....	258
Tabela 134. Porównanie poszczególnych inhibitorów ALK względem innych inhibitorów ALK oraz całej bazy VigiBase pod względem występowania niewydolności serca; publikacja <i>Waliany 2021</i> .....	259
Tabela 135. Istotne sygnały bezpieczeństwa dotyczące niewydolności wątroby wywołanej przez inhibitory ALK; publikacja <i>Zhou 2021</i> .....	260
Tabela 136. Działania niepożądane u pacjentów leczonych lorlatynibem w dawce 100 mg raz na dobę biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu ( <i>ChPL Lorviqua 2022</i> ).....	262
Tabela 137. Badania w toku oceniające lorlatynib.....	267
Tabela 138. Ocena badania <i>CROWN</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	285
Tabela 139. Ocena badania <i>ALEX</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	287
Tabela 140. Ocena badania <i>ALESIA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	289
Tabela 141. Ocena badania <i>ALTA-1L</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	292
Tabela 142. Ocena badania <i>ASCEND-4</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	294
Tabela 143. Ocena badania <i>ASCEND-8</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	297
Tabela 144. Ocena badania <i>PROFILE 1014</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	299
Tabela 145. Ocena badania <i>PROFILE 1029</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	301
Tabela 146. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	304
Tabela 147. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	306
Tabela 148. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.....	306
Tabela 149. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.....	307
Tabela 150. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	308
Tabela 151. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	308
Tabela 152. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.....	308

Tabela 153. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	309
Tabela 154. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	309
Tabela 155. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	311
Tabela 156. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	312
Tabela 157. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ). ....	314
Tabela 158. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie. ....	321
Tabela 159. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	334
Tabela 160. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	334
Tabela 161. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	335
Tabela 162. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>CROWN</i> . ....	336
Tabela 163. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Solomon 2018</i> . ....	343
Tabela 164. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ALESIA</i> . ....	352
Tabela 165. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ALEX</i> . ....	358
Tabela 166. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ALTA-1L</i> . ....	365
Tabela 167. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ASCEND-8</i> . ....	373
Tabela 168. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ASCEND-4</i> . ....	377
Tabela 169. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROFILE 1014</i> . ....	386
Tabela 170. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PROFILE 1029</i> . ....	393

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	51
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu CROWN; LOR vs KRY. ....	57
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).....	73
Wykres 4. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).....	88
Wykres 5. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; LOR vs KRY; badanie CROWN (Solomon 2022a). ....	90
Wykres 6. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).95	
Wykres 7. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020). ....	100
Wykres 8. Ciężkie zdarzenia niepożądane; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).....	104
Wykres 9. Ciężkie zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020). .	105
Wykres 10. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020). ....	107
Wykres 11. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).112	
Wykres 12. Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia prowadzące do redukcji dawki; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).....	113
Wykres 13. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia prowadzące do zakończenia leczenia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020).....	117
Wykres 14. Analiza ryzyka względnego; zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia prowadzące do trwałego przerwania leczenia; LOR vs KRY; badanie CROWN (Shaw 2020). ....	118
Wykres 15. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z OUN; LOR vs KRY; badanie CROWN (Solomon 2022). ....	120
Wykres 16. Podsumowanie liczebności grup uwzględnionych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim. ....	144
Wykres 17. Podsumowanie mediany wieku pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim. ....	145
Wykres 18. Podsumowanie odsetka mężczyzn w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim. ....	146
Wykres 19. Podsumowanie odsetka chorych z przerzutami w OUN w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim. ....	147
Wykres 20. Podsumowanie odsetka chorych ze stanem sprawności ocenionym na 0 lub 1 w skali ECOG w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim. ....	148
Wykres 21. Podsumowanie odsetka chorych z wcześniejszą chemioterapią w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.....	149
Wykres 22. Podsumowanie odsetka chorych rasy azjatyckiej w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim. ....	150
Wykres 23. Podsumowanie odsetka chorych nigdy niepalących papierosów, w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.....	150

Wykres 24. Podsumowanie odsetka chorych nigdy niepalących papierosów, w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.....	151
Wykres 25. Podsumowanie odsetka chorych palących papierosy w przeszłości, w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.....	152
Wykres 26. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim PFS – wariant podstawowy. ....	170
Wykres 27. Wyniki porównania pośredniego; PFS – wariant podstawowy oceny. ....	172
Wykres 28. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim PFS – analiza wrażliwości 1. ....	173
Wykres 29. Wyniki porównania pośredniego; PFS – analiza wrażliwości 1.....	175
Wykres 30. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim PFS – analiza wrażliwości 2. ....	177
Wykres 31. Wyniki porównania pośredniego; PFS – analiza wrażliwości 2.....	178
Wykres 32. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN. ....	180
Wykres 33. Wyniki porównania pośredniego; PFS – podgrupa chorych z obecnymi wyjściowo przerzutami do OUN. ....	181
Wykres 34. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OS – wariant podstawowy analizy. ....	183
Wykres 35. Wyniki porównania pośredniego; OS – wariant podstawowy analizy. ....	184
Wykres 36. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 1.....	186
Wykres 37. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 1.....	187
Wykres 38. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 2.....	189
Wykres 39. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 2.....	190
Wykres 40. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OS – analiza wrażliwości 3.....	192
Wykres 41. Wyniki porównania pośredniego; OS – analiza wrażliwości 3.....	193
Wykres 42. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim IC PFS.....	195
Wykres 43. Wyniki porównania pośredniego; IC PFS.....	196
Wykres 44. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim IC TTP CR. ....	197
Wykres 45. Wyniki porównania pośredniego; IC TTP CR. ....	199



Wykres 46. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ORR.....	200
Wykres 47. Wyniki porównania pośredniego; ORR.....	202
Wykres 48. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim IC ORR.....	203
Wykres 49. Wyniki porównania pośredniego; IC ORR.....	205
Wykres 50. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim TTD QoL.....	206
Wykres 51. Wyniki porównania pośredniego; TTD QoL.....	207
Wykres 52. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim TTD CS.....	208
Wykres 53. Wyniki porównania pośredniego; TTD CS.....	210
Wykres 54. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AEs w 3-4 stopniu nasilenia.....	211
Wykres 55. Wyniki porównania pośredniego; AEs w 3-4 stopniu nasilenia.....	212
Wykres 56. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim SAEs.....	214
Wykres 57. Wyniki porównania pośredniego; SAEs.....	215
Wykres 58. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AEs prowadzące do zakończenia leczenia.....	216
Wykres 59. Wyniki porównania pośredniego; AEs prowadzące do zakończenia leczenia.....	217
Wykres 60. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AEs prowadzące do zgonu.....	219
Wykres 61. Wyniki porównania pośredniego; AEs prowadzące do zgonu.....	220

## Piśmiennictwo

- Ando 2021** Ando K, Manabe R, Kishino Y, Kusumoto S, Yamaoka T, Tanaka A, Ohmori T, Sagara . Comparative Efficacy and Safety of Lorlatinib and Alectinib for ALK-Rearrangement Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asian and Non-Asian Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(15)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Lorviqua 2022** [redacted], Homa M, Wójcik R, Pitra M. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nie drobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Analiza Problemu Decyzyjnego, Kraków 2022.
- Besse 2018** Besse B, Solomon BJ, Felip E, Bauer TM, Ou SHI, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Hayashi H, Mazieres J, Thurm HC, Martini JF, Abbattista A, Peltz G, Clancy JS, Shaw AT. Lorlatinib in patients (Pts) with previously treated ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated efficacy and safety. *JCO*. 2018;36(15\_suppl):9032-9032. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.9032
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Cameron 2022** Cameron LB, Hitchen N, Chandran E, Morris T, Manser R, Solomon BJ, Jordan . Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (<math>ALK</math>)-rearranged non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 1(1):CD013453
- Camidge 2018** Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat . Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21):2027-2039
- Camidge 2019** Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, Gadgeel SM, Cheema P, Pavlakis N, de Marinis F, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Liu T, Bordogna W, Balas B, Müller B, Shaw A. 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* 2019; 14(7):1233-1243
- Camidge 2020** Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Gupta N, Hanley MJ, Ni Q, Zhang P, Popat . Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(31):3592-3603
- Camidge 2021** Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira AI, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Liu Y, Vranceanu F, Niu H, Zhang P, Popat . Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16(12):2091-2108
- Cho 2019** Cho BC, Obermannova R, Bearz A, McKeage M, Kim DW, Batra U, Borra G, Orlov S, Kim SW, Geater SL, Postmus PE, Laurie SA, Park K, Yang CT, Ardizzoni A, Bettini AC, de Castro G Jr, Kierstman F, Chen Z, Lau YY, Viraswami-Appanna K, Passos VQ, Dziadziuszko . Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK)-Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND-8 Study. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7):1255-1265

- ChPL Lorviqua 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>  
Data ostatniego dostępu: 11.04.2022 r.
- Chuang 2021** Chuang CH, Chen HL, Chang HM, Tsai YC, Wu KL, Chen IH, Chen KC, Lee JY, Chang YC, Chen CL, Tu YK, Hung JY, Yang CJ, Chong I. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(8)
- Cirne 2021** Cirne F, Zhou S, Kappel C, El-Kadi A, Barron CC, Ellis PM, Sanger S, Leong D. ALK inhibitor-induced bradycardia: A systematic-review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021; 161:9-17
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Deodhar 2021** Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde . Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(8):1004-1013
- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Available from: <http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf>. Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.
- EMA 2022** European Medicines Agency. Lorviqua (lorlatinib). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>  
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022
- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.adrreports.eu/pl/search\\_subst.html](https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html)  
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022
- FDA 2021** Highlights of prescribing information Lorbreña (lorlatinib)  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/210868s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210868s004lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022
- FDA 2022** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).  
Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022
- Gadgeel 2018** 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 D. 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* 2018; 29(11):2214-2222
- Garcia Campelo 2021** Garcia Campelo MR, Lin HM, Zhu Y, Pérol M, Jahanzeb M, Popat S, Zhang P, Camidge D. Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK + non-small cell lung cancer (ALTA-1L). *Lung Cancer* 2021; 155:68-77
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010;13(2):289-97.

- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Krzakowski 2022** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract*. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Ma 2021** Ma HC, Liu YH, Ding KL, Liu YF, Zhao WJ, Zhu YJ, Chang XS, Chen YD, Xiao ZZ, Yu YY, Zhou R, Zhang H. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer* 2021; 21(1):1278
- Mazieres 2021** Mazieres J, Iadeluca L, Shaw A, Solomon B, Bauer T, Marinis FD, Felip E, Goto Y, Kim D, Mok T, Reisman A, Thurm H, Polli A, Liu G. MA11.08 Patient-Reported Outcomes from the Randomized Phase 3 CROWN Study of First-Line Lorlatinib versus Crizotinib in ALK+ NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S175-S176. doi:10.1016/j.jtho.2021.01.252
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Mok 2020** Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters . 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. *Ann Oncol* 2020; 31(8):1056-1064
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. *Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych*. Warszawa 2011.
- Omar 2021** Omar NE, Fahmy Soliman AI, Eshra M, Saeed T, Hamad A, Abou-Ali . Postmarketing safety of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *ESMO Open* 2021; 6(6):100315
- Pan 2021** Pan Y, Deng C, Qiu Z, Cao C, Wu F. The Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021 Oct 1;11:713530.
- Pellegrino 2018** Pellegrino B, Facchinetti F, Bordi P, Silva M, Gnetti L, Tiseo . Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(2):e151-e161

- Peng 2021** Peng L, Lu D, Xia Y, Hong S, Selvaggi G, Stebbing J, Sun Y, Liang . Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021; 11:754768
- Pérol 2019** 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 . 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* 2019; 138:79-87
- Peters 2017** Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok . Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9):829-838
- Peters 2020** Peters S, Mok TSK, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Perol M, Ou SHI, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanovic V, Hilton M, Ruf T, Archer VR, Camidge DR. Updated overall survival (OS) and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *JCO*. 2020;38(15\_suppl):9518-9518. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9518
- Pfizer 2022** Network Meta Analysis PFS input data (data on file).
- Polanski 2016** Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1023-8.
- PRAC 2021** European Medicines Agency: EMEA/H/C/004646/II/0015. Lorviqua (lorlatinib). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>  
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8
- Shaw 2020** Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon B. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2018-2029
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sisi 2022** Sisi M, Fusaroli M, De Giglio A, Facchinetti F, Ardizzoni A, Raschi E, Gelsomino . Psychiatric Adverse Reactions to Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Target Oncol* 2022; 17(1):43-51
- Solomon 2014** Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall . First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2167-2177
- Solomon 2016** Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim DW, Nakagawa K, Wu YL, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner KD, Selaru P, Mok T. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016; 34(24):2858-2865
- Solomon 2017** Solomon BJL: First-line treatment options for ALK-rearranged lung cancer. 2017, 389(10072):884–886

- Solomon 2017a** Solomon B, Shaw A, Ou SI, et al. OA 05.06 Phase 2 Study of Lorlatinib in Patients with Advanced ALK+/ROS1+ Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(11, Suppl2):S382-S383.
- Solomon 2018** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin CC, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini JF, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ou SI, Shaw A. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12):1654-1667
- Solomon 2018a** Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok T. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(22):2251-2258
- Solomon 2022** Solomon B J, Bauer T M, Ignatius Ou S H, Liu G, Hayashi H, Bearz A, Penkov K, Wu Y L, Arrieta O, Jassem J, et a. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. *Journal of clinical oncology* 2022:JCO2102278
- Solomon 2022a** Solomon B, Bauer T, Mok T, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Wu YL, Dvorkin M, Jassem J, López-López F, Soo R, Polli A, Dall'O E, Iadeluca L, Toffalorio F, Felip E. Abstract CT223: Updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Research*. 2022;82(12\_Supplement):CT223. doi:10.1158/1538-7445.AM2022-CT223
- Solomon 2022b** Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Laktionov KK, Blackhall FH, Dall'O E, Polli A, Toffalorio F, Mok TSK. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naive patients (pts) with ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO*. 2022;40(16\_suppl):9069-9069. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.9069
- Soria 2017** Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovic D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G J. 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* 2017; 389(10072):917-929
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Tan 2022** Tan AC, Tan SH, Zhou S, Peters S, Curigliano G, Tan DS. Efficacy of targeted therapies for onco-gene-driven lung cancer in early single-arm versus late phase randomized clinical trials: A comparative analysis. *Cancer Treat Rev* 2022; 104:102354
- Thomas 2022** Thomas NJ, Myall NJ, Sun F, Patil T, Mushtaq R, Yu C, Sinha S, Pollom EL, Nagpal S, Camidge DR, Rusthoven CG, Braunstein SE, Wakelee HA, McCoach CE. Brain Metastases in EGFR- and ALK-Positive NSCLC: Outcomes of Central Nervous System-Penetrant Tyrosine Kinase Inhibitors Alone Versus in Combination With Radiation. *J Thorac Oncol*. 2022 Jan;17(1):116-129.
- Urata 2021** Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379
- URPL 2022** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>  
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022



- Valkenhoef 2021** Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R package version 1.0-1. <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>
- VigiAccess 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022
- Waliany 2021** Waliany S, Zhu H, Wakelee H, Padda SK, Das M, Ramchandran K, Myall NJ, Chen T, Witteles RM, Neal J. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021; 16(12):2029-31.07.1905
- Walters 2005** Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1523-32.
- Wang 2022** Wang L, Sheng Z, Zhang J, Song J, Teng L, Liu L, Li Q, Wang B, Li . Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naive/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Chemother* 2022; 34(2):87-96
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Wu 2018** Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok T. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13(10):1539-1548
- Yu 2022** Yu Y, Zhu F, Zhang W, Lu . Comparison of Efficacy and Safety of Brigatinib in First-Line Treatments for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(11)
- Yun 2022** Yun KM, Bazhenova LA. Update on Lorlatinib: Role in Reducing the Risk of Disease Progression in ALK-Positive NSCLC. *Cancer Manag Res.* 2022;14:843-850.
- Zhao 2021** Zhao B, Han Y, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Xing H, Dai C, Wang Y, Wang H, Ma . A Bayesian network meta-analysis regarding the comparative efficacy of therapeutics for ALK-positive, brain metastatic non-small cell lung cancer. *Pharmacol Res* 2021; 174:105931
- Zhou 2019** 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, Liu T, Morcos PN, Lu Y, Zhang . Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019; 7(5):437-446
- Zhou 2021** Zhou Z, Wang C, Ying L, Jin M, Zhang F, Shi . Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor-induced hepatic failure in lung cancer patients: A study of signal mining and analysis of the FDA adverse event reporting system database. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46(4):1148-1154