

Analiza Kliniczna

Alecensa[®] (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP),
u których występuje duże ryzyko wznowy

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 03 lipca 2024 r.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji
u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których występuje duże ryzyko wznowy

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Metodyka	19
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	20
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	22
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	23
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	23
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	23
2.2 Ocena bezpieczeństwa	24
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	24
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	24
2.5 Analiza statystyczna	24
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	26
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	27
5 Alektynib vs chemioterapia oparta na pochodnych platyny – badanie RCT <i>ALINA</i>	29
5.1 Opis metodyki włączonych badań	29
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	37
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	37
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	41
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	45
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	48
5.3.1 Czas leczenia	53
5.3.2 Kolejne linie leczenia otrzymane po nawrocie choroby	54
5.4 Skuteczność kliniczna.....	56
5.4.1 Przeżycie wolne od choroby (DFS)	57
5.4.1.1 Analiza w podgrupach.....	58

5.4.1.1.1	Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego	58
5.4.1.1.1.1	Ocena zaawansowania klinicznego wg 8. edycji klasyfikacji TNM	61
5.4.1.1.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od zaawansowania choroby w obrębie węzłów chłonnych (cecha N)	63
5.4.1.1.3	Analiza w pozostałych wyróżnionych podgrupach	64
5.4.1.2	Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka	68
5.4.1.3	Lokalizacja nawrotów choroby	71
5.4.2	Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS)	72
5.4.2.1	Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka	73
5.4.3	Przeżycie całkowite (OS)	74
5.4.3.1	Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka	74
5.4.4	HRQoL	75
5.5	Bezpieczeństwo	77
5.5.1	Ogólne kategorie AEs	77
5.5.1.1	Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka	79
5.5.2	Poszczególne AEs	80
5.5.3	SAEs	84
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	87
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	92
8	Badania w toku	95
9	Wyniki	96
10	Dyskusja	103
11	Ograniczenia	109
12	Wnioski końcowe	111
13	Załączniki	112
13.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	112
13.1.1	Badanie ALINA	112
13.2	Dodatkowe wyniki badania ALINA	116
13.2.1	Analizy wrażliwości DFS w podgrupie pacjentów z chorobą w II-III stopniu zaawansowania	116
13.2.2	Analiza DFS w dodatkowych podgrupach	116

13.2.3	Poszczególne AEs, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosi $\geq 5\%$	117
13.2.4	AEs 3-5 stopnia, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosi $\geq 2\%$	120
13.2.5	Dodatkowe AEs zaprezentowane w dokumencie EPAR	121
13.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie	124
13.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	124
13.3.2	Skala Jadada	129
13.3.1	Kwestionariusz SF-36v2	129
13.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	131
13.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia	131
13.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	131
13.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	132
13.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	133
13.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	134
	Wkład autorów w opracowanie raportu	148
	Spis Tabel	149
	Spis Wykresów	152
	Piśmiennictwo	153

Wykaz skrótów

AACR	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Rakiem (z ang. <i>American Association for Cancer Research</i>)
AATS	Amerykańskie Towarzystwo Torakochirurgiczne (z ang. <i>American Association for Thoracic Surgery</i>)
ADR	Działanie niepożądane (z ang. <i>Adverse Drug Reaction</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (z ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ALE	Alektynib
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALT, ALT, ALT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASA	Kwas acetylosalicylowy (z ang. <i>Acetylsalicylic Acid</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, AST, AST (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
AUC	Pole pod krzywą określającą zależność stężenia leku we krwi od czasu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
BCRP	Białko oporności raka piersi (z ang. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>)
bd.	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie (z łac. <i>Bis In Die</i>)
BP	Dolegliwości bólowe (z ang. <i>Bodily Pain</i>)
CE	Oznakowanie zgodności z wymaganiami dyrektyw Unii Europejskiej (z fr. <i>Conformité Européenne</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CK	Kinaza keratynowa (z ang. <i>Creatine Kinase</i>)
CNS DFS	Przeżycie bez choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (CNS DFS, z ang. <i>Central Nervous System Disease-Free Survival</i>)
COVID-19	Choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus disease 2019</i>)
DCO	Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-Off</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)

EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EKG	Elektrokardiogram
ELCC	Europejski Kongres Raka Płuca (z ang. <i>European Lung Cancer Congress</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EML-4	<i>Echinoderm Microtubule-associated protein-like 4</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GH	Ogólne poczucie zdrowia (z ang. <i>General Health</i>);
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
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>
ICD-10	10. wersja Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems, 10th revision</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog</i>
LOH	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>Loss Of Heterozygosity</i>)
MCS	Wymiar mentalny jakości życia (z ang. <i>Mental Component Score</i>);
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MH	Poczucie zdrowia psychicznego (z ang. <i>Mental Health</i>);
MID	Minimalna istotna różnica (z ang. <i>Minimal Important Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMRM	Mieszany model dla powtarzalnych pomiarów (z ang. <i>Mixed Model of Repeated Measures</i>).
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACLC	<i>North America Conference on Lung Cancer</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

ND	Nie dotyczy
NDO	Nieosiągnięte Do Oceny
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PCS	Wymiar fizyczny jakości życia (z ang. <i>Physical Component Score</i>);
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
per	Procenty
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PF	Funkcjonowanie fizyczne (z ang. <i>Physical Functioning</i>);
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
PIK3/AKT	<i>Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B</i>
PLT	Trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PP	Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (z ang. <i>Per Protocol</i>).
PRAC	Komitet np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSUSA	Procedura okresowej oceny bezpieczeństwa (z ang. <i>Periodic Safety Update Report Single Assessment</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RE	Ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (z ang. <i>Role Emotional</i>);
RET	<i>REarranged during Transfection</i>
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RP	Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (z ang. <i>Role Physical</i>);
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTH	Radioterapia
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SF	Funkcjonowanie społeczne (z ang. <i>Social Functioning</i>)
SF-36v2	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>Short Form (36) Health Survey</i> , wersja 2
STAT 3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</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. T – <i>primary tumor</i> , N - <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M - <i>distant metastasis</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
UE	Unia Europejska
UICC	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (z ang. <i>Union for International Cancer Control</i>)
UK	<i>United Kingdom</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VT	Witalność (z ang. <i>Vitality</i>).
WCLC	Światową Konferencję Raka Płuca (z ang. <i>World Conference on Lung Cancer</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego alektynib (Alecensa) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy, w ramach programu lekowego.

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 24 października 2023 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 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *Population*):**
 - rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca;
 - zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;
 - wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;
 - obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
 - wiek powyżej 18 roku życia;
 - sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** alektynib (ALE) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - chemioterapia (CHT) w leczeniu uzupełniającym oparta na pochodnych platyny.
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - przeżycie całkowite (OS),
 - przeżycie wolne od choroby (DFS),
 - wyniki zorientowane na pacjenta (PROs): jakość życia,
 - bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez

randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

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.

Wyniki

Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria selekcji i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego. W opracowaniach wtórnych wykluczonych po analizie pełnych tekstów nie uwzględniono dodatkowych badań, spełniających kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie, co potwierdziło trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych.

Do raportu włączono 1 publikację pełnotekstową *Wu 2024*, 4 doniesienia konferencyjne: *Wu 2024a*, *Solomon 2023*, *Nishio 2024* i *Barlesi 2023* oraz 1 pozycję dodatkową (*EPAR 2024*) opisujące badanie *ALINA*, w którym oceniano

alektynib w porównaniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Alektynib vs chemioterapia oparta na pochodnych platyny – badanie RCT *ALINA*

Badanie *ALINA* to wieloośrodkowa, międzynarodowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii alektynibem stosowanym jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania od IB (≥ 4 cm) do IIIA w klasyfikacji TNM v.7 – w porównaniu do wybranych przez lekarza dwulekowych schematów chemioterapii opartych na pochodnych platyny. Randomizację do dwóch grup (ALE vs CHT) w stosunku 1:1 przeprowadzono centralnie, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: stopień zaawansowania klinicznego (IB [≥ 4 cm] vs II vs IIIA) oraz rasa (azjatycka vs inna). Jakość badania oceniono na 3 punkty w 5-punktowej skali Jadada – punkty przyznano za prawidłowy sposób randomizacji oraz opis wykluczenia pacjentów w badaniu, jednak nie przyznano pełnej punktacji ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy.

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił alektynib stosowany doustnie, dwa razy dziennie w dawce 600 mg. Komparatorem był jeden z wybranych dwulekowych schematów chemioterapii, zawierających cisplatynę (w razie nietolerancji, dopuszczano jej zamianę na karboplatynę) oraz jeden z następujących leków: winorelbina, pemetreksed lub gemcytabinę. Wymienione leki podawano dożylnie, dawkowanie było zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych oraz lokalnymi wytycznymi klinicznymi. Całkowity czas trwania leczenia obejmował 24 miesiące terapii alektynibem w grupie interwencji oraz cztery 21-dniowe cykle

chemioterapii w grupie kontrolnej (w wybranych sytuacjach wskazane było wcześniejsze zakończenie leczenia). Zgodnie z protokołem badania nie dopuszczano możliwości zmiany interwencji pomiędzy grupami (*crossover*).

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia alektynibem nad chemioterapią w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badania, tj. przeżycia wolnego od choroby (DFS). Zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych – w pierwszej kolejności analizowano DFS w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa, a po wykazaniu istotnej wyższości ALE nad CHT w tej podgrupie, wykonywano analizę DFS w populacji ogólnej badania (ITT).

Do badania włączono 257 pacjentów, w wyniku procesu randomizacji 130 pacjentów przypisano do grupy leczonej alektynibem (ALE), a 127 chorych – do grupy chemioterapii (CHT). Mediana wieku wynosiła 54 lata w grupie ALE oraz 57 lat w grupie CHT, a chorzy płci męskiej stanowili odpowiednio 42,3% oraz 53,5% pacjentów. Odsetki pacjentów z NDRP w IB, II oraz III stopniu zaawansowania wynosiły kolejno 10,8%, 36,2% oraz 53,1% w grupie interwencji i 9,4%, 35,4% oraz 55,1% w grupie kontrolnej. W większości, wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami.

Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji. W momencie odcięcia danych dla zaplanowanej analizy *interim* (DCO: 26.06.2023) mediana okresu obserwacji wyniosła 27,8 miesięcy (27,8 mies. dla grupy ALE vs 28,4 mies. dla grupy CHT); leczenie alektynibem kontynuowało 26 chorych (20,0%), natomiast wszyscy pacjenci

włączeni do grupy kontrolnej zakończyli stosowanie chemioterapii.

Przeżycie wolne od choroby (DFS). W analizowanym okresie obserwacji nawrót choroby lub zgon odnotowano u 15 pacjentów (11,5%) leczonych alektynibem oraz u 50 chorych (39,4%) otrzymujących chemioterapię. W grupie interwencji mediana przeżycia wolnego od choroby nie osiągnięto, a w grupie kontrolnej mediana DFS była równa 41,3 miesiąca. W grupie ALE w porównaniu do grupy CHT odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie: **HR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,43), p < 0,0001**. Dwuletnie prawdopodobieństwo DFS oszacowano na 93,6% dla grupy ALE oraz 63,7% dla grupy CHT, natomiast trzyletnie wyniosło odpowiednio 88,7% dla grupy interwencji oraz 54,0% dla grupy kontrolnej.

W analizie DFS przeprowadzonej w podgrupach wyróżnionych w obrębie populacji ogólnej badania odnotowano spójne wyniki, potwierdzające wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii, obserwowaną w populacji ogólnej badania. W większości analizowanych podgrup odnotowane różnice dla porównania ALE vs CHT osiągnęły istotność statystyczną:

- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania II: HR = 0,24 (95% CI: 0,09; 0,65),
- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIa: HR = 0,25 (95% CI: 0,12; 0,53),
- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania II-IIIa: HR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,45), p < 0,0001,
- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania II wg 8. edycji klasyfikacji TNM: HR = 0,28 (95% CI: 0,11; 0,70),

- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIA wg 8. edycji klasyfikacji TNM: HR = 0,22 (95% CI: 0,10; 0,51),
- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM: HR = 0,16 (95% CI: 0,03; 0,85),
- podgrupa pacjentów z cechą N0: HR = 0,19 (95% CI: 0,04; 0,88),
- podgrupa pacjentów z cechą N1: HR = 0,34 (95% CI: 0,13; 0,89),
- podgrupa pacjentów z cechą N2: HR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,47),
- podgrupa pacjentów w wieku < 65 lat: HR = 0,26 (95% CI: 0,13; 0,52),
- podgrupa pacjentów w wieku ≥ 65 lat: HR = 0,24 (95% CI: 0,08; 0,71),
- podgrupa pacjentów płci męskiej: HR = 0,26 (95% CI: 0,11; 0,60),
- podgrupa pacjentów płci żeńskiej: HR = 0,22 (95% CI: 0,10; 0,50),
- podgrupa pacjentów rasy azjatyckiej: HR = 0,36 (95% CI: 0,17; 0,79),
- podgrupa pacjentów ras innych niż azjatycka: HR = 0,16 (95% CI: 0,06; 0,38),
- podgrupa pacjentów ze stanem sprawności równym 0 wg ECOG: HR = 0,20 (95% CI: 0,09; 0,46),
- podgrupa pacjentów ze stanem sprawności równym 1 wg ECOG: HR = 0,31 (95% CI: 0,14; 0,69),
- podgrupa pacjentów, którzy nigdy nie palili papierosów: HR = 0,27 (95% CI: 0,13; 0,55),
- podgrupa były palaczy: HR = 0,22 (95% CI: 0,08; 0,57),
- podgrupa pacjentów z guzem nowotworowym ≤ 3 cm: HR = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67),
- podgrupa pacjentów z guzem nowotworowym > 3 cm: HR = 0,19 (95% CI: 0,08; 0,43),
- podgrupa pacjentów po przebyciu limfadenektomii śródpiersiowych węzłów chłonnych: HR = 0,22 (95% CI: 0,11; 0,44),

- podgrupa pacjentów poddanych randomizacji po < 8 tygodniach od leczenia operacyjnego: HR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,48),
- podgrupa pacjentów poddanych randomizacji po ≥ 8 tygodniach od leczenia operacyjnego: HR = 0,29 (95% CI: 0,13; 0,64),

Wśród **pacjentów ras innych niż azjatycka**, zdecydowaną większość (94%) stanowiły osoby rasy białej. Dla tej podgrupy prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia bez nawrotu choroby lub zgonu oszacowano na 91,4% dla grupy interwencji oraz 53,4% dla grupy kontrolnej. W grupie chorych leczonych alektynibem mediana DFS nie została osiągnięta, a w grupie chemioterapii mediana DFS była równa 28,5 miesiąca. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu przy zastosowaniu alektynibu zamiast chemioterapii było w tej podgrupie nawet większe niż w populacji ITT: **HR = 0,16 (95% CI: 0,06; 0,38)**, a wynik znamieny statystycznie.

Do daty odcięcia danych, **nawrót choroby** odnotowano u 15 pacjentów (11,5%) leczonych alektynibem oraz u 49 chorych (38,6%) otrzymujących chemioterapię, co wskazywało na istotnie mniejsze ryzyko nawrotu choroby w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,30 (95% CI: 0,18; 0,51), $p < 0,0001$. W grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej u istotnie mniejszego odsetka pacjentów odnotowano także występowanie wyłącznie nawrotu miejscowego/regionalnego (RR = 0,40 [95% CI: 0,19; 0,83], $p = 0,0146$) oraz wyłącznie nawrotu odległego (RR = 0,13 [95% CI: 0,04; 0,43], $p = 0,0008$). Różnice w ryzyku rzadszych zdarzeń występowania nawrotu miejscowego/regionalnego oraz odległego oraz nowego pierwotnego ogniska raka płuca nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Najczęstszą **lokalizacją nawrotu** odległego był ośrodkowy układ nerwowy, co odnotowano u 4 chorych (3,1%) w grupie interwencji i u 14 pacjentów (11,0%) w grupie kontrolnej. Ryzyko występowania nawrotów choroby w obrębie OUN było istotnie niższe wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię, **RR = 0,28** (95% CI: 0,09; 0,83), $p = 0,0210$. Ponadto, obserwowano istotnie mniejsze prawdopodobieństwo nawrotu choroby w obrębie kości w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, **RR = 0,12** (95% CI: 0,02; 0,96), $p = 0,0459$. Dla pozostałych rzadszych lokalizacji nawrotów odległych nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS). Nawrót choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgon odnotowano u 5 pacjentów (3,9%) w grupie interwencji (ALE) oraz u 18 chorych (14,2%) w grupie kontrolnej (CHT). Trzyletnie prawdopodobieństwo CNS DFS oszacowano na 95,5% dla grupy interwencji oraz 79,7% dla grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki wskazywały na istotnie wyższą skuteczność ALE w porównaniu do CHT w zakresie ocenianego punktu końcowego, **HR = 0,22** (95% CI: **0,08; 0,58**).

Wśród **pacjentów ras innych niż azjatycka** (w większości osoby rasy białej – 94%) również obserwowano istotnie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu, **HR = 0,21** (95% CI: **0,06; 0,77**).

Przeżycie całkowite (OS). Dla daty odcięcia danych dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były bardzo niedojrzałe, zgon odnotowano u 2 pacjentów (1,5%) leczonych alektynibem oraz u 4 chorych (3,1%) w grupie kontrolnej

i mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup. W przeprowadzonej analizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, jednak kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę alektynibu nad chemioterapią w zakresie ocenianego punktu końcowego, **HR = 0,46** (95% CI: 0,08; 2,52), $p = 0,3603$. Wszystkie wymienione zdarzenia odnotowano wśród pacjentów ras innych niż azjatycka.

HRQoL. Ocena jakości życia była prowadzona przy wykorzystaniu wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza SF-36v2. Przed rozpoczęciem leczenia, jakość życia pacjentów była podobna w obu analizowanych grupach, średnie wyniki wyjściowe dla wymiaru fizycznego oraz dla wymiaru mentalnego jakości życia były nieco niższe niż w populacji ogólnej. Po 12 tygodniach terapii, w grupie pacjentów leczonych alektynibem odnotowano przekraczającą minimalną istotną różnicę (MID) poprawę w zakresie wymiaru mentalnego jakości życia (MCS), a także: dolegliwości bólowych, ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, poczucia zdrowia psychicznego, funkcjonowania społecznego i witalności. Dla pozostałych ocenianych domen jakości życia nie zaobserwowano istotnych zmian następujących w trakcie leczenia. W grupie pacjentów leczonych chemioterapią odnotowano brak zmian lub istotne pogorszenie dla poszczególnych aspektów jakości życia. Ogółem, w analizie przeprowadzonej po 12 tygodniach leczenia, wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię odnotowano istotnie wyższą punktację w zakresie wymiaru mentalnego jakości życia oraz większości analizowanych domen.

Bezpieczeństwo

Populacja bezpieczeństwa w badaniu *ALINA* obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku, liczebność porównywanych grup (ALE vs CHT) wyniosła odpowiednio 128 vs 120 pacjentów. Mediana czasu leczenia była równa 23,9 miesięcy w grupie ALE i 2,1 miesięcy w grupie CHT, a mediana intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,4% oraz 100%.

Ogólne kategorie AEs. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania następujących ogólnych kategorii AEs: AEs ogółem, AEs 3/4 stopnia, AEs 5 stopnia, AEs związane z leczeniem, AEs 3/4 stopnia związane z leczeniem, SAEs, AEs prowadzące do opóźnienia kolejnej, AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia. Istotnie statystycznie częściej w grupie ALE w porównaniu do CHT raportowano AEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 2,58 (95% CI: 1,40; 4,75), $p = 0,0024$; AEs prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki: RR = 1,91 (95% CI: 1,30; 2,81), $p = 0,0011$ oraz AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki: RR = 1,77 (95% CI: 1,18; 2,65), $p = 0,0059$.

Wyniki dla podgrupy pacjentów ras innych niż azjatycka były spójne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania. Dla wszystkich analizowanych ogólnych kategorii AEs nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Poszczególne AEs. Istotnie statystycznie częściej w grupie ALE w porównaniu do CHT obserwowano następujące zdarzenia (bez względu na stopień nasilenia):

- podwyższona aktywność kinazy kreatynowej, RR = 51,56 (95% CI: 7,25; 366,78), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$,
- zaparcia, RR = 1,69 (95% CI: 1,17; 2,44), NNH = 6 (95% CI: 4; 18), $p = 0,0056$,
- podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, RR = 8,28 (95% CI: 3,70; 18,55), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$,
- podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, RR = 3,66 (95% CI: 1,98; 6,77), NNH = 5 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$,
- podwyższone stężenie bilirubiny, RR = 40,31 (95% CI: 5,64; 288,18), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), $p = 0,0002$,
- zakażenie COVID-19, RR = 34,69 (95% CI: 4,83; 248,88), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), $p = 0,0004$,
- bóle mięśniowe, RR = 16,88 (95% CI: 4,15; 68,56), NNH = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$,
- podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej, RR = 7,50 (95% CI: 2,73; 20,57), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$,
- podwyższone stężenie kreatyniny, RR = 2,97 (95% CI: 1,23; 7,18), NNH = 11 (95% CI: 6; 40), $p = 0,0158$,
- kaszel, RR = 4,45 (95% CI: 1,56; 12,71), NNH = 9 (95% CI: 6; 22), $p = 0,0053$,
- wysypka, RR = 2,41 (95% CI: 1,04; 5,57), NNH = 13 (95% CI: 7; 113), $p = 0,0393$,
- zwiększenie masy ciała, RR = 15,94 (95% CI: 2,15; 117,92), NNH = 9 (95% CI: 6; 16), $p = 0,0067$,
- duszność, RR = 4,06 (95% CI: 1,19; 13,90), NNH = 14 (95% CI: 8; 58), $p = 0,0256$,
- dysgeuzja, RR = 4,06 (95% CI: 1,19; 13,90), NNH = 14 (95% CI: 8; 58), $p = 0,0256$,
- obrzęk obwodowy, RR = 12,19 (95% CI: 1,62; 91,75), NNH = 11 (95% CI: 7; 27), $p = 0,0152$.

W grupie ALE istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie CHT obserwowano występowanie

następujących zdarzeń (bez względu na stopień nasilenia):

- nudności RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,20), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$,
- spadek apetytu RR = 0,19 (95% CI: 0,09; 0,41), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$,
- wymioty RR = 0,28 (95% CI: 0,14; 0,57), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), $p = 0,0004$,
- zmniejszenie liczby leukocytów RR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,34), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), $p = 0,0006$,
- zmniejszenie liczby neutrofilów RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,44), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), $p = 0,0009$,
- neutropenia RR = 0,10 (95% CI: 0,02; 0,41), NNT = 8 (95% CI: 5; 14), $p = 0,0016$,
- złe samopoczucie RR = 0,35 (95% CI: 0,14; 0,87), NNT = 12 (95% CI: 7; 65), $p = 0,0235$.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania: niedokrwistości, astenii, zmęczenia, biegunki i bólu głowy.

Dla większości **AE 3/4 stopnia nasilenia** nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku ich występowania. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie ALE w porównaniu do CHT występowały jedynie:

- obniżenie liczby neutrofilów, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,63), NNT = 10 (95% CI: 7; 23), $p = 0,0223$,
- neutropenia, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,75), NNT = 12 (95% CI: 8; 32), $p = 0,0311$.

SAEs. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka występowania SAEs ogółem, ogólnych kategorii SAEs: SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, SAEs prowadzące do redukcji dawki lub opóźnienia podania kolejnej dawki, SAEs związane z leczeniem oraz

najczęstszych poszczególnych SAEs (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z grup): zapalenie płuc, zapalenie wyrostka robaczkowego, nudności, obniżenie liczby neutrofilów i ostry zawał serca.

Ogółem leczenie alektynibem było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa leku był akceptowalny i zgodny ze znanym profilem działań niepożądanych leku.

Wnioski

Alektynib to silny, selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej ALK II generacji, blokujący szlaki sygnałowe STAT 3 i PI3K/AKT oraz indukujący apoptozę komórek nowotworowych, który może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać. W wiarygodnym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją (ALINA), zidentyfikowanym w wyniku wyszukiwania systematycznego, porównywano alektynib ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny stosowane w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy. W badaniu wykazano, że leczenie adjuwantowe alektynibem w porównaniu do chemioterapii istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w ocenianej populacji. Dodatkowo, odnotowano aktywność alektynibu w zakresie zapobiegania nawrotom choroby w obrębie OUN, poprawę jakości życia podczas terapii oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, utrzymujące się przez cały czas trwania leczenia. Dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie odcięcia danych nie były wystarczająco dojrzałe do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków.

Aktualnie, w warunkach polskich, jedyną terapią dostępną dla dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji jest chemioterapia, jednak wiąże się ona tylko z umiarkowaną poprawą wyników leczenia. Objęcie finansowaniem alektynibu stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych pacjentów, zapewniając im pierwszą opcję terapeutyczną o mechanizmie działania ukierunkowanym na rearanżację genu *ALK* oraz udostępniając leczenie charakteryzujące się dobrą tolerancją i istotnie wyższą skutecznością niż chemioterapia, co mogłoby znacząco poprawić wyniki leczenia. Wprowadzenie refundacji alektynibu w opisanej powyżej populacji zapewniłoby finansowanie leku dla polskich pacjentów, w pełni wskazań rejestracyjnych obowiązujących na terenie UE.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego alektynib (Alecensa) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy, w ramach programu lekowego.

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 24 października 2023 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 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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 spełnienia 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 02.07.2024 r.):

- *European Society For Medical Oncology (ESMO) Congress* – z lat 2019-2023;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting* – z lat 2019-2024;
- *World Conference on Lung Cancer (WCLC)* – z lat 2019-2023;
- *American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting* – z lat 2019-2024;
- *North America Conference on Lung Cancer (NACLC)* – z lat 2020, 2022-2023;
- *European Lung Cancer Virtual Congress* – 2021;
- *European Lung Cancer Congress (ELCC)* – 2022-2024,
- *American Association for Thoracic Surgery (AATS)* – 2019-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). 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 badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
#1	"carcinoma, non small cell lung"[mh] OR "non small cell lung cancer"[all]
#2	"NSCLC"[tw]
#3	#1 OR #2
#4	alectinib[all] OR alectinib[nm]
#5	"adjuvant"[all] OR "early-stage"[all] OR "resected"[all]
#6	#3 AND #4 AND #5

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

Nr	Kwerendy
#1	('non small cell lung cancer'/dm OR 'non small cell lung cancer'/exp) AND [embase]/lim
#2	nsclc AND [embase]/lim
#3	#1 OR #2
#4	'alectinib'/exp AND [embase]/lim
#5	(adjuvant OR 'early stage' OR resected) AND [embase]/lim
#6	#3 AND #4 AND #5

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

Nr	Kwerendy
#1	[mh "carcinoma, non small cell lung"] OR "non small cell lung cancer"
#2	NSCLC
#3	#1 OR #2
#4	alectinib
#5	adjuvant OR "early stage" OR resected
#6	#3 AND #4 AND #5

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Wyszukiwanie przeprowadzono do 02.07.2024 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 Alecensa 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca; zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM; wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem; obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; wiek powyżej 18 roku życia; sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież ≤ 18 r.ż. inne niż NDRP nowotwory płuca zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy NDRP brak wykonania radykalnej resekcji chirurgicznej obecność przeciwwskazań do stosowania określonych w ChPL
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> alektynib (ALE) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> alektynib w monoterapii stosowany w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia (CHT) w leczeniu uzupełniającym oparta na pochodnych platyny 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż zdefiniowany (np. atezolizumab, ozymertynib)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od choroby (DFS) wyniki zorientowane na pacjenta (PROs): jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki/ farmakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo 	<ul style="list-style-type: none"> badania wczesnej, I/II fazy badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne opisy przypadków, serie przypadków badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

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 alektynibu stosowanego jako leczenie adjuwantowe po resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, 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*).

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.

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 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). 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).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023). 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. 4.0.3 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 02.07.2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 25 w Pubmed, 161 w Embase i 13 w Cochrane (łącznie 199, w tym 29 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 70 opracowań wtórnych, spośród których 4 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo alektynibu stosowanego jako leczenie adjuwantowe u pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria selekcji i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

We wszystkich opracowaniach wtórnych analizowanych w pełnym tekście, zarówno w przeglądach systematycznych, jak i w publikacjach poglądowych niemających znamion przeglądu systematycznego, jedynym zidentyfikowanym przez autorów badaniem oceniającym alektynib stosowany jako leczenie adjuwantowe u pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca było badanie *ALINA* (NCT03456076), włączone do niniejszego raportu. W analizowanych opracowaniach nie uwzględniono dodatkowych badań, spełniających kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie, co potwierdziło trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych.

Większość analizowanych publikacji opracowano przed opublikowaniem wyników badania *ALINA* w pełnym tekście jako referencje podając doniesienia konferencyjne – w związku z tym nie przedstawiono szczegółowo jego wyników. Jedynie w opracowaniu wtórnym *Passaro 2024* powoływano się na publikację pełnotekstową do badania *ALINA*, jednak opracowanie to ma charakter notatki podsumowującej informacje zawarte w wymienionej publikacji (włączonej do niniejszego raportu [*Wu 2024*]), bez znamion przeglądu systematycznego, w związku z czym nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszego raportu.

Opracowania wtórne analizowane w pełnym tekście wraz ze szczegółowymi przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 02.07.2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 199 trafień: 25 w Pubmed, 161 w Embase i 13 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 29 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 170 pozycji, spośród których 169 wykluczono na tym etapie – 4 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 30 było doniesieniami konferencyjnymi, a 70 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 58 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 1 oceniało niewłaściwą interwencję, a 6 nieprawidłową populację.

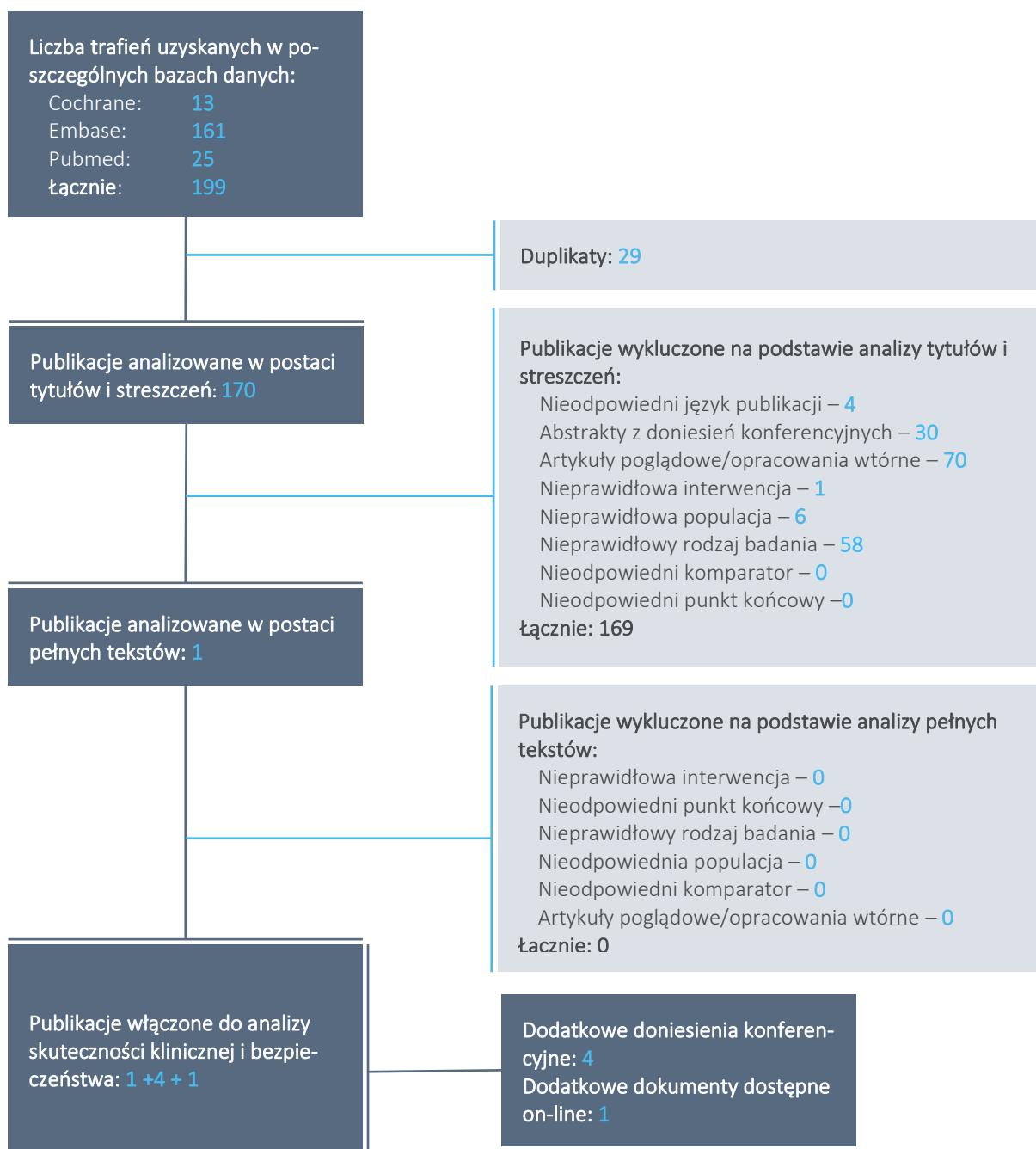
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 1 publikację, która spełniła przyjęte kryteria selekcji i została włączona do niniejszego raportu. Na etapie analizy pełnych tekstów nie wykluczono żadnych publikacji prezentujących wyniki badań pierwotnych. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do raportu.

W wyniku analizy abstraktów odnalezionych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania w bazach danych medycznych oraz po przeszukaniu stron internetowych międzynarodowych konferencji i strony producenta leku, zidentyfikowano 4 doniesienia konferencyjne spełniające przyjęte w niniejszym raporcie kryteria włączenia dla abstraktów. Dodatkowo, w analizach uwzględniono dostępny na stronie Europejskiej Agencji Leków dokument przedstawiający raport EPAR agencji EMA dotyczący rozszerzenia wskazań dla alektynibu, w którym zamieszczono dodatkowe dane odnośnie wyników badania ALINA, oceniającego ten lek w populacji poszukiwanej w niniejszym raporcie (*EPAR 2024*).

Ostatecznie, w wyniku opisanego powyżej procesu wyszukiwania do raportu włączono 6 publikacji prezentujących wyniki badania RCT ALINA:

- 1 publikację pełnotekstową: *Wu 2024*,
- 4 doniesienia konferencyjne: *Wu 2024a*, *Solomon 2023*, *Nishio 2024*, *Barlesi 2023*,
- 1 pozycję dodatkową: dokument *EPAR 2024*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 02.07.2024 roku.

5 Alektynib vs chemioterapia oparta na pochodnych platyny – badanie RCT ALINA

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano alektynib stosowany jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania od IB (≥ 4 cm) do IIIA w klasyfikacji TNM v.7 u dorosłych chorych z ECOG 0-1 – badanie ALINA. Była to wieloośrodkowa, międzynarodowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnej terapii alektynibem przez 24 miesiące w porównaniu do dwuskładnikowych schematów chemioterapii dożylnych opartych na pochodnych platyny (cisplatyna [lub karboplatyna w razie nietolerancji] z winorelbina, gemcytabiną lub pemetrekselem).

Badanie było finansowane przez firmę Hoffman La Roche.

Szczegóły dotyczące metodyki badania ALINA zawiera poniższa tabela.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania ALINA, ALE vs CHT.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ALINA NCT03456076	superiority	II A / 3/5 (R2;B0;W1)	mediana: 27,8 mies. ¹	Tak	ALE: 130 CHT: 127	Skuteczność: ITT ² Bezpieczeństwo: mITT ³	113 ośrodków w 26 krajach ⁴	Hoffmann-La Roche

1 mediana równa 27,8 mies. dla grupy ALE vs 28,4 mies. dla grupy CHT;

2 populacja obejmująca wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;

3 populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku;

4 w większości ośrodki w Europie (w tym w Polsce) i w Azji, a także pojedyncze ośrodki w Ameryce Północnej, w Afryce i w Australii.

Większość przedstawionych w niniejszej analizie klinicznej danych dla badania ALINA pochodzi z publikacji pełnotekstowej Wu 2024, zawierającej opis metodyki badania oraz wyniki analizy, przeprowadzonej dla daty odcięcia danych 26 czerwca 2023 r. (mediana obserwacji: 27,8 miesiąca). Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, prezentowane informacje pochodzą z publikacji Wu 2024. Część informacji przedstawionych poniżej zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych (Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024 i Barlesi 2023) oraz z dostępnego na stronie Europejskiej Agencji Leków dokumentu przedstawiającego raport EPAR agencji, dotyczący rozszerzenia wskazań dla alektynibu, w którym zamieszczono dodatkowe wyniki dla opisywanej analizy badania ALINA (EPAR 2024).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

W poniższej tabeli podsumowano informacje na temat wykorzystanych źródeł danych dla badania ALINA.

Tabela 6. Źródła danych prezentujące wyniki badania ALINA.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
ALINA NCT03456076	publikacja Wu 2024	DCO: 26.06.2023 mediana: 27,8 mies. [^]	opis metodyki i protokół badania + wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa
	doniesienie konferencyjne Wu 2024a		dotatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, szczegółowe wyniki dla wybranych podgrup
	doniesienie konferencyjne Solomon 2023		dotatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej
	doniesienie konferencyjne Nishio 2024		dotatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, ocena HRQoL
	doniesienie konferencyjne Barlesi 2023		dotatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, ocena podgrupy obejmującej pacjentów ras innych niż azjatycka
	dokument EPAR 2024		dotatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej

[^] 27,8 mies. dla grupy ALE vs 28,4 mies. dla grupy CHT.
DCO – data odcięcia danych.

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia alektynibem nad chemioterapią w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badania, tj. przeżycia wolnego od choroby (DFS). W ramach analizy skuteczności porównywanych interwencji zaplanowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych. W pierwszej kolejności porównywano skuteczność alektynibu oraz chemioterapii w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS) w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa. Dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie, zakładano wykonanie analizy DFS w populacji ogólnej badania (ITT). Takie postępowanie miało zapewnić uzyskanie ogólnego, dwustronnego poziomu istotności na poziomie 0,05 dla porównań przeprowadzonych w podgrupie II-IIIa oraz w populacji ITT. Zakładano, że w celu wykazania wyższości ALE nad CHT w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (DFS) w analizie głównej wymagane jest stwierdzenie HR równego 0,55 odpowiadającego wydłużeniu mediany DFS z 30 do 55 miesięcy dla podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu II-IIIa oraz HR = 0,58 odpowiadającego wydłużeniu mediany DFS z 36 do 62 miesięcy dla populacji ogólnej badania (ITT). W celu uzyskania 80% mocy statystycznej w wykrywaniu zakładanych różnic zaplanowano włączenie do badania 255 pacjentów, w tym podgrupa pacjentów z NDRP w II-IIIa stopniu zaawansowania powinna stanowić $\geq 75\%$ populacji ogólnej badania, licząc minimum 191 chorych. Przy uwzględnieniu przyjętych założeń, główna analiza DFS powinna zostać przeprowadzona po wystąpieniu około 89 zdarzeń w podgrupie pacjentów z NDRP w II-IIIa stopniu zaawansowania. Zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy *interim*, po wystąpieniu około 67% wymaganych zdarzeń w podgrupie pacjentów

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

z chorobą w stadium II-IIIa, tj. po odnotowaniu 59 zdarzeń (aby utrzymać założony poziom istotności, w analizie *interim* użyto metody granic O'Brien-Fleming, wyznaczanych przy wykorzystaniu funkcji Lan-DeMets).

Poniżej podsumowano założenia dotyczące mocy statystycznej oraz wymaganej wielkości próby, określonych na potrzeby porównania leczenia adjuwantowego alektynibem z chemioterapią w badaniu ALINA.

Tabela 7. Ocena mocy statystycznej w badaniu ALINA.

Badanie	Ocena	Opis
ALINA	Tak	<p>Przy oszacowaniu wymaganej liczby zdarzeń oraz liczebności próby przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycia wolnego od choroby (DFS) ▪ ogólny dwustronny poziom istotności $\alpha = 0,05$ ▪ hierarchiczne testowanie punktów końcowych: w pierwszej kolejności zaplanowano ocenę DFS w grupach ALE vs CHT w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa, dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonywano analizę DFS w populacji ogólnej badania (ITT) ▪ docelowa wartość HR=0,55 dla porównania ALE vs CHT, odpowiadająca wydłużeniu mediany DFS z 30 do 55 miesięcy dla podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu II-IIIa ▪ docelowa wartość HR=0,58 dla porównania ALE vs CHT, odpowiadająca wydłużeniu mediany DFS z 36 do 62 miesięcy dla populacji ogólnej badania (ITT) ▪ zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy <i>interim</i>, po wystąpieniu około 67% wymaganych zdarzeń w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa <p>Przy przyjętych założeniach, w celu uzyskaniu 80% mocy statystycznej w wykrywaniu zakładanych różnic zaplanowano włączenie do badania 255 pacjentów. Przyjęto, że podgrupa pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa powinna stanowić $\geq 75\%$ populacji ogólnej badania, licząc minimum 191 chorych. Zaplanowano przeprowadzenie analizy głównej DFS po wystąpieniu 89 zdarzeń w podgrupie pacjentów z NDRP w II-IIIa stopniu zaawansowania.</p>

Zgodnie z przyjętymi założeniami, analiza *interim* została przeprowadzona po wystąpieniu 59 zdarzeń DFS (nawrót choroby lub zgon), dla daty odcięcia danych: 26 czerwca 2023 r. Zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych, w pierwszej kolejności analizowano DFS w podgrupie pacjentów z NDRP w II-IIIa stopniu zaawansowania, przy dwustronnym poziomie istotności $p \leq 0,0118$, wyznaczonym przy wykorzystaniu funkcji Lan-DeMets. Po wykazaniu istotnego efektu ALE vs CHT w opisywanej podgrupie, testowano DFS w populacji ITT (przy dwustronnym poziomie istotności, wyznaczonym na poziomie $p \leq 0,0077$). Ze względu na przekroczenie zakładanych granic istotności w zaplanowanej analizie *interim*, na tym etapie odrzucono hipotezę zerową i wykazano wyższość alektynibu nad chemioterapią, nie planuje się dalszego testowania hipotez dla kolejnych dat odcięcia danych, a opisywana analiza *interim* uznawana jest za analizę główną.

Pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *Disease-Free Survival*) definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby lub stwierdzenia nowego pierwotnego ogniska NDRP (ocena badacza), lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *ALINA* należały: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz ocena bezpieczeństwa. Ponadto w ramach analiz eksploracyjnych oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oraz czas przeżycia bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS, z ang. *Central Nervous System Disease-Free Survival*), definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu z dowolnej przyczyny. Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Populację uwzględnioną w ocenie bezpieczeństwa stanowili wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość leku.

Randomizację blokową do dwóch grup (ALE vs CHT) w stosunku 1:1 przeprowadzono centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych/głosowych (IxRS). W procesie randomizacji uwzględniono następujące czynniki stratyfikacji: stopień zaawansowania klinicznego (IB ≥ 4 cm) vs II vs IIIA) oraz przynależność rasowa (rasa azjatycka vs inna).

Pacjenci włączeni do badania *ALINA* kontynuowali leczenie przydzielone w wyniku randomizacji do czasu ukończenia zaplanowanego czasu terapii (tj. maksymalnie 24 miesiące leczenia alektynibem w grupie interwencji oraz do ukończenia czterech 21-dniowych cykli chemioterapii w grupie kontrolnej). Wczesniejsze zakończenie leczenia było wskazane w następujących sytuacjach: stwierdzenie nawrotu choroby, nieakceptowalna toksyczność terapii, wycofanie zgody lub zgon pacjenta. W protokole badania nie przewidziano możliwości zamiany stosowanego przez pacjenta leczenia adjuwantowego (*cross-over*). Pacjenci mogli rozpocząć kolejną terapię dopiero po wystąpieniu nawrotu choroby, w protokole badania nie sprecyzowano leków, których stosowanie na tym etapie było niedozwolone, wybór terapii powinien być dokonany według uznania badacza, w zależności od jego oceny klinicznej.

Ocenę pod kątem wystąpienia nawrotu choroby prowadzono do czasu stwierdzenia pierwszego nawrotu, zgonu, utraty z obserwacji, wycofania zgody lub zakończenia badania przez sponsora, którekolwiek wystąpi najwcześniej. Do tego czasu badanie obejmujące TK klatki piersiowej i TK lub MRI jamy brzusznej, wykonywano z częstotliwością co 12 tygodni przez pierwsze 2 lata, co 24 tygodnie przez kolejne trzy lata, a następnie co rok. Ze względu na wysokie ryzyko przerzutowania choroby do OUN obserwowane wśród pacjentów z NDRP z rearanzacją genu ALK, wymaganym elementem każdego badania było także badanie MRI mózgu (w razie jego niedostępności dopuszczano wykonanie TK). Ocenę pod kątem bezpieczeństwa prowadzono przez cały czas trwania terapii oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia, tj. po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu lub po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii.

W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Według autorów badania, postępowanie takie było uzasadnione z powodu odmiennych czasów leczenia oraz dróg podawania leków w grupie interwencji oraz w grupie kontrolnej (alektynib stosowano doustnie przez 24 miesiące, schematy chemioterapii podawano drogą dożylną do ukończenia czterech 21-dniowych cykli) oraz różnic w zakresie dawkowania leków uwzględnionych w poszczególnych schematach chemioterapii stosowanych przez pacjentów w grupie kontrolnej. W związku z powyższym, wprowadzenie podwójnego zaślepienia względem stosowanej interwencji wiązałoby się z nieuzasadnionym, nadmiernym obciążeniem dla pacjentów i badaczy.

Jakość badania *ALINA* oceniano w 5-punktowej skali Jadada. Punkty przyznano za prawidłowy sposób randomizacji oraz opis wykluczenia pacjentów z badania, jednak ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy, jakość próby *ALINA* wg tej skali oceniono na 3 punkty.

W tabeli poniżej przedstawiona ocenę jakości badania *ALINA* w skali Jadada wraz z komentarzami.

Tabela 8. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *ALINA*.

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>ALINA</i>	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja blokowa do dwóch grup w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych/głosowych (IxRS). Czynniki stratyfikacji: stopień zaawansowania klinicznego (IB ≥ 4 cm) vs II vs IIIA), rasa (azjatycka vs inna)	Zaślepienie: brak zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji [^]	Tak

[^] zgodnie z informacjami podanymi w protokole badania, personel sponsora powinien być zaślepiony względem stosowanej interwencji, z wyjątkiem osób wymagających wiedzy na temat stosowanej interwencji, w celu wykonywania swoich zadań.

Skriningowi poddano 1 642 pacjentów, jednak 1 385 chorych wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów selekcji (n = 1348), wycofania zgody pacjenta (n = 19) lub innych przyczyn (n = 18). Ostatecznie, randomizacji poddano 257 pacjentów, 130 chorych przypisano do grupy interwencji (ALE), a 127 chorych – do grupy kontrolnej (CHT). Leczenie otrzymało 128 pacjentów (98,5%) włączonych do grupy interwencji oraz 120 pacjentów (94,5%) w grupie kontrolnej. W momencie odcięcia danych (26 czerwca 2023 r.) leczenie alektynibem kontynuowało 26 chorych (20,0%) w grupie interwencji, do tego czasu wszyscy pacjenci włączeni do grupy kontrolnej zakończyli stosowanie chemioterapii. Zgodnie z protokołem badania, całkowite leczenie obejmowało 24 miesiące terapii alektynibem p.o. w grupie interwencji lub cztery 21-dniowe cykle chemioterapii w grupie kontrolnej. Całe zaplanowane leczenie otrzymało 64,6% w grupie ALE oraz 85,0% w grupie CHT, a przedwczesne zakończenia leczenia odnotowano odpowiednio u 13,8% oraz 9,5% pacjentów. Zarówno wśród pacjentów leczonych alektynibem, jak i wśród chorych otrzymujących chemioterapię najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia leczenia było

Alecensa® (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

występowanie zdarzeń niepożądanych odnotowane u 5,4% pacjentów w grupie interwencji oraz u 4,7% chorych w grupie kontrolnej.

Liczebność grup uwzględnionych w analizie skuteczności ALE vs CHT była równa 130 vs 127 (wszyscy pacjenci poddani randomizacji), w ramach analizy bezpieczeństwa oceniano 128 chorych z grupy interwencji oraz 120 chorych z grupy kontrolnej (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat przepływu pacjentów włączonych do badania ALINA.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu ALINA.

Etap badania	Badanie ALINA	
	ALE	CHT
Skryning	1 642	
Wykluczenie przed procesem randomizacji	Randomizacji nie poddano 1 385 pacjentów:	
	– z powodu niespełnienia kryteriów selekcji, n = 1 348	
	– z powodu wycofania zgody, n = 19	
	– inne, n = 18	
Randomizacja	257	
	130 (100%)	127 (100%)
Otrzymanie leczenia	128 (98,5%*)	120 (94,5%*)
Nieotrzymanie leczenia	2 (1,5%*)	7 (%*)
Kontynuowanie leczenia w momencie odcięcia danych ¹	26 (20,0%^)	0 (0,0%^)
Ukończenie leczenia ²	84 (64,6%^)	108 (85,0%^)
Przedwczesne zakończenie leczenia	18 (13,8%^)	12 (9,5%^)
– AEs	7 (5,4%^)	6 (4,7%^)
– Wycofanie zgody	1 (0,8%^)	3 (2,4%^)
– Nawrót choroby	8 (6,2%^)	0 (0,0%^)
– Inne	2 ³ (1,5%^)	3 ³ (2,4%^)
Analiza statystyczna		
Analiza skuteczności	130 (100%)	127 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	128 (98,5%*)	120 (94,5%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ obliczono na podstawie dostępnych danych, podano odsetek wśród pacjentów, którzy otrzymali leczenie;

1 data odcięcia danych: 26.06.2023;

2 oznacza otrzymanie 24 miesięcy terapii alektynibem – dla pacjentów w grupie interwencji lub ukończenie czterech 21-dniowych cykli chemioterapii – dla pacjentów w grupie kontrolnej;

3 w tym: odstępstwo od protokołu i decyzja lekarza.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu ALINA przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu ALINA 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 choroby (DFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Przeżycie wolne od choroby w obrębie OUN (CNS DFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
HRQoL	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako niskie. Proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację blokową do dwóch grup (ALE vs CHT) w stosunku 1:1, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: stopień zaawansowania (IB \geq 4 cm] vs II vs IIIA) oraz rasa (azjatycka vs inna). Utajenie alokacji utrzymano dzięki centralnemu przeprowadzeniu randomizacji, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych/głosowych (IxRS). Pomimo pewnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (ALE vs CHT) w zakresie odsetków kobiet (57,7% vs 46,5%) oraz osób, które nigdy nie paliły papierosów (64,6% vs 55,1%), większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była dobrze zbalansowana pomiędzy grupami.

W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji, jednak ze względu na brak poważnych odstępstw od stosowania zaplanowanych interwencji związanych z eksperymentalnym charakterem badania oraz zastosowanie prawidłowej metody analitycznej (ITT), ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji ocenione zostało na niskie.

W badaniu prowadzono analizę zgodną z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych (26.06.2023) żaden pacjent nie został utracony z obserwacji, a przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wycofania zgody przez pacjenta odnotowano u 0,8% (n=1) chorych w grupie interwencji oraz u 2,4% (n=3) w grupie kontrolnej. Ogółem, z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn niezwiązanych z progresją choroby ani AEs z badania wycofał się jedynie niewielki odsetek pacjentów. Odsetek pacjentów,

Alecensa® (alektynib)

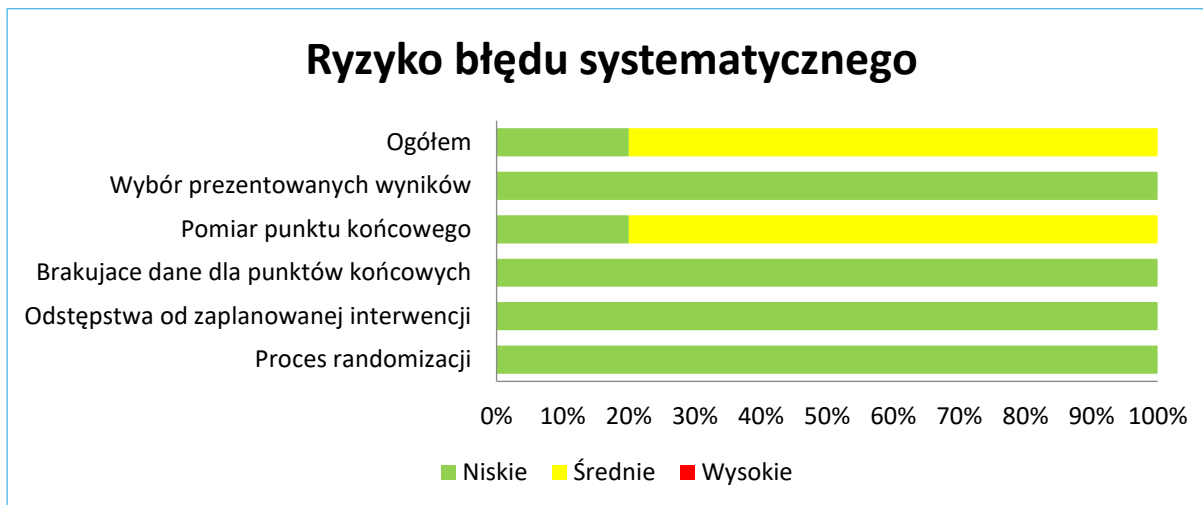
w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

którzy wypełnili wszystkie wymagane kwestionariusze oceny jakości życia był wysoki (> 90%). W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktów końcowych oceniono jako niskie.

Metoda pomiaru pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od choroby (DFS) była prawidłowa i polegała na ocenie wystąpienia nawrotu choroby prowadzonej przez badacza na podstawie zintegrowanej oceny stanu klinicznego pacjenta oraz wyników badań pomocniczych (obrazowych, histopatologicznych), wymagano odpowiedniego udokumentowania nawrotu. Jako wystąpienie punktu końcowego traktowano także zgon z dowolnej przyczyny. Ze względu na brak zaślepienia badaczy względem interwencji stosowanej przez pacjentów, istniało pewne ryzyko zakłóceń w ocenie wymienionego punktu końcowego. Jednak, z uwagi na wsparcie decyzji badacza przez wyniki badań pomocniczych oraz uwzględnienie w analizie danych klinicznych, obrazowych oraz histopatologicznych, było to mało prawdopodobne. W związku z powyższym, dla oceny DFS ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono jako średnie. W analizie drugorzędowego punktu końcowego, CNS DFS, zastosowano podobny sposób oceny (ocena badacza, wsparta przez wyniki badań pomocniczych) i ryzyko błędu ponownie oceniono jako średnie. Ocena przeżycia całkowitego jest prowadzona w sposób obiektywny, w związku z czym brak zaślepienia osób oceniających jego występowanie nie miał wpływu na analizę i dla oceny OS ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie. Ocena jakości życia była prowadzona w sposób prawidłowy, przy wykorzystaniu wypełnianego przez pacjentów, powszechnie stosowanego kwestionariusza ogólnej oceny jakości życia – SF-36v2, ryzyko błędu systematycznego oceniono na średnie. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano występowanie zdarzeń niepożądanych raportowanych przez pacjentów. Odnotowane w trakcie badania zdarzenia były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa ocenianych leków, obserwowanym w innych badaniach. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także zdarzenia niepożądane będące obiektywnymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych. Dla oceny bezpieczeństwa ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na średnie.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu ALINA.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania ALINA kwalifikowano dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, w jednym z następujących stopni zaawansowania klinicznego (wg 7. edycji klasyfikacji TNM, opracowanej przez UICC/AJCC): IB (wielkość guza ≥ 4 cm), II, IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2 lub T4 N0-1; cecha N3 stanowiła kryterium wykluczenia). Wymagano, aby od 4 do 12 tygodni przed włączeniem do badania chorzy przebyli całkowitą resekcją NDRP, z ujemnymi marginesami chirurgicznymi. Dopuszczano przebycie jednego z następujących rodzajów operacji resekcyjnych: lobektomia, lobektomia rękawowa (*sleeve lobectomy*), bilobektomia, pneumonektomia. Kryterium wymaganym na etapie kwalifikacji do badania było także potwierdzenie rearanżacji genu ALK za pomocą testu uznawanego przez FDA lub testu posiadającego certyfikat zgodności CE. Ponadto, wymagano, aby u wszystkich kwalifikowanych pacjentów przeprowadzono ocenę zaawansowania choroby w obrębie regionalnych węzłów chłonnych. Preferowanym sposobem postępowania było przeprowadzenie całkowitej limfadenektomii śródpiersiowych węzłów chłonnych z wybranych poziomów (po prawostronnej torakotomii: poziomy od 4 do 7, po lewostronnej torakotomii: poziomy 5 i/lub 6 i 7), jednak dopuszczano także systematyczny *sampling* węzłów chłonnych (oznaczający resekcję ≥ 1 reprezentatywnego węzła z każdego z wymienionych powyżej poziomów). Dodatkowo, włączani pacjenci musieli spełniać kryteria kwalifikacji do otrzymania odpowiedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z lokalnie obowiązującymi Charakterystykami Produktów Leczniczych lub wytycznymi klinicznymi. Kolejnym kryterium wymaganym na etapie kwalifikacji do badania było stwierdzenie u pacjenta dobrego stanu sprawności, definiowanego jako 0 lub 1 w skali ECOG. Pacjenci włączani do badania

powinni mieć także odpowiednią czynność szpiku kostnego oraz nerek, wyrażone przez prawidłowe wartości odpowiednich parametrów laboratoryjnych. Do pozostałych kryteriów włączenia należały: stosowanie odpowiedniej antykoncepcji (szczegółowe zasady przedstawiono w poniższej tabeli), wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu oraz gotowość i zdolność do przestrzegania odpowiednich procedur, wymaganych w badaniu.

Kryterium dyskwalifikującym pacjentów z badania było przebycie radioterapii adjuwantowej w leczeniu NDRP. Dopuszczano chorych po radioterapii przedoperacyjnej pod warunkiem jej zakończenia ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Z badania wykluczano chorych, którzy przebyli ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe lub byli leczeni inhibitorami ALK w przeszłości. Ponadto, niedozwolone było także stosowanie radioterapii pooperacyjnej w trakcie badania, w związku z czym wyłączano pacjentów wymagających takiego leczenia (np. część chorych z chorobą w stopniu zaawansowania IIIA N2). Do kryteriów wykluczenia należały także znana nadwrażliwość na dowolny składnik leku (alektynib lub planowana chemioterapia) oraz inne przeciwwskazania do stosowania ocenianych interwencji, wynikające z lokalnie obowiązujących Charakterystyki Produktów Leczniczych oraz wytycznych klinicznych. Ponadto, z badania wykluczano chorych z chorobą nowotworową inną niż NDRP, obecną w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania (dopuszczano pewne wyjątki dla skutecznie wyleczonych nowotworów) oraz pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego, która mogła wpływać na wchłanianie leku stosowanego doustnie. Jako kryteria wykluczenia wymieniono także: istotną klinicznie chorobę wątroby, objawową bradykardię, przeszczepienie narządu w historii oraz inną chorobę współistniejącą, która może zakłócać prowadzenie badania lub wchłanianie leków doustnych, lub jest związana z nieakceptowalnym ryzykiem dla pacjenta, wg głównego badacza.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *ALINA*.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *ALINA*.

Badanie <i>ALINA</i> [na podstawie protokołu badania]	
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania IB (wielkość guza ≥ 4 cm), II lub IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) wg 7. edycji klasyfikacji TNM opracowanej przez UICC/AJCC, po przebyciu całkowitej resekcji z ujemnymi marginesami, wykonanej 4-12 tygodni przed włączeniem do badania <ul style="list-style-type: none"> ○ dozwolone było przebycie jednego z następujących rodzajów operacji resekcyjnych: lobektomia, lobektomia rękawowa (<i>sleeve lobectomy</i>), bilobektomia, pneumonektomia ○ nie dopuszczano pacjentów po przebyciu segmentektomii lub resekcji klinowej ○ kryterium wykluczenia stanowiła choroba z cechą N3

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Badanie ALINA
[na podstawie protokołu badania]

- Udokumentowana ALK-dodatnia choroba. Wymagano potwierdzenia statusu ALK+ za pomocą wykonanego lokalnie lub centralnie testu uznawanego przez FDA lub testu posiadającego certyfikat zgodności CE.
- Jeśli przed operacją nie wykonano mediastinoskopii, wymagane było przynajmniej przeprowadzenie systematycznego *samplingu* węzłów chłonnych
 - u pacjentów po prawostronnej torakotomii wymagano *samplingu* lub limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersiowych z poziomów od 4 do 7, u pacjentów po lewostronnej torakotomii wymagano *samplingu* lub limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersiowych z poziomów 5 i/lub 6 i 7,
 - systematyczny *sampling* węzłów chłonnych definiowano jako resekcję ≥ 1 reprezentatywnego węzła chłonnego z każdego z wymienionych poziomów
 - preferowanym sposobem postępowania było przeprowadzenie całkowitej limfadenektomii śródpiersiowych węzłów chłonnych, tj. usunięcie wszystkich węzłów chłonnych z wymienionych powyżej poziomów
 - dopuszczano wyjątki w następujących przypadkach:
 - u pacjentów z cechą N2, z udokumentowanym zajęciem węzłów chłonnych poziomu 1 (zgodnie z oceną zaawansowania wg 7. edycji klasyfikacji TNM opracowanej przez UICC/AJCC), nie wymagano pobrania węzłów chłonnych ze wszystkich wymienionych poziomów
 - jeśli w badaniach obrazowych (PET i TK z kontrastem) wykonanych przed operacją nie uwidoczniło dowodów na zajęcie śródpiersia przed proces nowotworowy, pacjent mógł zostać zakwalifikowany do badania, nawet jeśli, zgodnie z decyzją chirurga, nie przeprowadzono *samplingu* węzłów chłonnych (ocena cechy N2)
- Spełnienie kryteriów kwalifikacji do otrzymania schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi lub Charakterystykami Produktów Leczniczych

Kryteria demograficzne

- Wiek ≥ 18 lat (w momencie wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu)
- Stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1

Kryteria laboratoryjne

- Odpowiednia czynność hematologiczna szpiku kostnego, zdefiniowana przez prawidłowe wartości następujących parametrów laboratoryjnych uzyskane w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia:
 - $PLT \geq 100 \times 10^9/l$
 - $ANC \geq 1500/\mu l$
 - stężenie Hb ≥ 9 g/dl
- Odpowiednia czynność nerek, zdefiniowana przez następujące wartości parametrów laboratoryjnych, uzyskane w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia:
 - stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN oraz
 - $CrCl \geq 60$ ml/min
- Dla kobiet o potencjale rozrodczym: zgoda na utrzymywanie abstynencji seksualnej lub stosowanie metod antykoncepcji o wskaźniku niepowodzeń wynoszącym $< 1\%$ rocznie – przez cały okres leczenia i przez ≥ 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu, a w przypadku chemioterapii przez okres zgodny z lokalnie obowiązującymi Charakterystykami Produktów Leczniczych i wytycznymi klinicznymi:
 - kobiety o potencjalnie rozrodczym to kobiety po przebyciu pierwszej miesiączki, które nie osiągnęły stanu pomenopauzalnego (≥ 12 nieprzerwanych miesięcy bez miesiączki, bez innej zidentyfikowanej przyczyny takiego stanu), oraz nie są trwale bezpłodne z powodu przebytej operacji (np. usunięcie jajników, jajowodów i/lub macicy) lub innej przyczyny, wg oceny badacza (np. agenezja przewodów Müllera)
 - przykłady metod antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzeń wynoszącym $< 1\%$ rocznie: obustronne podwiązanie jajowodów, męska sterylizacja, hormonalne środki antykoncepcyjne hamujące owulację, hormonalne lub miedziane wkładki wewnątrzmaciczne; stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych musi być uzupełnione przez stosowanie środków barierowych
 - wiarygodność utrzymywania abstynencji powinna być oceniana w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i zwykłego stylu życia pacjentki; okresowa abstynencja i stosunek przerywany nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji
 - dla kobiet o potencjale rozrodczym wymagany był ujemny wynik testu ciążowego w ciągu 3 dni przed randomizacją oraz w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku (pierwsza dawka leku [alektynib lub chemioterapia] musi być podana w ciągu 7 dni od randomizacji)
- Dla mężczyzn: zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie metod antykoncepcji, oraz zgoda na wstrzymanie się od oddawania nasienia:

Badanie ALINA [na podstawie protokołu badania]

- dla mężczyzn, których partnerki potencjalnie mogą mieć dzieci: wymagano utrzymywania abstynencji lub stosowania prezerwatywy oraz dodatkowego środka antykoncepcyjnego, których łączne stosowanie było związane ze wskaźnikiem niepowodzeń <1% – przez cały okres leczenia i przez ≥90 dni po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu, a w przypadku chemioterapii przez okres zgodny z lokalnie obowiązującymi Charakterystykami Produktów Leczniczych i wytycznymi klinicznymi; wymagano wstrzymania się od oddawania nasienia w tym samym okresie
- dla mężczyzn, których partnerki są w ciąży: wymagano utrzymywania abstynencji lub stosowania prezerwatyw – przez cały okres leczenia i przez ≥90 dni po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu, a w przypadku chemioterapii przez okres zgodny z lokalnie obowiązującymi Charakterystykami Produktów Leczniczych i wytycznymi klinicznymi
- wiarygodność utrzymywania abstynencji powinna być oceniana w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i standardowego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja i stosunek przerywany nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji

- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
- Gotowość oraz zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur określonych w badaniu

Kryteria wykluczenia

Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem

- Wcześniejsza radioterapia adjuwantowa stosowana w leczeniu NDRP
 - dopuszczano pacjentów po przebyciu radioterapii neoadjuwantowej, pod warunkiem jej zakończenia ≥4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia
- Wcześniejsze ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe
 - dopuszczano pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym stosowanym z intencją wyleczenia, we wczesnym stadium choroby, pod warunkiem przyjęcia ostatniej dawki leku > 5 lat przed włączeniem do badania
- Wcześniejsze leczenie inhibitorami ALK
- Pacjenci z chorobą w stopniu zaawansowania IIIA N2, którzy, wg badacza, powinni otrzymać radioterapię pooperacyjną
 - w trakcie badania niedozwolone było stosowanie radioterapii pooperacyjnej
- Znana nadwrażliwość na dowolny składnik leku (alektynib lub planowany schemat chemioterapii)
 - w tym: nietolerancja galaktozy, wrodzony niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy
- Dowolne kryteria wykluczenia wynikające z lokalnie obowiązujących Charakterystyk Produktów Leczniczych lub wytycznych stosowania chemioterapii

Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami

- Wyłącznie dla japońskich pacjentów uczestniczących w ocenie farmakokinetyki: stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów CYP450 3A w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku oraz w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia alektynibem

Współistniejące stany lub choroby

- Choroba nowotworowa inna niż niedrobnokomórkowy rak płuca, obecna w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego skóry, wczesnego raka przewodu pokarmowego wyleczonego za pomocą resekcji endoskopowej, raka szyjki macicy *in situ*, przewodowego raka piersi *in situ*, brodawkowego raka tarczycy, lub dowolnego wyleczonego nowotworu, uznanego za niemający wpływu na DFS lub OS aktualnie leczonego NDRP
- Dowolna choroba przewodu pokarmowego, która może mieć wpływ na wchłanianie leków doustnych, w tym zespół złego wchłaniania lub stan po rozległej resekcji jelita
- Choroba wątroby z dowolną z następujących cech:
 - ALT lub AST ≥3 × GGN LUB

Badanie ALINA
[na podstawie protokołu badania]

- upośledzenie czynności wydzielniczej lub syntetycznej wątroby, lub inne stany związane ze zdekompen-sowaną chorobą wątroby, takie jak koagulopatia, encefalopatia wątrobowa, hipoalbuminemia, wodob-rzusze, lub krwawienie z żyłaków przełyku LUB
- aktywne wirusowe lub aktywne autoimmunologiczne, alkoholowe, lub inne ostre zapalenie wątroby
 - aktywne WZW typu B definiowano jako dodatni wynik oznaczenia HBsAg
 - pacjentów po przebytych lub wyleczonych zakażeniu HBV (przeciwciała anti-HBc [+], HBsAg [-]) do-puszczano jedynie pod warunkiem ujemnego wyniku testu na obecność DNA HBV
 - pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-HCV, dopuszczano jedynie pod warunkiem ujemnego wyniku testu PCR na obecność RNA HCV

▪ Objawowa bradykardia

▪ Przeszczepienie narządu w historii

▪ Znane zakażenie HIV lub choroba związana z AIDS

▪ Dowolna klinicznie istotna choroba współistniejąca lub stan mogący zakłócać – lub którego leczenie może za-kłócać – prowadzenie badania lub wchłanianie leków doustnych, lub jest związane z nieakceptowalnym ryzy-kiem dla pacjenta, wg głównego badacza

Pozostałe

▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, lub planujące ciążę w trakcie badania lub w ciągu 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu, a w przypadku chemioterapii przez okres zgodny z lokalnie obowiązującymi Charak-terystykami Produktów Leczniczych i wytycznymi klinicznymi

▪ Dowolne uwarunkowania psychologiczne, rodzinne, społeczne lub geograficzne potencjalnie utrudniające przestrzeganie wymagań protokołu badania i/lub wizyt kontrolnych

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób bada-nych

W wyniku randomizacji do grupy interwencji (ALE) włączono 130 pacjentów, a do grupy kontrolnej (CHT) – 127 chorych. Mediana wieku wynosiła 54 lata w grupie ALE oraz 57 lat w grupie CHT. Ponad połowę pacjentów włączonych do grupy interwencji stanowiły kobiety (57,7%), co przekładało się na stosun-kowo wyższy odsetek osób płci żeńskiej wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do pa-cjentów leczonych chemioterapią (46,5%). W obu analizowanych grupach większość populacji stanowiły osoby rasy azjatyckiej (ALE vs CHT: 55,4% vs 55,9%) oraz osoby rasy białej (ALE vs CHT: 42,3% vs 40,9%). Ponad połowa pacjentów miała bardzo dobry stan sprawności, równy 0 wg skali ECOG, odpowiednio 55,4% w grupie leczonej alektynibem oraz 51,2% w grupie otrzymującej chemioterapię, u pozostałych chorych odnotowano stan sprawności równy 1 wg ECOG. Większość pacjentów deklarowała całkowity brak palenia papierosów (obecnie oraz w przeszłości), chociaż odsetek osób, które nigdy nie paliły był nieco wyższy w grupie ALE (64,6%) niż w grupie CHT (55,1%). Byli palacze oraz obecni palacze stanowili odpowiednio 31,5% i 3,8% pacjentów w grupie interwencji oraz 42,5% i 2,4% chorych w grupie kontrol-nej.

W obu analizowanych grupach mediana czasu od leczenia operacyjnego do randomizacji wynosiła około 1,7 miesiąca. W obu analizowanych grupach zdecydowana większość pacjentów przeżyła lobektomię (96,9% w grupie ALE vs 92,1% w grupie CHT), a pozostałe rodzaje operacji resekcyjnych (lobektomia rękawowa, bilobektomia, pneumonektomia) przeprowadzono u pojedynczych pacjentów. W grupie pacjentów leczonych alektynibem odsetek chorych, u których początkowo postawiono rozpoznanie NDRP w stopniu zaawansowania IB (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) był równy 10,8%, w stopniu II – 36,2%, a w stopniu IIIA – 53,1%, w grupie chemioterapii było to odpowiednio: 9,4%, 35,4% oraz 55,1% pacjentów. Mediana wielkości guza nowotworowego była równa 3,0 cm dla grupy pacjentów leczonych alektynibem oraz 2,7 cm dla grupy chorych otrzymujących chemioterapię.

Zgodnie z kryteriami selekcji, wymagano przeprowadzenia procedury oceny zaawansowania choroby w obrębie regionalnych węzłów chłonnych dla wybranych poziomów węzłów śródpiersiowych (dopuszczano pewne wyjątki). Postępowanie preferowane, tj. całkowitą limfadenektomię węzłów śródpiersiowych zastosowano u 83,1% chorych w grupie ALE i u 82,7% w grupie CHT, *sampling* węzłów chłonnych przeprowadzono odpowiednio u 14,6% oraz 11,8% pacjentów, żadnej z wymienionych procedur nie wykonano u 2,3% oraz 5,5% chorych. U około połowy pacjentów włączonych do badania stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersiowych po stronie guza pierwotnego i/lub do węzłów podostrogowych (N2), było to 49,2% chorych w grupie leczonej alektynibem oraz 52,0% chorych w grupie otrzymującej chemioterapię, zajęcie węzłów okołooskrzelowych, wnękowych i/lub wewnątrzplucnych po stronie guza pierwotnego (N1) odnotowano u 34,6% chorych w grupie interwencji oraz 33,9% chorych w grupie kontrolnej, a brak zmian w regionalnych węzłach chłonnych (N0) odpowiednio u 16,2% oraz 14,2% pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono wyjściową charakterystyką kliniczną i demograficzną pacjentów włączonych do badania ALINA.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania ALINA.

Parametr	Badanie ALINA	
	ALE, N = 130	CHT, N = 127
Wiek		
Mediana (zakres^*) [lata]	54 (26-80)	57 (33-87)
Średnia (SD) [lata] (EPAR 2024)	53,4 (12,5)	56,6 (11,3)
Podgrupa wiekowa, n (%)	<65 lat	103 (79,2%)
	≥65 lat	27 (20,8%)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Parametr	Badanie ALINA	
	ALE, N = 130	CHT, N = 127
Płeć, n (%)		
Kobiety	75 (57,7%)	59 (46,5%)
Mężczyźni	55 (42,3%)	68 (53,5%)
Rasa¹, n (%)		
Azjatycka	72 (55,4%)	71 (55,9%)
Czarna	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Biała	55 (42,3%)	52 (40,9%)
Nieznana	2 (1,5%)	4 (3,1%)
Przynależność etniczna, n (%) (EPAR 2024)		
Hiszpańska lub latynoska	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Inna niż hiszpańska lub latynoska	127 (97,7%)	122 (96,1%)
Nie raportowano	2 (1,5%)	2 (1,6%)
Brak danych	0 (0,0%)	3 (2,4%)
Stan sprawności wg ECOG², n (%)		
0	72 (55,4%)	65 (51,2%)
1	58 (44,6%)	62 (48,8%)
Palenie papierosów, n (%)		
Osoby, które nigdy nie paliły papierosów	84 (64,6%)	70 (55,1%)
Byli palacze	41 (31,5%)	54 (42,5%)
Obecni palacze	5 (3,8%)	3 (2,4%)
Czas od leczenia operacyjnego do randomizacji³ (Wu 2024a)		
Mediana (zakres) [mies.]	1,68 (1,0-2,8)	1,74 (1,0-2,8)
<8 tygodni, n (%)	71* (55%)	70* (55%)
≥8 tygodni, n (%)	59* (45%)	57* (45%)
Czas od pierwotnej diagnozy do randomizacji (EPAR 2024)		
Mediana (zakres) [mies.]	2,04 (0,6-7,0) [N=129]	1,94 (0,4-13,1) [N=123]
Średnia (SD) [mies.]	2,21 (0,93) [N=129]	2,18 (1,28) [N=123]
Rodzaj przeprowadzonej operacji resekcji raka płuca, n (%)		
Lobektomia	126 (96,9%)	117 (92,1%)
Lobektomia rękawowa (<i>sleeve lobectomy</i>)	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Bilobektomia	2 (1,5%)	5 (3,9%)
Pneumonektomia	2 (1,5%)	4 (3,1%)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Parametr	Badanie ALINA	
	ALE, N = 130	CHT, N = 127
Wielkość guza nowotworowego (EPAR 2024)		
Największy wymiar guza, mediana (zakres) [cm]	3,0 (0,8-17,0) [N=129]	2,7 (0,6-10,0)
Największy wymiar guza, średnia (SD) [cm]	3,25 (2,24) [N=129]	3,08 (1,70)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%) (EPAR 2024)		
Lewe płuco	59 (45,4%)	56 (44,1%)
Prawe płuco	71 (54,6%)	71 (55,9%)
Stopień zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy⁴, n (%)		
IB	14 (10,8%)	12 (9,4%)
II	47 (36,2%)	45 (35,4%)
IIIA	69 (53,1%)	70 (55,1%)
Zaawansowanie choroby – guz pierwotny (cecha T), n (%) (Wu 2024a)		
T1a	30 (23,1%)	37 (29,1%)
T1b	21 (16,2%)	22 (17,3%)
T2a	59 (45,4%)	47 (37,0%)
T2b	4 (3,1%)	10 (7,9%)
T3	15 (11,5%)	8 (6,3%)
T4	1 (0,8%)	3 (2,4%)
Zaawansowanie choroby – regionalne węzły chłonne (cecha N), n (%)		
N0	21 (16,2%)	18 (14,2%)
N1	45 (34,6%)	43 (33,9%)
N2	64 (49,2%)	66 (52,0%)
Zaawansowanie choroby – przerzuty odległe (cecha M), n (%) (EPAR 2024)		
M0	130 (100%)	127 (100%)
Procedura oceny regionalnych węzłów chłonnych, n (%)		
Limfadenektomia śródpiersiowych węzłów chłonnych	108 (83,1%)	105 (82,7%)
Sampling węzłów chłonnych	19 (14,6%)	15 (11,8%)
Nie wykonano limfadenektomii ani <i>samplingu</i> śródpiersiowych węzłów chłonnych ⁶	3 (2,3%)	7 (5,5%)
Stopień zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy, wg 8. edycji klasyfikacji TNM wg AJCC, n (%) (Wu 2024a)		
IB ⁵	6* (5%)	5* (4%)
IIA	11* (8%)	4* (3%)
IIB	40* (31%)	44* (35%)

Parametr	Badanie ALINA		
	ALE, N = 130	CHT, N = 127	
IIIA	66* (51%)	68* (54%)	
IIIB	7* (5%)	6* (5%)	
Typ histologiczny, n (%)			
Rak płaskonabłonkowy	6 (4,6%)	3 (2,4%)	
Inny niż płaskonabłonkowy	124 (95,4%)	124 (97,6%)	
Podtypy raka innego niż płaskonabłonkowy, n/N (%) (EPAR 2024)	rak gruczołowy	119/124 (96,0%)	119/124 (96,0%)
	mieszany ⁷	2/124 (1,6%)	0/124 (0,0%)
	NDRP NOS	2/124 (1,6%)	1/124 (0,8%)
	inne	1/124 (0,8%)	4/124 (3,2%)

[^] dane zaczerpnięto z dokumentu EPAR 2024;

¹ raportowana przez pacjenta.

² w 5-punktowej skali, wyższy wynik oznaczał gorszy stan sprawności;

³ pierwsza dawka leku powinna być podawana jak najszybciej po randomizacji, nie później niż 7 dni po przypisaniu pacjenta do odpowiedniej grupy (Wu 2024a);

⁴ ocena zaawansowania klinicznego prowadzona zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM była podstawowym sposobem oceny zaawansowania zastosowanym w badaniu ALINA, uwzględnionym na etapie kwalifikacji pacjentów do badania oraz jako czynnik stratyfikacyjny w procesie randomizacji; tam, gdzie nie zaznaczono inaczej ocena zaawansowania została przeprowadzona wg 7. edycji klasyfikacji TNM;

⁵ 9 pacjentów miało guz nowotworowy wielkości ≥ 4 cm, a u pozostałych 2 pacjentów wielkość guza była < 4 cm, co zareportowano jako poważne odstępstwo od protokołu (Wu 2024a);

⁶ było to dopuszczalne u pacjentów z udokumentowaną chorobą z cechą N2 z zajęciem ≥ 1 stacji węzłowej oraz u chorych z brakiem dowodów na zajęcie węzłów chłonnych w obrębie śródpiersia w przedoperacyjnym badaniu TK i PET;

⁷ bez komponenty raka drobнокomórkowego.

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

Zarówno do wnioskowanego programu lekowego, jak i do badania ALINA kwalifikowano dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Chorych włączanych do badania oceniano zgodnie z 7. wersją klasyfikacji TNM (kwalifikowano pacjentów ze stopniem zaawansowania patomorfologicznego IB [guz ≥ 4 cm], II lub IIIA).

Kryterium kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego oraz do badania ALINA stanowiło przebycie radykalnej resekcji guza płuca. Wymagano potwierdzenia ujemnych marginesów chirurgicznych (cecha R0).

Zarówno we wnioskowanym programie lekowym, jak i w badaniu ALINA kryteria włączenia stanowiły: rearanżacja w genie ALK, potwierdzona za pomocą odpowiedniego, zwalidowanego testu oraz dobry stan sprawności, równy 0 lub 1 wg skali ECOG. Do pozostałych kryteriów kwalifikacji należały: odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby, brak przeciwwskazań do stosowania leku, nieobecność istotnych klinicznie, niekontrolowanych chorób współwystępujących i wykluczenie

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

współwystępowania innych, niekontrolowanych nowotworów złośliwych. Wymienione powyżej kryteria włączenia pacjentów do badania *ALINA* oraz do proponowanego programu lekowego były zgodne, chociaż ze względu na charakter prowadzenia kontrolowanych badań klinicznych, w wielu przypadkach kryteria kwalifikacji chorych do badania *ALINA* były przedstawione bardziej szczegółowo niż odpowiadające im zapisy programu lekowego.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu *ALINA* bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego oraz do badania *ALINA*.

Tabela 13. Wiarygodność zewnętrzna badania *ALINA*.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>ALINA</i>	Wiarygodność zewnętrzna
Kryteria włączenia		
rozpoznanie pooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca	histologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca	ZGODNE
zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM	stopień zaawansowania wg 7. edycji klasyfikacji TNM opracowanej przez UICC/AJCC: IB (wielkość guza ≥ 4 cm), II lub IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1; kryterium wykluczenia stanowiła cecha N3)	ZGODNE
wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem	przebycie całkowitej resekcji z ujemnymi marginesami, wykonanej 4-12 tygodni przed włączeniem do badania	ZGODNE
obecność rearanzacji w genie <i>ALK</i> na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu	udokumentowana <i>ALK</i> -dodatnia choroba. Wymagano potwierdzenia statusu <i>ALK+</i> za pomocą wykonanego lokalnie lub centralnie testu uznawanego przez FDA lub testu posiadającego certyfikat zgodności CE.	ZGODNE
wiek powyżej 18 roku życia	wiek ≥ 18 lat	ZGODNE
sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG	stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1	ZGODNE
nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących	kryterium wykluczenia to dowolna klinicznie istotna choroba współistniejąca lub stan mogący zakłócać – lub którego leczenie może zakłócać – prowadzenie badania lub wchłanianie leków doustnych, lub jest związane z nieakceptowalnym ryzykiem dla pacjenta, wg głównego badacza	ZGODNE

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z *ALK*-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania ALINA	Wiarygodność zewnętrzna
czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL	<p>odpowiednia czynność hematologiczna szpiku kostnego, zdefiniowana przez prawidłowe wartości następujących parametrów laboratoryjnych uzyskane w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PLT $\geq 100 \times 10^9/l$ - ANC $\geq 1500/\mu l$ - stężenie Hb ≥ 9 g/dl 	<p>ZGODNE</p> <p>Kryteria włączenia pacjentów do badania dotyczące wymaganej czynności układu krwiotwórczego, pozwalającej na leczenie alektynibem, bez zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta przedstawiono bardziej szczegółowo względem zapisów programu lekowego i ChPL.</p>
czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL	<p>odpowiednia czynność nerek, zdefiniowana przez następujące wartości parametrów laboratoryjnych, uzyskane w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN oraz CrCl ≥ 60 ml/min</p> <p>Kryterium wykluczenia to choroba wątroby z dowolną z następujących cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN LUB - upośledzenie czynności wydzielniczej lub syntetycznej wątroby, lub inne stany związane ze zdekompensowaną chorobą wątroby, takie jak koagulopatia, encefalopatia wątrobowa, hipalbuminemia, wodobrzusze, lub krwawienie z żyłaków przełyku LUB - aktywne wirusowe lub aktywne autoimmunologiczne, alkoholowe, lub inne ostre zapalenie wątroby - aktywne WZW typu B definiowano jako dodatni wynik oznaczenia HBsAg - pacjentów po przebytych lub wyleczonym zakażeniu HBV (przeciwciała anty-HBc [+], HBsAg [-]) dopuszczano jedynie pod warunkiem ujemnego wyniku testu na obecność DNA HBV - pacjentów z obecnymi przeciwciałami anty-HCV, dopuszczano jedynie pod warunkiem ujemnego wyniku testu PCR na obecność RNA HCV 	<p>ZGODNE</p> <p>Zgodnie z zapisami ChPL dla Alecensa: eliminacja alektynibu przez nerki jest znikoma i nie jest wymagane dostosowanie dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; w sytuacji zwiększenia aktywności ALT lub AST $> 3 \times$ GGN ze stężeniem bilirubiny całkowitej > 2-krotnie od GGN z niewystępującą cholestatą i hemolizą wymagane jest trwałe zakończenie leczenia Alecensa; u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy stosować lek w dawce zmniejszonej.</p> <p>Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania przedstawiono bardziej szczegółowo niż zapisy programu lekowego oraz ChPL. Jednak należy uznać, że są one zgodne – ogólne oraz szczegółowe zapisy wskazują, że leczenie alektynibem nie powinno być prowadzone u pacjentów z poważnymi chorobami wątroby, potencjalnie stwarzającymi zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta.</p>
nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL	<p>kryteria wyłączenia:</p> <p>Znana nadwrażliwość na dowolny składnik leku (alektynib lub planowany schemat chemioterapii); w tym: nietolerancja galaktozy, wrodzony niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy</p> <p>Dowolne kryteria wykluczenia wynikające z lokalnie obowiązujących Charakterystyk Produktów Leczniczych lub wytycznych stosowania chemioterapii</p>	<p>ZGODNE</p> <p>Kryterium wykluczenia pacjentów z badania ALINA stanowiła nadwrażliwość na dowolny składnik leku, wymieniona jako przeciwwskazanie do stosowania leku w ChPL dla Alecensa. Dodatkowo, podano, że wyłączano pacjentów spełniającymi dowolne kryteria wykluczenia wynikające z lokalnie obowiązujących ChPL.</p>
wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem	kryterium wykluczenia to: choroba nowotworowa inna niż niedrobnokomórkowy rak płuca, obecna w ciągu 5 lat	ZGODNE

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania ALINA	Wiarygodność zewnętrzna
	przed włączeniem do badania, z wyjątkiem wyleczonego raka podstawonokomórkowego skóry, wczesnego raka przewodu pokarmowego wyleczonego za pomocą resekcji endoskopowej, raka szyjki macicy <i>in situ</i> , przewodowego raka piersi <i>in situ</i> , brodawkowego raka tarczycy, lub dowolnego wyleczonego nowotworu, uznanego za niemający wpływu na DFS lub OS aktualnie leczonego NDRP	
Legenda:		
pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności

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

W badaniu ALINA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii alektynibem (ALE) stosowanym jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IB (wielkość guza ≥ 4 cm), II lub IIIA w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Pacjenci włączeni do grupy interwencji stosowali alektynib doustnie, w dawce dobowej równej 1200 mg. Zgodnie z protokołem badania, lek należało stosować dwa razy dziennie podczas posiłku, każdorazowo przyjmując po cztery 150-miligramowe kapsułki (dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Alecensa [alektynib]). Dla pacjentów w grupie kontrolnej dopuszczane było stosowanie jednego z trzech wymienionych w protokole badania schematów chemioterapii, zawierających cisplatynę oraz jeden z następujących leków: winorelbinę, pemetreksed lub gemcytabinę. Leczenie podawano w 21-dniowych cyklach, dawkowanie odbywało się w następujący sposób: cisplatynę w dawce 75 mg/m^2 podawano w 1. dniu każdego cyklu, winorelbinę w dawce 25 mg/m^2 w 1. oraz 8. dniu cyklu, gemcytabinę w dawce 1250 mg/m^2 w 1. oraz 8. dniu, a pemetreksed w dawce 500 mg/m^2 w 1. dniu. W razie nietolerancji cisplatyny dopuszczano jej zamianę na karboplatynę, podawaną w dawce utrzymującej pole powierzchni pod krzywą dla stężenia leku w czasie (AUC) na poziomie 5 lub 6 mg/ml/min . Badacz miał możliwość wyboru chemioterapii stosowanej u danego pacjenta spośród wymienionych powyżej schematów.

W grupie interwencji całkowity czas trwania leczenia alektynibem zaplanowano na 24 miesiące, a w grupie kontrolnej pełne leczenie obejmowało cztery cykle chemioterapii. W obu grupach wcześniejsze

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

zakończenie leczenia (tj. przed ukończeniem 24 miesięcy terapii ALE w grupie interwencji lub przed otrzymaniem pełnych 4 cykli CHT w grupie kontrolnej) było wskazane w wybranych sytuacjach, takich jak: wystąpienie nawrotu choroby, nieakceptowalna toksyczność, wycofanie zgody lub zgon pacjenta, którekolwiek wystąpiło najwcześniej. W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Jednak, wg autorów badania, ze względu na różnice pomiędzy porównywanymi grupami dotyczące zaplanowanego czasu leczenia oraz drogi podania leków, a także różnice w zakresie dawkowania poszczególnych leków uwzględnionych w schematach chemioterapii stosowanych w grupie kontrolnej, utrzymywanie podwójnego zaślepienia wiązałoby się z nadmiernym obciążeniem dla pacjentów i badaczy.

Zgodnie z protokołem badania, w pewnych sytuacjach (przede wszystkim przy występowaniu zdarzeń niepożądanych) dopuszczano modyfikacje dawkowania ALE lub czasowe wstrzymanie podania kolejnej dawki leku. Dozwolona była dwustopniowa redukcja dawki alektynibu: z 600 mg na 450 mg dwa razy dziennie oraz z 450 mg na 300 mg BID. Jeśli pomimo stosowania najniższej dopuszczalnej dawki ALE – 300 mg BID, u pacjenta nadal utrzymywały się zdarzenia niepożądane, wskazane było zakończenie terapii. Dopuszczalne było czasowe wstrzymanie leczenia alektynibem w razie występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, uznanych za związane ze stosowanym leczeniem (maksymalnie na okres 21 dni) oraz w innych wybranych sytuacjach. W razie występowania wybranych zdarzeń niepożądanych, takich jak: zaburzenia czynności nerek, hepatotoksyczność czy choroba śródmiąższowa płuc, szczególne zasady postępowania przedstawiono w protokole badania. W przypadku leków stosowanych w grupie kontrolnej (winorelbiny, gemcytabiny, pemetreksedu, cisplatyny i karboplatyny) dopuszczano modyfikacje dawkowania na zasadach zgodnych z informacjami zawartymi w aktualnych, lokalnie obowiązujących Charakterystykach Produktów Leczniczych.

W trakcie badania, opieka medyczna nad pacjentem powinna być prowadzona zgodnie ze standardami lokalnej praktyki klinicznej, a odpowiednie terapie wspomagające należy stosować w zależności od wskazań klinicznych. W grupie kontrolnej, wśród pacjentów leczonych chemioterapią, dopuszczano premedykację lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i/lub przeciwbólowymi, stosowanymi wg decyzji badacza. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu interwencji ocenianych w badaniu oraz leków, z którymi mogą wchodzić w interakcje, zwrócono uwagę na ryzyko interakcji dla następujących połączeń: alektynib + substraty transportera glikoproteiny P lub transportera białka oporności raka piersi, cisplatyna + leki przeciwpadaczkowe oraz winorelbina + inhibitory CYP3A. Do leków, których stosowanie w trakcie badania było niedozwolone należały: ogólnoustrojowe leki

immunosupresyjne, cytotoksyczne lub chemioterapeutyki; radioterapia/leczenie radionuklidami i inne leki oceniane w badaniach, a dla pacjentów stosujących pemetreksed: także probenecyd oraz NLPZ.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat interwencji stosowanych w badaniu ALINA.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu ALINA.

Badanie ALINA	
Interwencja	Kontrola
<p>Alektynib (ALE) p.o. w dawce 600 mg (4 kapsułki po 150 mg) stosowanej dwa razy dziennie podczas posiłku</p>	<p>Chemioterapia (CHT) i.v. oparta na pochodnych platyny podawana w czterech 21-dniowych cyklach</p> <p>Dopuszczalne schematy chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatyna (w dawce 75 mg/m² podawana w 1. dniu każdego cyklu) + winorelbina (w dawce 25 mg/m² w 1. oraz 8. dniu) ▪ Cisplatyna (w dawce 75 mg/m² podawana w 1. dniu każdego cyklu) + gemcytabina (w dawce 1250 mg/m² w 1. oraz 8. dniu) ▪ Cisplatyna (w dawce 75 mg/m² podawana w 1. dniu każdego cyklu) + pemetreksed (w dawce 500 mg/m² w 1. dniu) ▪ W razie nietolerancji cisplatyny, dopuszczano jej zamianę na karboplatynę podawaną w dawce utrzymującej pole powierzchni pod krzywą dla stężenia leku w czasie (AUC) na poziomie 5 lub 6 mg/ml/min
<p>Dawkowanie leków</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza dawka leku powinna być podana jak najszybciej po randomizacji, nie później niż 7 dni od przypisania pacjenta do odpowiedniej grupy • W razie pominięcia zaplanowanej dawki leku, należy ją przyjąć jak najszybciej z wyjątkiem sytuacji, gdy kolejna dawka powinna być przyjęta w ciągu następnych 6 godzin • W razie wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku, kolejna dawka powinna być przyjęta w zaplanowanym czasie • Pacjenci nie powinni stosować dwóch dawek leku jednocześnie w celu nadrobienia pominiętej dawki 	<ul style="list-style-type: none"> • Badacz ma możliwość wyboru schematu chemioterapii stosowanego u danego pacjenta spośród wymienionych powyżej schematów • Wymienione schematy chemioterapii powinny być stosowane zgodnie z zasadami obowiązującymi w danym ośrodku oraz wymaganiami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (w tym: zasady stosowania premedykacji, leczenia przeciwwymiotnego i nawodnienia dożylnego) • Przez cały czas trwania badania należy stosować ten sam schemat chemioterapii (w razie nietolerancji cisplatyny dopuszczano jej zamianę na karboplatynę) • Pierwsza dawka leku powinna być podana jak najszybciej po randomizacji, przy uwzględnieniu niezbędnej premedykacji, nie później niż 7 dni po przypisaniu pacjenta do odpowiedniej grupy • Dopuszczalne jest opóźnienie kolejnego cyklu chemioterapii, jeśli wymaga tego bezpieczeństwo pacjenta. Przy opóźnieniu kolejnego cyklu o >21 dni, cykl należy uznać za pominięty.
<p>Czas leczenia</p>	<p>Do czasu ukończenia zaplanowanego leczenia (24 miesiące terapii ALE lub pełne 4 cykle CHT) lub do czasu wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta, którekolwiek wystąpi najwcześniej.</p>

Badanie ALINA	
Interwencja	Kontrola
<p>Modyfikacja dawkowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczalna była 2-stopniowa redukcja dawki ALE w razie występowania AEs związanych z leczeniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1. redukcja: 600 mg BID → 450 mg BID ○ 2. redukcja: 450 mg BID → 300 mg BID • Jeśli po 2-stopniowej redukcji dawkowania ALE (do najniższej dopuszczalnej dawki 300 mg BID), u pacjenta nadal utrzymywały się AEs wymagające dalszego zmniejszenia dawki leku, konieczne było zakończenie stosowania ALE. • Dopuszczano czasowe wstrzymanie terapii ALE w razie występowania AEs uznanych za związane ze stosowanym leczeniem. Jeśli z powodu toksyczności terapii stosowanie ALE wstrzymano na >21 dni, wymagane było trwałe zakończenie leczenia. Jeśli stosowanie ALE zostało wstrzymane przez badacza z innego powodu, maksymalny dopuszczalny czas przerwania leczenia określano po konsultacji z monitorem medycznym. • W protokole badania przedstawiono ogólne zasady postępowania w razie występowania AEs związanych z leczeniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ 4. stopnia: należy wstrzymać stosowanie ALE do czasu wycofania AEs do ≤1 stopnia, maksymalnie na 21 dni, jeśli w ciągu 3 tygodni AEs nie ustąpiły do wymaganego poziomu, konieczne jest trwałe zakończenie leczenia ALE. Przy wznawianiu terapii należy zredukować dawkę ALE o jeden stopień. ○ 3. stopnia: należy wstrzymać stosowanie ALE do czasu wycofania AEs do ≤1 stopnia, maksymalnie na 21 dni, zasady postępowania są zbliżone do zasad stosowanych w przypadku występowania AEs 4. stopnia, jednak w wybranych sytuacjach dopuszczano wznowienie leczenia w uprzednio stosowanej dawce, bez jej redukcji ○ 2. stopnia: postępowanie w zależności od oceny klinicznej badacza, przy uwzględnieniu zasad postępowania przyjętych w badaniu (w tym maksymalny dopuszczalny czas przerwania leczenia powinien wynosić 21 dni, stosowana dawka ALE nie może zostać zredukowana <300 mg BID) ○ 1. stopnia: specjalne postępowanie nie jest wymagane • W protokole badania przedstawiono szczegółowe zasady postępowania dla wybranych kategorii AEs
<p>Leczenie dozwolone</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opieka medyczna nad pacjentem powinna być prowadzona zgodnie ze standardami lokalnej praktyki klinicznej, odpowiednie terapie wspomagające należy stosować w zależności od wskazań klinicznych. • Wśród pacjentów leczonych chemioterapią, dopuszczalna jest premedykacja lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i/lub przeciwbólowymi, stosowanymi wg decyzji badacza.

Badanie ALINA	
Interwencja	Kontrola
	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczalne jest objawowe leczenie pacjentów doświadczających reakcji związanych z wlewem i stosowanie acetaminofenu, ibuprofenu, difenhydraminy i/lub antagonistów receptorów H2 (famotydyna, cymetydyna) lub równoważnych leków stosowanych standardowo w lokalnej praktyce klinicznej. Ciężkie reakcje związane z wlewem manifestujące się jako duszność, niedociśnienie, świsty, skurcz oskrzeli, tachykardia, spadek saturacji lub niewydolność oddechowa powinny być leczone odpowiednimi terapiami wspomagającymi, w zależności od wskazań klinicznych (np. suplementacja tlenu, stosowanie agonistów receptorów β2-adrenergicznych).
Leczenie niedozwolone	<p>Co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz przez cały czas trwania badania stosowanie następujących leków jest niedozwolone:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, cytotoksyczne lub chemioterapeutyki; dla pacjentów stosujących schemat chemioterapii zawierający pemetreksed: probenecyd ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe, inne leki oceniane w badaniach (z wyjątkiem okresu obserwacji, po zakończeniu leczenia), radioterapia/leczenie radionuklidami, dla pacjentów stosujących pemetreksed: należy unikać stosowania NLPZ, takich jak ibuprofen oraz ASA. <p>W wyjątkowych sytuacjach stosowanie wymienionych powyżej leków może być dopuszczone, po przedyskutowaniu wskazań do ich stosowania przez badacza oraz farmakologa klinicznego (ze strony sponsora).</p> <p>Dla japońskich pacjentów uczestniczących w ocenie farmakokinetyki ALE: należy unikać stosowania silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A w ciągu 2 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed przyjęciem pierwszej dawki leku oraz w ciągu pierwszych 3 tygodni terapii ALE.</p>
Leczenie dozwolone z ograniczeniami	<p>Wskazana jest ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu alektynibu oraz substratów transportera glikoproteiny P lub transportera białka oporności raka piersi (ze względu na możliwe interakcje). Należy unikać stosowania substratów o wąskim oknie terapeutycznym (np. metotreksat, digoksyna), a jeśli jest to niemożliwe do uniknięcia, zalecane jest monitorowanie poziomu leków i/lub objawów toksyczności terapii.</p> <p>Wskazane jest zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu cisplatyny i leków przeciwpadaczkowych (ryzyko utrzymywania się subterapeutycznych stężeń leków przeciwpadaczkowych przy ich jednoczesnym stosowaniu z cisplatyną).</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A oraz winorelbiny (ryzyko nasilenia toksycznych efektów stosowania winorelbiny, metabolizowanej przez CYP3A4). Jeśli jest to konieczne, należy rozważyć korzyści i ryzyko takiego postępowania, po dyskusji z monitorem medycznym.</p>

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat schematów chemioterapii otrzymanych przez pacjentów włączonych do grupy kontrolnej badania ALINA.

Tabela 15. Schematy chemioterapii otrzymane przez pacjentów w grupie kontrolnej; badanie ALINA.

Otrzymane leczenie	CHT, N = 120 [^]
	ogółem 96 (80%)
związek platyny [#] + pemetreksed	1 cykl 0 (0,0%)
	2 cykle 1 (0,8%)
	3 cykle 7 (5,8%)
	4 cykle 88 (73,3%)
	ogółem 23 (19,2%)
związek platyny [#] + winorelbina	1 cykl 3 (2,5%)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Otrzymane leczenie	CHT, N = 120 [^]
2 cykle	0 (0,0%)
3 cykle	1 (0,8%)
4 cykle	19 (15,8%)
ogółem	1 (0,8%)
związek platyny [#] + gemcytabina	1 (0,8%)
Zamiana cisplatyny na karboplatynę	14 (11,7%)

[^] liczba pacjentów poddanych randomizacji do grupy CHT, którzy otrzymali leczenie (7 pacjentów randomizowanych do grupy CHT nie otrzymało leczenia);

[#] z wyjątkiem jednego pacjenta, który od początku otrzymywał karboplatynę, wszyscy pozostali pacjenci rozpoczęli leczenie od cisplatyny.

Zgodnie z protokołem badania, wszyscy pacjenci przypisani do grupy kontrolnej w wyniku procesu randomizacji byli leczeni dwulekowym schematem chemioterapii zawierającym związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) oraz jeden z następujących leków przeciwnowotworowych: pemetreksed, winorelbinę lub gemcytabinę. Najczęściej stosowanym schematem chemioterapii było leczenie skojarzone związkiem platyny + pemetreksedem otrzymane przez 96 pacjentów (80%), z czego 88 chorych otrzymało całe zaplanowane leczenie, tj. 4 cykle chemioterapii. Schemat leczenia związkiem platyny + winorelbinę stosowano u 23 (19,2%) chorych, a związkiem platyny + gemcytabinę u jednego pacjenta. Zgodnie z protokołem badania, u niemal wszystkich pacjentów leczenie rozpoczęto od cisplatyny, a zamianę stosowanego związku platyny na karboplatynę z powodu nietolerancji cisplatyny odnotowano u 14 pacjentów (11,7%).

5.3.1 Czas leczenia

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat czasu leczenia otrzymanego przez pacjentów leczonych alektynibem lub chemioterapią do daty odcięcia danych 26 czerwca 2023 r., tj. do czasu zakończenia zabierania danych uwzględnionych w opisywanej analizie.

Tabela 16. Czas leczenia pacjentów w badaniu ALINA, ALE vs CHT (EPAR 2024).

Oceniany parametr	ALE, N = 128	CHT, N = 120
Czas leczenia		
Mediana (zakres) [mies.]	23,9 (0-25)	2,1 (0-4)
Średnia (SD) [mies.]	21,3 (6,3)	2,2 (0,5)
Czas trwania leczenia, n (%)	od 0 do ≤6 mies.: 11 (8,6%) od 6 do ≤12 mies.: 1 (0,8%) od 12 do ≤18 mies.: 4 (3,1%) od 18 do ≤24 mies.: 84 (65,6%) od 24 do ≤30 mies.: 28 (21,9%)	bd.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Oceniany parametr	ALE, N = 128	CHT, N = 120
Intensywność dawki		
Mediana (zakres) [%]	99,4 (47-100)	100 (91-101)
Średnia (SD) [%]	91,1 (14,8)	bd.
Liczba otrzymanych dawek/cykli		
Mediana (zakres)	1434,0 (14-1522) ¹	4,0 (1-4) ²
Średnia (SD)	1274,4 (380,7) ¹	3,8 (0,5) ²
Liczba otrzymanych dawek/cykli, n (%)	bd.	1 cykl: 3 (2,5%) 2 cykle: 1 (0,8%) 3 cykle: 8 (6,7%) 4 cykle: 108 (90,0%)
Całkowita dawka skumulowana		
Mediana (zakres) [mg]	834 300,00 (8 400,0-913 200,0)	bd.
Średnia (SD) [mg]	711 029,30 (243 018,85)	

1 dotyczy liczby otrzymanych dawek alektynibu;

2 dotyczy liczby otrzymanych cykli chemioterapii.

Wśród włączonych do badania *ALINA* pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku mediana czasu leczenia była równa 23,9 miesiąca w grupie leczonej alektynibem oraz 2,1 miesiąca w grupie chemioterapii, mediana intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,4% oraz 100%. Czas leczenia otrzymanego przez chorych włączonych do grupy interwencji był zgodny z zaplanowanym czasem terapii, określonym w protokole badania, zgodnie z którym alektynib powinien być stosowany przez 24 miesiące (w wybranych sytuacjach wskazane było wcześniejsze zakończenia leczenia). Z kolei, w grupie kontrolnej odnotowano zdecydowanie krótszy czas otrzymanego leczenia, podobnie wynikający z planu badania, zgodnie z którym czas trwania chemioterapii powinien wynosić cztery 21-dniowe cykle (ponownie, w określonych przypadkach wskazane było wcześniejsze zakończenie terapii).

5.3.2 Kolejne linie leczenia otrzymane po nawrocie choroby

Zgodnie z protokołem badania *ALINA*, jedną z sytuacji wymagających zakończenia leczenia alektynibem lub chemioterapią było stwierdzenie nawrotu raka płuc obserwowanego w trakcie terapii. Nie przedstawiono szczegółowych wytycznych postępowania po nawrocie choroby, decyzję na temat leczenia nawrotu NDRP podejmował badacz, w zależności od własnej oceny klinicznej.

W poniższej tabeli podsumowano informacje na temat kolejnych linii leczenia otrzymanych przez pacjentów włączonych do badania *ALINA* po wystąpieniu nawrotu choroby.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 17. Kolejne linie leczenia otrzymane po nawrocie choroby; ALE vs CHT; badanie ALINA.

Otrzymane leczenie ¹	ALE, N = 15 ²	CHT, N = 49 ³
Pacjenci, którzy otrzymali dowolne leczenie po nawrocie choroby	13 (86,7%)	43 (87,8%)
Leczenie systemowe	13 (86,7%)	38 (77,6%)
ALK TKI	7 (46,7%)	37 (75,5%)
– Alektynib	4 (26,7%)	29 (59,2%)
– Brygatynib	4 (26,7%)	4 (8,2%)
– Kryzotynib	0 (0,0%)	4 (8,2%)
– Lorlatynib	0 (0,0%)	2 (4,1%)
– Cerytynib	0 (0,0%)	1 (2,0%)
Chemioterapia	6 (40,0%)	2 (4,1%)
Immunoterapia	1 (6,7%)	1 (2,0%)
Inne leczenie przeciwnowotworowe	1 (6,7%)	1 (2,0%)
Radioterapia	5 (33,3%)	9 (18,4%)
Leczenie operacyjne	1 (6,7%)	3 (6,1%)

1 przedstawione w tabeli dane dotyczą jakiegokolwiek leczenia otrzymanego w dniu stwierdzenia nawrotu choroby lub później; pacjenci mogli otrzymać więcej niż jedną kolejną linię leczenia;

2 liczba pacjentów w grupie ALE, u których odnotowano wystąpienie nawrotu choroby;

3 liczba pacjentów w grupie CHT, u których odnotowano wystąpienie nawrotu choroby.

Nawrót choroby odnotowano u 15 pacjentów w grupie interwencji oraz u 49 pacjentów w grupie kontrolnej, po stwierdzeniu nawrotu ≥ 1 linię leczenia otrzymało odpowiednio 13/15 (86,7%) oraz 43/49 (87,8%) chorych. W obu analizowanych grupach (ALE vs CHT) jako kolejną terapię po nawrocie raka płuca najczęściej stosowano leczenie systemowe (13/15 [86,7%] vs 38/49 [77,6%]), w tym inhibitory kinazy tyrozynowej ALK (7/15 vs 37/49) i chemioterapię (6/15 vs 2/49), rzadziej także immunoterapię i inne leki przeciwnowotworowe. Ponadto, po nawrocie choroby radioterapię zastosowano u 33,3% chorych (5/15) z grupy interwencji oraz u 18,4% chorych (9/49) z grupy kontrolnej, a leczenie operacyjne odpowiednio u 6,7% (1/15) oraz 6,1% (3/49) pacjentów.

5.4 Skuteczność kliniczna

Zgodnie z planem badania, opisywana analiza przeprowadzona przez niezależny komitet monitorujący została wykonana po odnotowaniu 67% wymaganej liczby zdarzeń uwzględnianych w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. po wystąpieniu 59 przypadków nawrotu choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-III A. Odcięcie danych wykonano 26 czerwca 2023 r., po upływie około 18 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta. W tym momencie leczenie alektynibem kontynuowało 26 chorych (20,0%) w grupie interwencji, do tego czasu wszyscy pacjenci włączeni do grupy kontrolnej zakończyli stosowanie chemioterapii. Mediana okresu obserwacji prowadzonej pod kątem przeżycia wynosiła 27,8 miesięcy (27,8 mies. dla grupy ALE vs 28,4 mies. dla grupy CHT).

W ocenie skuteczności porównywanych interwencji uwzględniono populację ITT, obejmującą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Dodatkowo, przeprowadzono analizy w podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych cech klinicznych lub demograficznych. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *Disease-Free Survival*). Ponadto, w analizie skuteczności uwzględniono ocenę przeżycia bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS, z ang. *Central Nervous System Disease-Free Survival*), ocenę przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36v2.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności porównywanych interwencji.

Tabela 18. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności ALE vs CHT; badanie ALINA.

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)	czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby lub stwierdzenia nowego pierwotnego ogniska NDRP (ocena badacza), lub zgonu z dowolnej przyczyny
Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS, z ang. <i>Central Nervous System Disease-Free Survival</i>)	czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu z dowolnej przyczyny
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)	czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)	Jakość życia oceniana według kwestionariusza SF-36v2 wypełnianego przez pacjentów, ocena 8 domen jakości życia (funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
	problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego) oraz wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego (MCS) jakości życia

5.4.1 Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *ALINA*, tj. przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *Disease-Free Survival*) definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby lub do stwierdzenia nowego pierwotnego ogniska NDRP, lub zgonu z dowolnej przyczyny. Analiza pod kątem występowania nawrotu choroby była prowadzona przez badacza na podstawie zintegrowanej oceny: obrazu radiologicznego, wyniku biopsji (jeśli pobranie materiału do badania było wykonalne) oraz stanu klinicznego pacjenta.

Przy oszacowaniu median DFS oraz prawdopodobieństwa 2- i 3-letniego przeżycia bez zdarzenia wykorzystano metody Kaplana-Meiera, a odpowiadające im 95% przedziały ufności wyznaczano za pomocą odpowiednio: metody Brookmeyer-Crowley oraz formuły Greenwooda. Uzyskane w ten sposób wyniki analiz DFS dla poszczególnych grup porównywano następnie za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. Wartości hazardu względnego dla ocenianych porównań wyznaczano z wykorzystaniem stratyfikowanego modelu regresji Coxa, uwzględniając następujące czynniki stratyfikacji: rasa (azjatycka vs inna) oraz stopień zaawansowania klinicznego NDRP (IB [≥ 4 cm] vs II vs IIIA).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS).

Tabela 19. Przeżycie wolne od choroby (DFS); ALE vs CHT; badanie *ALINA*.

Punkt końcowy	ALE, N = 130	CHT, N = 127
liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%)	15 (11,5%) (nawrót: 15 [^] , zgon: 0 [^])	50 (39,4%) (nawrót: 49 [^] , zgon: 1 [^])
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO [#])	41,3 (28,5; NDO)
2-letnie DFS (95% CI [#])	93,6% (89,38%; 97,91%)	63,7% (54,59%; 72,90%)
3-letnie DFS (95% CI [#])	88,7% (81,76%; 95,63%)	54,0% (43,73%; 64,21%)
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR (95% CI)	0,24 (0,13; 0,43), p <0,0001	

¹ zdarzenie, tj. nawrót choroby lub zgon;

[^] dane zaczerpnięte z doniesienia konferencyjnego *Solomon 2023*.

[#] dane zaczerpnięte z dokumentu *EPAR 2024*.

NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

W analizowanym okresie obserwacji nawrót choroby lub zgon odnotowano u 15 pacjentów (11,5%) leczonych alektynibem oraz u 50 chorych (39,4%) otrzymujących chemioterapię. W grupie interwencji

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej mediana DFS była równa 41,3 miesiąca. W grupie pacjentów leczonych alektynibem odnotowano o 76% mniejsze ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie w porównaniu do grupy kontrolnej (chemioterapii), obserwowana różnica była istotna statystycznie, HR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,43), $p < 0,0001$. Dwuletnie prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (tj. nawrotu choroby lub zgonu) oszacowano na 93,6% dla grupy ALE oraz 63,7% dla grupy CHT, natomiast trzyletnie odpowiednio 88,7% dla grupy interwencji oraz 54,0% dla grupy kontrolnej. Ogółem, obserwowane wyniki wskazywały na istotnie statystycznie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od choroby (DFS).

Dodatkowo, w dostępnym na stronie Europejskiej Agencji Leków dokumencie EPAR (*EPAR 2024*) podano informację, że wyniki analizy DFS prowadzonej przez niezależną zaślepioną komisję (BICR) były zgodne z wynikami opisanej powyżej oceny według badacza – hazard względny dla porównania ALE vs CHT wyniósł 0,30 (95% CI: 0,17; 0,54) (analiza stratyfikowana).

5.4.1.1 Analiza w podgrupach

5.4.1.1.1 Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, do badania *ALINA* włączano pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, kwalifikujących się do przeprowadzenia operacji resekcji nowotworu, tj. chorych z chorobą w stopniu zaawansowania od IB (wielkość guza ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM opracowanej przez AJCC/UICC. Zaplanowano, że pacjenci z NDRP w stadium IB powinni stanowić maksymalnie 25% populacji ogólnej badania, a większość pacjentów włączanych do badania mają stanowić chorzy z chorobą w stadium II-IIIa. Ze względu na możliwe różnice w zakresie korzyści klinicznych terapii alektynibem występujące w zależności od zaawansowania klinicznego choroby, w badaniu *ALINA* zaplanowano analizę skuteczności ALE vs CHT w pierwszej kolejności w podgrupie pacjentów z chorobą w II-IIIa stopniu zaawansowania (tj. u chorych, u których spodziewano się silniejszego efektu klinicznego), a dopiero po wykazaniu przewagi alektynibu nad komparatorem w ocenianej podgrupie, prowadzono analizę w populacji ogólnej badania.

Wśród pacjentów z chorobą w II-IIIa stopniu zaawansowania mediana obserwacji była równa 27,9 mies. dla grupy ALE vs 27,8 mies. dla grupy CHT. Dla podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu zaawansowania IB takie informacje nie były dostępne.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS) w podgrupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.

Tabela 20. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego; ALE vs CHT; badanie ALINA.

Punkt końcowy	ALE	CHT
Stopień zaawansowania IB¹		
liczebność grup	14 ²	12 ²
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	1	5
mediana DFS [mies.] (EPAR 2024)	NO	41,3
2-letnie DFS (95% CI)	92,3% (77,8%, 100%)	71,6% (44,2%; 98,9%)
3-letnie DFS (95% CI)	92,3% (77,8%, 100%)	61,4% (31,5%; 91,3%)
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ³ (95% CI)	0,21 (0,02; 1,84)	
Stopień zaawansowania II¹		
liczebność grup	47 ⁴	45 ⁴
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	5	17
mediana DFS [mies.] (EPAR 2024)	NO	NO
2-letnie DFS (95% CI)	95,6% (89,5%, 100%)	66,3% (51,7%, 81,0%)
3-letnie DFS (95% CI)	86,3% (72,8%, 99,9%)	59,5% (43,5%, 75,4%)
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ³ (95% CI)	0,24 (0,09; 0,65)	
Stopień zaawansowania IIIA¹		
liczebność grup	69 ⁵	70 ⁵
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	9	28
mediana DFS [mies.] (EPAR 2024)	NO	33,1
2-letnie DFS (95% CI)	92,7% (86,4%, 98,9%)	60,7% (47,9%, 73,5%)
3-letnie DFS (95% CI)	90,3% (82,7%, 97,9%)	48,6% (33,8%, 63,4%)
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ³ (95% CI)	0,25 (0,12; 0,53)	
Stopień zaawansowania II-III¹		
liczebność grup	116	115
liczba pacjentów ze zdarzeniem ⁶ , n (%)	14 (12,1%*) (nawrót: 14 [^] , zgon: 0 [^])	45 (39,1%*) (nawrót: 44 [^] , zgon: 1 [^])
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO [#])	44,4 (27,8; NDO)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Punkt końcowy	ALE	CHT
2-letnie DFS (95% CI#)	93,8% (89,36%; 98,25%)	63,0% (53,33%; 72,68%)
3-letnie DFS (95% CI#)	88,3% (80,83%; 95,83%)	53,3% (42,34%; 64,16%)
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ⁷ (95% CI)	0,24 (0,13; 0,45), p <0,0001	

[^] dane zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Solomon 2023*;

[#] dane zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2024*;

¹ wg 7. edycji klasyfikacji TNM, opracowanej przez AJCC/UICC;

² wśród 26 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=14 vs CHT, N=12) odnotowano łącznie 6 zdarzeń;

³ analiza niestratyfikowana; nie skorygowano szerokości przedziałów ufności z powodu wielokrotnych porównań;

⁴ wśród 92 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=47 vs CHT, N=45) odnotowano łącznie 22 zdarzenia;

⁵ wśród 139 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=69 vs CHT, N=70) odnotowano łącznie 37 zdarzeń;

⁶ zdarzenie, tj. nawrót choroby lub zgon;

⁷ HR wyznaczono z wykorzystaniem stratyfikowanego modelu regresji Coxa, uwzględniono następujące czynniki stratyfikacji: rasa (azjatycka vs inna).

NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

W najmniej licznej podgrupie pacjentów z chorobą w stopniu zaawansowania IB (14 vs 12), wynik był spójny z analizą ITT i wskazywał na wyższą skuteczność alektynibu, ale różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej: HR = 0,21 (95% CI: 0,02; 1,84). Prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (tj. nawrotu choroby lub zgonu) przez co najmniej 3 lata oszacowano na 92,3% dla grupy ALE oraz 61,4% dla grupy CHT.

Do daty odcięcia danych, wśród pacjentów z NDRP w II-III A stopniu zaawansowania odnotowano łącznie 59 zdarzeń, w tym nawrót choroby lub zgon wystąpił u 14 chorych (12,1%) stosujących alektynib i u 45 chorych (39,1%) leczonych chemioterapią. W grupie interwencji mediana DFS nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej mediana DFS była równa 44,4 miesiąca. Przekładało się to na istotnie niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie obserwowane wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do grupy chorych otrzymujących chemioterapię, HR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,45), p < 0,0001. Zbliżone wyniki odnotowano w analizach przeprowadzonych dla podgrup pacjentów z chorobą w II stopniu zaawansowania (HR = 0,24 [95% CI: 0,09; 0,65]) oraz chorych z chorobą w stadium III A (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,53]). Za pomocą metody Kaplana-Meiera 3-letnie DFS dla grupy pacjentów leczonych alektynibem z NDRP w II-II A stopniu zaawansowania oszacowano na 88,3%, a dla odpowiadającej im grupy chorych otrzymujących chemioterapię – na 53,3%.

Zgodnie z informacjami dostępnymi w dokumencie EPAR (*EPAR 2024*), w podgrupie pacjentów z NDRP w II-III A stopniu zaawansowania, wyniki analizy DFS prowadzonej przez niezależną zaślepioną komisję (BICR) były zgodne z wynikami opisanej powyżej oceny według badacza: ocena badacza: HR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,45), ocena BICR: HR = 0,29 (95% CI: 0,15; 0,55).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

5.4.1.1.1.1 Ocena zaawansowania klinicznego wg 8. edycji klasyfikacji TNM

W badaniu *ALINA* ocenę zaawansowania klinicznego niedrobnokomórkowego raka płuca u kwalifikowanych pacjentów prowadzono zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM, opracowaną przez UICC/AJCC. Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, do badania włączano chorych z chorobą w stopniu zaawansowania IB (≥ 4 cm), II lub IIIA (wykluczano pacjentów z chorobą z cechą N3), a zaklasyfikowanie pacjenta do jednego z wymienionych stopni zaawansowania było jednym z czynników stratyfikacji uwzględnionych w procesie randomizacji.

Dodatkowo, autorzy badania przeprowadzili ocenę zaawansowania choroby wśród włączonych pacjentów, zgodnie ze zaktualizowaną, 8. edycją klasyfikacji TNM wg AJCC. W związku z wprowadzonymi zmianami, zgodnie z nowszą wersją klasyfikacji mniej pacjentów zaklasyfikowano do stopnia zaawansowania IB (w 8. edycji klasyfikacji stosowano bardziej restrykcyjne kryteria dotyczące wielkości guza, dopuszczano największy wymiar guza wynoszący > 3 i ≤ 4 cm, podczas gdy w poprzedniej wersji było to > 3 oraz ≤ 5 cm). Ponadto, część pacjentów włączonych do badania reklasyfikowano do stopnia IIIB (zgodnie z poprzednią wersją klasyfikacji, tych chorych zaliczano do innych stopni zaawansowania [IIIA]).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS) w podgrupach wyróżnionych pod względem stopnia zaawansowania klinicznego wg 8. edycji klasyfikacji TNM.

Tabela 21. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wg 8. edycji klasyfikacji TNM; ALE vs CHT; badanie *ALINA* (*Wu 2024a*).

Punkt końcowy	ALE	CHT
Stopień zaawansowania IB		
liczebność grup	6 ¹	5 ¹
2-letnie DFS	100%	100%
3-letnie DFS	100%	100%
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ² (95% CI)	<0,01 (0,00; NDO)	
Stopień zaawansowania II		
liczebność grup	51 ³	48 ³
2-letnie DFS	93,8%	67,2%
3-letnie DFS	84,7%	57,5%
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ² (95% CI)	0,28 (0,11; 0,70)	

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Punkt końcowy	ALE	CHT
Stopień zaawansowania IIIA		
liczebność grup	66 ⁴	68 ⁴
2-letnie DFS (95% CI)	92,3%	62,7%
3-letnie DFS (95% CI)	92,3%	50,2%
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ² (95% CI)	0,22 (0,10; 0,51)	
Stopień zaawansowania IIIB		
liczebność grup	7 ⁵	6 ⁵
2-letnie DFS	100%	16,7%
3-letnie DFS	85,7%	16,7%
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ² (95% CI)	0,16 (0,03; 0,85)	

- 1 wśród 11 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=6 vs CHT, N=5) odnotowano łącznie 1 zdarzenie;
- 2 analiza niestratyfikowana;
- 3 wśród 99 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=51 vs CHT, N=48) odnotowano łącznie 24 zdarzenia;
- 4 wśród 134 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=66 vs CHT, N=68) odnotowano łącznie 33 zdarzenia;
- 5 wśród 13 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=7 vs CHT, N=6) odnotowano łącznie 7 zdarzeń.

W przeprowadzonej analizie DFS, wśród pacjentów z chorobą w stopniu zaawansowania IB odnotowano jedno zdarzenie i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR < 0,01 (95% CI: 0,00; NDO). Jednak, niewielka liczebność porównywanych grup (ALE vs CHT: 6 vs 7) oraz bardzo mała liczba odnotowanych zdarzeń znacznie ograniczają możliwość wykazania istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. W obu grupach (ALE vs CHT) prawdopodobieństwo 2-letniego oraz 3-letniego przeżycia bez nawrotu choroby lub zgonu oszacowano na 100%.

W pozostałych analizowanych podgrupach, obejmujących pacjentów zreklasyfikowanych zgodnie z 8. edycją klasyfikacji TNM do stopni zaawansowania II, IIIA lub IIIB, odnotowano istotnie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby lub zgonu, wartości HR były równe odpowiednio: 0,28 (95% CI: 0,11; 0,70) dla podgrupy z chorobą w stadium II, 0,22 (95% CI: 0,10; 0,51) dla podgrupy IIIA oraz 0,16 (95% CI: 0,03; 0,85) dla podgrupy IIIB. W każdej z analizowanej podgrup, obserwowano wysokie prawdopodobieństwo co najmniej 3-letniego przeżycia bez nawrotu choroby lub zgonu u pacjentów leczonych alektynibem, oszacowane na 84,7% dla podgrupy pacjentów z chorobą w II stopniu zaawansowania, 92,3% dla podgrupy z chorobą w stopniu IIIA oraz 85,7% dla podgrupy z chorobą w stopniu IIIB; w odpowiadających im grupach chorych leczonych chemioterapią oszacowane 3-letnie DFS było równe odpowiednio: 57,5%, 50,2% oraz 16,7%.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

5.4.1.1.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od zaawansowania choroby w obrębie węzłów chłonnych (cecha N)

Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, do badania ALINA włączano pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IB-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji TNM). Do badania kwalifikowano pacjentów bez zajęcia nowotworowego regionalnych węzłów chłonnych (N0), z przerzutami do węzłów wewnątrzplucnych, okołoskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza pierwotnego (N1) oraz z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersiowych po stronie guza pierwotnego i/lub do węzłów podostrogowych (N2). Kryterium wykluczenia stanowiło stwierdzenie cechy N3, tj. zajęcie węzłów chłonnych śródpiersiowych lub wnekowych po stronie przeciwnej; zajęcie węzłów wzdłuż mięśni pochyłych po tej samej lub przeciwnej stronie lub przerzuty w węzłach nadobojczykowych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS) w podgrupach wyróżnionych pod względem zaawansowania choroby w obrębie węzłów chłonnych (cecha N).

Tabela 22. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od zaawansowania choroby w obrębie węzłów chłonnych (cecha N); ALE vs CHT; badanie ALINA (Wu 2024a).

Punkt końcowy	ALE	CHT
N0		
liczebność grup	21 ¹	18 ¹
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	2	9
mediana DFS [mies.]	NO	37,4
2-letnie DFS	94,7%	60,0%
3-letnie DFS	94,7%	60,0%
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ² (95% CI)	0,19 (0,04; 0,88)	
N1		
liczebność grup	45 ³	43 ³
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	6	14
mediana DFS [mies.]	NO	NO
2-letnie DFS	90,9%	70,8%
3-letnie DFS	81,5%	58,9%
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ² (95% CI)	0,34 (0,13; 0,89)	

Punkt końcowy	ALE	CHT
	N2	
liczebność grup	64 ⁴	66 ⁴
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	7	27
mediana DFS [mies.]	NO	33,1
2-letnie DFS (95% CI)	95,2%	60,1%
3-letnie DFS (95% CI)	92,6%	47,5%
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ² (95% CI)	0,21 (0,09; 0,47)	

- 1 wśród 39 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=21 vs CHT, N=18) odnotowano łącznie 11 zdarzeń;
- 2 analiza niestratyfikowana;
- 3 wśród 88 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=45 vs CHT, N=43) odnotowano łącznie 20 zdarzeń;
- 4 wśród 130 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=64 vs CHT, N=66) odnotowano łącznie 34 zdarzenia.

Wśród pacjentów bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, wykazano istotnie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby lub zgonu, HR = 0,19 (95% CI: 0,04; 0,88). W grupie interwencji mediana DFS nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej była równa 37,4 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia bez zdarzenia oszacowano odpowiednio na 94,7% oraz 60,0%. Wśród pacjentów z cechą N2, w obu porównywanych grupach mediana DFS nie została osiągnięta, a 3-letnie DFS oszacowano na 81,5% dla grupy interwencji i 58,9% dla grupy kontrolnej. U pacjentów ze stopniem N1 leczonych alektynibem mediany DFS nie osiągnięto, a 3-letnie DFS oszacowano na 92,6%, w odpowiedniej grupie kontrolnej (chemioterapii) mediana DFS była równa 33,1 mies., a 3-letnie DFS – 47,5%. W obu analizowanych podgrupach odnotowano istotnie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie zapobiegania występowaniu ocenianego punktu końcowego (DFS), wartości HR wyniosły 0,34 (95% CI: 0,13; 0,89) dla podgrupy pacjentów z cechą N1 oraz 0,21 (95% CI: 0,09; 0,47) dla podgrupy N2.

5.4.1.1.3 Analiza w pozostałych wyróżnionych podgrupach

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS) dla pozostałych podgrup wyróżnionych przez autorów badania ALINA.

Tabela 23. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w pozostałych wyróżnionych podgrupach; ALE vs CHT; badanie ALINA.

Podgrupa	ALE		CHT		nawrót choroby lub zgon, ALE vs CHT, HR (95% CI) ¹
	n/N (EPAR 2024)	Mediana DFS [mies.] (EPAR 2024)	n/N (EPAR 2024)	Mediana DFS [mies.] (EPAR 2024)	
Populacja ogólna					
Wszyscy pacjenci	15/130	NO	50/127	41,3	0,24 (0,14; 0,43)
Wiek					
<65 lat	11/103	NO	32/93	44,4	0,26 (0,13; 0,52)
≥65 lat	4/27	NO	18/34	23,1	0,24 (0,08; 0,71)
Płeć					
Mężczyźni	7/55	NO	28/68	33,1	0,26 (0,11; 0,60)
Kobiety	8/75	NO	22/59	41,3	0,22 (0,10; 0,50)
Rasa					
Azjatycka	9/72	NO	22/71	NO	0,36 (0,17; 0,79)
Inna	6/58	NO	28/56	28,5	0,16 (0,06; 0,38)
Stan sprawności wg ECOG					
0	7/72	NO	25/65	NO	0,20 (0,09; 0,46)
1	8/58	NO	25/62	37,4	0,31 (0,14; 0,69)
Palenie papierosów					
Osoby nigdy nie palące	10/84	NO	27/70	44,4	0,27 (0,13; 0,55)
Byli palacze	5/41	NO	23/54	33,1	0,22 (0,08; 0,57)
Obecni palacze	0/5	NO	0/3	NO	NDO
Wielkość guza nowotworowego (Wu 2024a)					
≤3 cm ²	bd.	bd.	bd.	bd.	0,30 (0,13; 0,67)
>3 cm ³	bd.	bd.	bd.	bd.	0,19 (0,08; 0,43)
Przeprowadzona procedura oceny regionalnych węzłów chłonnych (Wu 2024a)					
Limfadenektomia śródpiersiowych węzłów chłonnych ⁴	bd.	bd.	bd.	bd.	0,22 (0,11; 0,44)
Sampling węzłów chłonnych ⁵	bd.	bd.	bd.	bd.	0,30 (0,08; 1,16)
Nie wykonano limfadenektomii ani <i>samplingu</i> śródpiersiowych węzłów chłonnych ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	0,45 (0,05; 4,08)
Czas od leczenia operacyjnego do randomizacji (Wu 2024a)					
<8 tygodni ⁷	bd.	bd.	bd.	bd.	0,21 (0,09; 0,48)
≥8 tygodni ⁸	bd.	bd.	bd.	bd.	0,29 (0,13; 0,64)

1 nie skorygowano szerokości przedziałów ufności z powodu wielokrotnych porównań.

2 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT): 31/147;

3 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT): 34/109;

Alecensa® (alektynib)

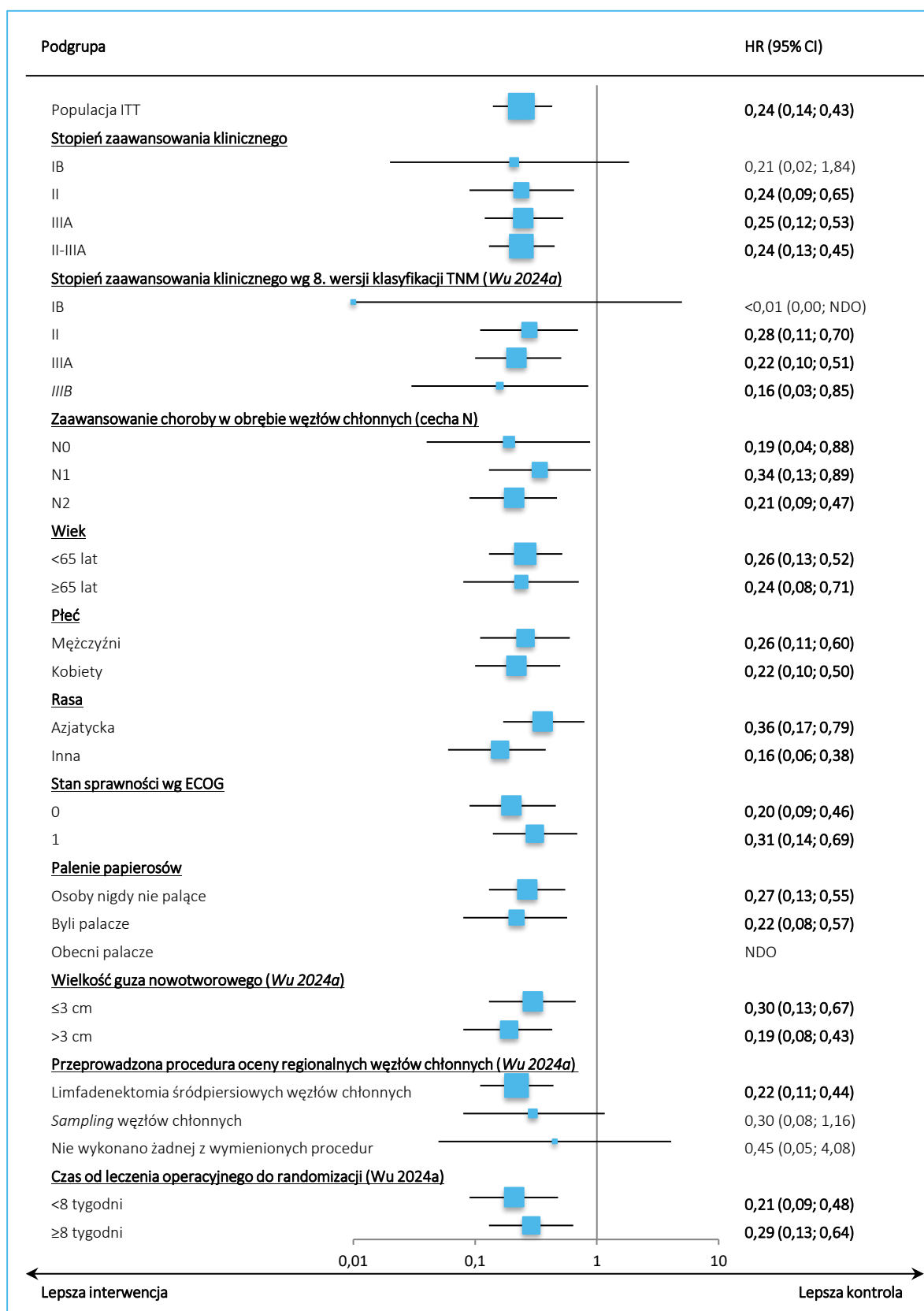
w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

- 4 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT): 50/213;
 - 5 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT): 10/34;
 - 6 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT): 5/10;
 - 7 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT): 34/141;
 - 8 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT): 31/116.
- NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

We wszystkich analizowanych podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych charakterystyk demograficznych, takich jak wiek, płeć lub rasa, w grupie interwencji (ALE) obserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie w porównaniu do grupy kontrolnej (CHT). Podobne zależności odnotowano w analizach przeprowadzonych dla podgrup wyróżnionych w zależności od wielkości guza nowotworowego, stanu sprawności wg ECOG oraz czasu od leczenia operacyjnego do randomizacji. W podgrupach wyróżnionych w zależności od przeprowadzonej procedury oceny regionalnych węzłów chłonnych, wyniki liczbowe przeprowadzonych analiz DFS wskazywały na przewagę alektynibu nad komparatorem (chemioterapią) w zakresie ocenianego punktu końcowego. Jednak, tylko wśród pacjentów, u których wykonano limfadenektomię śródpiersiowych węzłów chłonnych wykazano istotność statystyczną obserwowanych różnic, w podgrupach pacjentów, u których wykonano *sampling* śródpiersiowych węzłów chłonnych oraz pacjentów, u których nie przeprowadzono żadnej z wymienionych procedur, odnotowane różnice nie były istotne statystycznie. Wśród chorych, którzy nigdy nie palili papierosów oraz wśród byłych palaczy odnotowano istotną przewagę ALE nad CHT w zakresie zapobiegania nawrotu choroby lub zgonu. Podgrupa obecnych palaczy była mało liczna, w analizowanym okresie nie odnotowano żadnych zdarzeń (nawrotu choroby lub zgonu), w związku z czym przeprowadzenie analizy było niemożliwe.

Wyniki oceny DFS w analizowanych podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Podsumowanie oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS); analiza w populacji ITT oraz w wyróżnionych podgrupach; ALE vs CHT; badanie ALINA.



Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Ogółem, w analizowanych podgrupach obserwowano spójne wyniki, wskazujące na wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie, w większości przypadków odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

5.4.1.2 Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka

Badanie *ALINA* było próbą międzynarodową, prowadzoną przede wszystkim w Azji i Europie (w tym w Polsce), a także w wybranych ośrodkach w Ameryce Północnej, Australii i Afryce. Pozwoliło to na kwalifikowanie do badania pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym i przynależności rasowej, umożliwiając uogólnienie wyników badania na całą, globalną populację pacjentów z ALK-dodatnim NDRP.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo wyniki oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS) dla wyróżnionej w obrębie populacji ogólnej badania podgrupy pacjentów ras innych niż azjatycka, której większość stanowiły osoby rasy białej (94%). Informacje zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Barlesi 2023*.

Tabela 24. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w podgrupie pacjentów ras innych niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie *ALINA* (*Barlesi 2023*).

Punkt końcowy	ALE	CHT
Rasa inna niż azjatycka¹		
liczebność grup	58 ²	56 ²
liczba pacjentów ze zdarzeniem [^] , n (%)	6 (10,3%)	28 (50,0%)
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO	28,5 (20,3; NDO)
2-letnie DFS	91,4%	53,4%
ALE vs CHT		
nawrót choroby lub zgon, HR ³ (95% CI)	0,16 (0,06; 0,38)	

[^] zdarzenie, tj. nawrót choroby lub zgon;

¹ dane dla mediany obserwacji równej 31,0 mies. (30,4 mies. dla grupy ALE vs 31,3 mies. dla grupy CHT);

² wśród 114 pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE, N=58 vs CHT, N=56) odnotowano łącznie 34 zdarzenia;

³ analiza niestratyfikowana;

NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

Dla podgrupy obejmującej pacjentów ras innych niż azjatycka prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia bez nawrotu choroby lub zgonu oszacowano na 91,4% dla grupy interwencji oraz 53,4% dla grupy kontrolnej. W grupie chorych leczonych alektynibem mediana DFS nie została osiągnięta, a w grupie chemioterapii mediana DFS była równa 28,5 miesiąca. W analizowanej podgrupie (pacjentów ras innych niż azjatycka) zaobserwowano istotną statystycznie przewagę alektynibu nad komparatorem

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

(chemioterapią) w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie, HR = 0,16 (95% CI: 0,06; 0,38).

W doniesieniu konferencyjnym *Barlesi 2023* przedstawiono także wynik analiz przeżycia wolnego od choroby dla podgrup wyróżnionych wśród pacjentów ras innych niż azjatycka, zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przeżycie wolne od choroby (DFS); pacjenci ras innych niż azjatycka; analiza w podgrupach; ALE vs CHT; badanie ALINA (*Barlesi 2023*).

Podgrupa	liczba zdarzeń / liczba pacjentów ¹	nawrót choroby lub zgon, ALE vs CHT, HR (95% CI) ²
Pacjenci ras innych niż azjatycka		
Ogółem	34/114	0,16 (0,06; 0,38)
Wiek		
<65 lat	20/81	0,18 (0,06; 0,52)
≥65 lat	14/33	0,15 (0,03; 0,66)
Płeć		
Mężczyźni	20/59	0,19 (0,05; 0,64)
Kobiety	14/55	0,14 (0,04; 0,51)
Stan sprawności wg ECOG		
0	17/72	0,11 (0,03; 0,37)
1	17/42	0,29 (0,08; 1,01)
Palenie papierosów		
Osoby nigdy nie palące	17/61	0,20 (0,07; 0,63)
Byli palacze	0/7	NDO
Obecni palacze	17/46	0,12 (0,03; 0,52)
Stopień zaawansowania klinicznego		
IB	5/19	<0,01 (0,00; NDO)
II	11/43	0,17 (0,04; 0,80)
IIIA	18/52	0,20 (0,07; 0,61)
Zaawansowanie choroby w obrębie węzłów chłonnych (cecha N)		
N0	7/27	<0,01 (0,00; NDO)
N1	11/38	0,35 (0,10; 1,19)
N2	16/49	0,10 (0,02; 0,44)

1 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT);

2 nie skorygowano szerokości przedziałów ufności z powodu wielokrotnych porównań.

NDO – nie do oceny.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania ALINA, we wszystkich podgrupach, wyróżnionych wśród pacjentów ras innych niż azjatycka, odnotowano spójnie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do

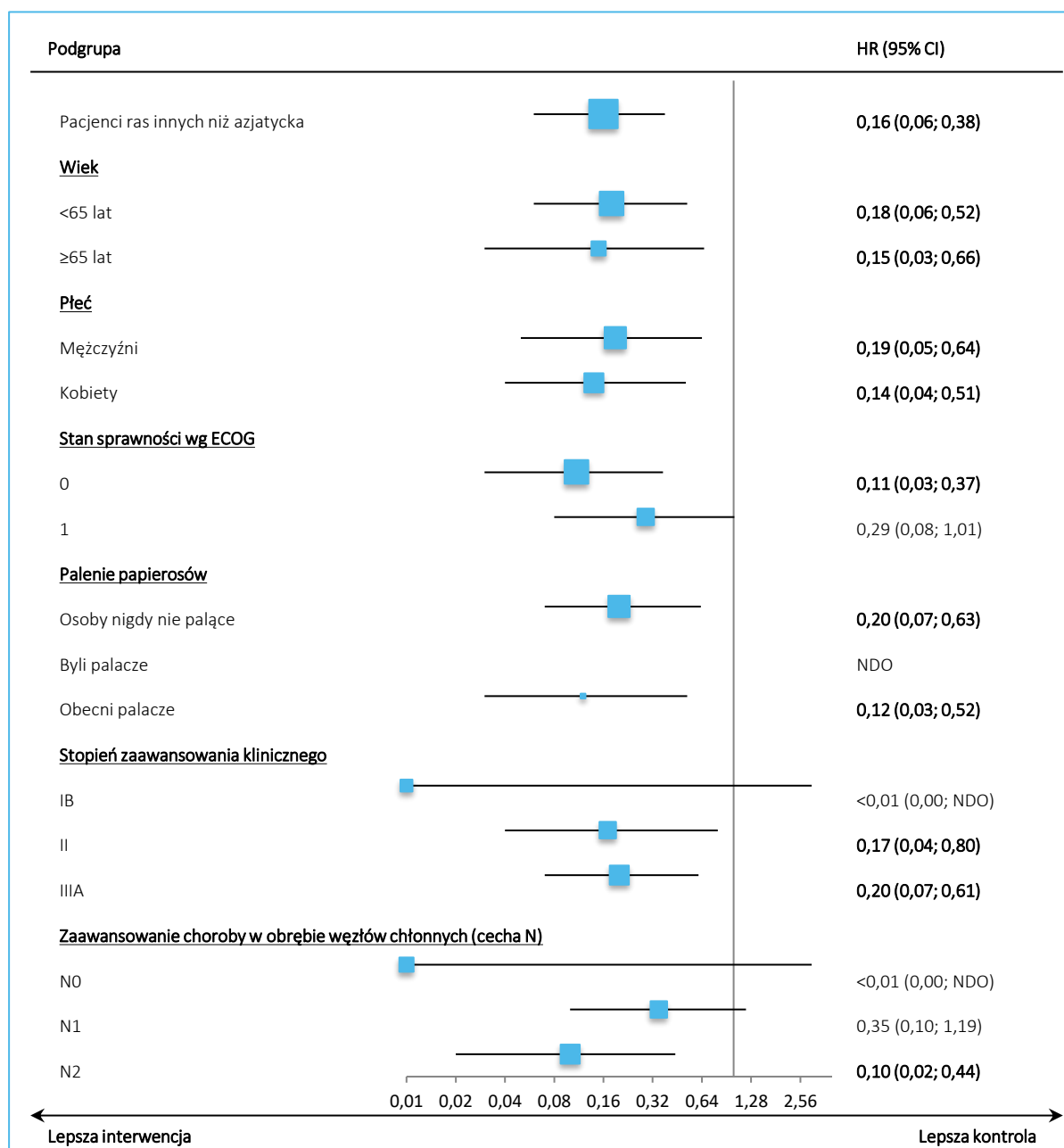
Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

chemioterapii w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie, a dla większości ocenianych podgrup obserwowane różnice osiągnęły istotność statystyczną.

Dodatkowo, wyniki oceny DFS w podgrupach wyróżnionych wśród pacjentów ras innych niż azjatycka podsumowano na poniższym wykresie.

Wykres 4. Podsumowanie oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS); analiza w podgrupach wyróżnionych wśród pacjentów ras innych niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie ALINA (Barlesi 2023).



5.4.1.3 Lokalizacja nawrotów choroby

W poniższej tabeli podsumowano dostępne informacje na temat lokalizacji nawrotów choroby odnotowanych u pacjentów włączonych do badania ALINA.

Tabela 26. Lokalizacja nawrotów choroby; ALE vs CHT; badanie ALINA.

Liczba pacjentów z nawrotem choroby ¹ , n (%)	ALE, N = 130	CHT, N = 127	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Nawroty choroby ogółem	15 (11,5%)	49 (38,6%)	0,30 (0,18; 0,51) p < 0,0001	-0,27 (-0,37; -0,17) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001	
Wyłącznie nawrót miejscowy/regionalny	9 (6,9%)	22 (17,3%)	0,40 (0,19; 0,83) p = 0,0146	-0,10 (-0,18; -0,03) NNH = 10 (6; 40) p = 0,0098	
Wyłącznie nawrót odległy	3 (2,3%)	22 (17,3%)	0,13 (0,04; 0,43) p = 0,0008	-0,15 (-0,22; -0,08) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001	
Nawrót miejscowy/regionalny oraz odległy	2 (1,5%)	5 (3,9%)	0,39 (0,08; 1,98) p = 0,2560	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2386	
Nowe ognisko pierwotne raka płuca	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,93 (0,12; 71,29) p = 0,5089	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4766	
Lokalizacja nawrotu odległego	Mózg	4 (3,1%*)	0,28 (0,09; 0,83) p = 0,0210	-0,08 (-0,14; -0,02) NNT = 13 (8; 58) p = 0,0120	
	Kości	1 (0,8%*)	0,12 (0,02; 0,96) p = 0,0459	-0,06 (-0,10; -0,01) NNT = 19 (10; 96) p = 0,0156	
	Nadnercze	0 (0,0%)	3 (2,4%*)	0,14 (0,01; 2,68) p = 0,1913	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1248
	Węzeł chłonny	0 (0,0%)	2 (1,6%*)	0,20 (0,01; 4,03) p = 0,2904	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2387
	Nerka	0 (0,0%)	1 (0,8%*)	0,33 (0,01; 7,92) p = 0,4909	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4713
	Otrzewna	0 (0,0%)	1 (0,8%*)	0,33 (0,01; 7,92) p = 0,4909	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4713
	Inne	1 (0,8%*)	0 (0,0%)	2,93 (0,12; 71,29) p = 0,5089	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4766

1 dane dotyczą pierwszego stwierdzonego nawrotu choroby.

Do daty odcięcia danych, nawrót choroby odnotowano u 15 pacjentów (11,5%) leczonych alektynibem oraz u 49 chorych (38,6%) otrzymujących chemioterapię, co wskazywało na istotnie mniejsze ryzyko nawrotu choroby w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,30 (95% CI: 0,18; 0,51), p < 0,0001. Wyłącznie nawrót miejscowy/regionalny zaobserwowano u 9 chorych (6,9%) w grupie ALE i u 22 chorych (17,3%) w grupie CHT, nawrót odległy odnotowano odpowiednio u 3 (2,3%) oraz

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

22 (17,3%) pacjentów, a zarówno nawrót miejscowy/regionalny, jak i nawrót odległy – u 2 (1,5%) oraz u 5 (3,9%) chorych. Wyłącznie nawrót miejscowy/regionalny oraz wyłącznie nawrót odległy odnotowano u istotnie mniejszego odsetka pacjentów w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RR było równe odpowiednio 0,40 (95% CI: 0,19; 0,83), $p = 0,0146$ oraz 0,13 (95% CI: 0,04; 0,43), $p = 0,0008$. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku rzadszych przypadków występowania nawrotu miejscowego/regionalnego oraz odległego (RR = 0,39 [95% CI: 0,08; 1,98] oraz nowego pierwotnego ogniska raka płuca (RR = 2,93 [95% CI: 0,12; 71,29])).

Najczęstszą lokalizacją nawrotu odległego był ośrodkowy układ nerwowy, co odnotowano u 4 chorych (3,1%) w grupie interwencji i u 14 pacjentów (11,0%) w grupie kontrolnej. Ryzyko występowania nawrotów choroby w obrębie OUN było istotnie niższe wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię, RR = 0,28 (95% CI: 0,09; 0,83), $p = 0,0210$. Do pozostałych lokalizacji odległego nawrotu choroby odnotowanych wśród pacjentów włączonych do grup ALE vs CHT należały: kości (0,8% vs 6,3%), nadnercze (0,0% vs 2,4%), odległe węzły chłonne (0,0% vs 1,6%), nerka (0,0% vs 0,8%), otrzewna (0,0% vs 0,8%) i inne (0,8% vs 0,0%). Przekładało się to na istotnie mniejsze prawdopodobieństwo nawrotu choroby w obrębie kości obserwowane wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do grupy chemioterapii, RR = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,96), $p = 0,0459$. Dla pozostałych rzadszych lokalizacji nawrotów odległych nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

5.4.2 Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS)

Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS, z ang. *Central Nervous System Disease-Free Survival*) było jednym z eksploracyjnych punktów końcowych ocenianych w badaniu ALINA. CNS DFS definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu z dowolnej przyczyny.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny CNS DFS wśród pacjentów włączonych do badania ALINA.

Tabela 27. Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS); ALE vs CHT; badanie ALINA.

Punkt końcowy	ALE, N = 130	CHT, N = 127
liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%) [^]	5 (3,9%*) (nawrót w obrębie OUN: 4, zgon: 1)	18 (14,2%*) (nawrót w obrębie OUN: 14, zgon: 4)
mediana CNS DFS (95% CI) [mies.] [#]	NO (NDO; NDO)	NO (NDO; NDO)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Punkt końcowy	ALE, N = 130	CHT, N = 127
2-letnie CNS DFS (95% CI) ²	98,4% (96,1%; 100%)	85,8% (78,8%; 92,8%)
3-letnie CNS DFS (95% CI) [#]	95,5% (90,99%; 99,99%)	79,7% (70,44%; 89,03%)
ALE vs CHT		
nawrót choroby w obrębie OUN lub zgon, HR ³ (95% CI) ¹	0,22 (0,08; 0,58)	

[^] dane zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Solomon 2023*;

[#] dane zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2024*;

¹ zdarzenie oznacza nawrót choroby w obrębie OUN lub zgon z dowolnej przyczyny;

² nie skorygowano szerokości przedziałów ufności z powodu wielokrotnych porównań;

³ analiza stratyfikowana, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: rasa, stopień zaawansowania klinicznego.

Nawrót choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgon odnotowano u 5 pacjentów (3,9%) w grupie interwencji (ALE) oraz u 18 chorych (14,2%) w grupie kontrolnej (CHT), mediana CNS DFS nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup. Za pomocą metody Kaplana-Meiera, prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia przez co najmniej 3 lata oszacowano na 95,5% dla grupy interwencji oraz 79,7% dla grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki wskazywały na wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu w analizowanym okresie, HR = 0,22 (95% CI: 0,08; 0,58).

5.4.2.1 Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS) w podgrupie obejmującej pacjentów ras innych niż azjatycka (w większości osoby rasy białej – 94%).

Tabela 28. Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS); analiza w podgrupie pacjentów ras innych niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie *ALINA (Barlesi 2023)*.

Punkt końcowy	ALE	CHT
Rasa inna niż azjatycka ¹		
liczebność grup	58	56
liczba pacjentów ze zdarzeniem [^] , n (%)	3 (5,2%) (nawrót w obrębie OUN: 2, zgon: 1)	10 (17,9%) (nawrót w obrębie OUN: 6, zgon: 4)
2-letnie CNS DFS	96,5%	83,8%
ALE vs CHT		
nawrót choroby w obrębie OUN lub zgon, HR ¹ (95% CI)	0,21 (0,06; 0,77)	

[^] zdarzenie oznacza nawrót choroby w obrębie OUN lub zgon z dowolnej przyczyny;

¹ analiza niestratyfikowana.

NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

Wśród pacjentów ras innych niż azjatycka odnotowano 3 zdarzenia (nawrót choroby w obrębie OUN lub zgon) w grupie interwencji (ALE) oraz 10 zdarzeń w grupie kontrolnej (CHT). W przeprowadzonej analizie

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

odnotowano wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu w analizowanym okresie, HR = 0,21 (95% CI: 0,06; 0,77). Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia bez zdarzenia oszacowano na 96,5% dla grupy interwencji oraz 83,8% dla grupy kontrolnej.

5.4.3 Przeżycie całkowite (OS)

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu *ALINA* było przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

W poniższej tabeli zebrano dostępne informacje dotyczące oceny OS wśród pacjentów włączonych do badania *ALINA*.

Tabela 29. Przeżycie całkowite (OS); ALE vs CHT; badanie *ALINA*.

Punkt końcowy	ALE, N = 130	CHT, N = 127
Liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%)	2 (1,5%*)	4 ² (3,1%*)
mediana OS (95% CI) [mies.] [#]	NO (NDO; NDO)	NO (NDO; NDO)
ALE vs CHT		
zgon, HR ³ (95% CI) [#]	0,46 (0,08; 2,52), p=0,3603	

dane zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2024*;

1 zdarzenie oznacza zgon z dowolnej przyczyny;

2 dodatkowo jeden pacjent zmarł, jednak ze względu na niekompletne dane dotyczące zgonu tego pacjenta, jego obserwacja została ucięta.

3 analiza stratyfikowana; wyniki analizy niestratyfikowanej: HR=0,47 (95% CI: 0,09; 2,54), p=0,3663.

NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

Dla daty odcięcia danych (26 czerwca 2023 r.) dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe, zgon odnotowano u 2 pacjentów (1,5%) leczonych alektynibem oraz u 4 chorych (3,1%) w grupie kontrolnej i mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup. Ponadto, w grupie chemioterapii zmarł jeszcze jeden pacjent, jednak jego obserwację ucięto i nie uwzględniono go w analizie OS, ze względu na brakujące dane dotyczące tego przypadku zgonu. W przeprowadzonej analizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, jednak kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę alektynibu nad chemioterapią w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR = 0,46 (95% CI: 0,08; 2,52), p = 0,3603.

5.4.3.1 Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka

W poniższej tabeli zebrano wyniki oceny przeżycia całkowitego w podgrupie obejmującej pacjentów ras innych niż azjatycka, której większość stanowiły osoby rasy białej (94%).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 30. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupie pacjentów ras innych niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie ALINA (Barlesi 2023).

Punkt końcowy	ALE, N = 58	CHT, N = 56
Rasa inna niż azjatycka		
Liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%)	2 (3,5%*)	4 (7,1%*)

1 zdarzenie oznacza zgon z dowolnej przyczyny.

Podobnie jak w przypadku populacji ogólnej badania (ITT), dla analizowanej daty odcięcia dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Wśród pacjentów ras innych niż azjatycka, zgon wystąpił u 2 pacjentów (3,5%) leczonych alektynibem oraz u 4 chorych (7,1%) otrzymujących chemioterapię.

5.4.4 HRQoL

W doniesieniu konferencyjnym *Nishio 2024* przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej, w ramach której prowadzono ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 (*Short Form-36 version 2*). Pacjenci wypełniali kwestionariusz wyjściowo, co 3 tygodnie do 12. tygodnia badania, a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania zgody na udział w badaniu, zgonu lub do 96. tygodnia badania. W ramach wspomnianego kwestionariusza, składającego się z 36 pozycji oceniano 8 domen badających różne aspekty zdrowia funkcjonalnego oraz dobrobytu pacjentów oraz 2 domeny zbiorcze oceniające wymiar fizyczny (PCS, z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiar mentalny (MCS, z ang. *Mental Component Score*) jakości życia. Wyższy wynik punktowy oznaczał lepszą jakość życia, punktację ustalono w odniesieniu do norm z 2009 r. dla amerykańskiej populacji ogólnej (średnia [wartość reprezentująca średnie zdrowie dla populacji ogólnej]: 50; SD: 10). Podczas stosowania kwestionariusza SF-36v2, wartości minimalnej istotnej różnicy (MID, z ang. *Minimal Important Difference*) wyznaczono na: 2 punkty dla PCS, 3 punkty dla MCS oraz od 2 do 4 punktów dla poszczególnych domen.

W poniższej tabeli podsumowano dostępne dane dotyczące HRQoL ocenianej przez pacjentów włączonych do badania ALINA, według kwestionariusza SF-36v2.

Tabela 31. HRQoL, ocena wg kwestionariusza SF-36v2; ALE vs CHT; badanie ALINA (Nishio 2024).

domena jakości życia wg kwestionariusza SF-36v2	ALE		CHT		ALE vs CHT, różnica [^]
	wynik wyjściowy, średnia	zmiana po 12 tyg. względem wartości wyjściowej (95% CI)	wynik wyjściowy, średnia	zmiana po 12 tyg. względem wartości wyjściowej (95% CI)	
MCS	46	+3,65 (1,96; 5,35)	44	-2,24 (-4,05; -0,43)	+5,89 (3,41; 8,37)
PCS	47	+1,10 (-0,02; 2,21)	46	-0,40 (-1,59; 0,78)	+1,50 (-0,13; 3,13)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

domena jakości życia wg kwestionariusza SF-36v2	ALE		CHT		ALE vs CHT, różnica [^]
	wynik wyjściowy, średnia	zmiana po 12 tyg. względem wartości wyjściowej (95% CI)	wynik wyjściowy, średnia	zmiana po 12 tyg. względem wartości wyjściowej (95% CI)	
BP	48	+4;33 (2;79; 5;87)	48	+1;27 (-0;36; 2;89)	+3;06 (0;83; 5;30)
GH	47	+0;28 (-1;05; 1;62)	45	-2;94 (-4;38; -1;50)	+3;23 (1;26; 5;19)
PF	47	-0;86 (-2;15; 0;43)	47	-0;75 (-2;12; 0;62)	-0;11 (-1;99; 1;77)
RP	41	+3;46 (1;89; 5;03)	40	-1;18 (-2;84; 0;47)	+4;64 (2;36; 6;92)
RE	42	+2;75 (0;80; 4;69)	42	-2;94 (-5;00; -0;89)	+5;69 (2;86; 8;51)
MH	46	+3;65 (2;06; 5;24)	45	-0;31 (-1;99; 1;38)	+3;96 (1;64; 6;27)
SF	44	+3;88 (2;26; 5;50)	42	-2;17 (-3;91; -0;44)	+6;05 (3;68; 8;43)
VT	51	+2;39 (0;75; 4;03)	50	-2;03 (-3;76; -0;29)	+4;41 (2;02; 6;80)

[^] analiza *post-hoc*, w przeprowadzonym porównaniu wykorzystano mieszany model dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, z ang. *Mixed Model of Repeated Measures*).

MCS – wymiar mentalny (*Mental Component Score*); PCS – wymiar fizyczny (*Physical Component Score*); BP – dolegliwości bólowe (*Bodily Pain*); GH – ogólne poczucie zdrowia (*General Health*); PF – funkcjonowanie fizyczne (*Physical Functioning*); RP – ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (*Role Physical*); RE – ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (*Role Emotional*); MH – poczucie zdrowia psychicznego (*Mental Health*); SF – funkcjonowanie społeczne (*Social Functioning*); VT – vitalność (*Vitality*).

Ponad 90% pacjentów włączonych do badania ALINA wypełniło wymagane kwestionariusze oceny jakości życia. Przed rozpoczęciem leczenia, jakość życia pacjentów oceniana wg kwestionariusza SF-36v2 była podobna w obu analizowanych grupach, średnie wyniki wyjściowe dla wymiaru fizycznego oraz dla wymiaru mentalnego jakości życia były nieco niższe niż w populacji ogólnej. Po 12 tygodniach terapii, w grupie pacjentów leczonych alektynibem odnotowano przekraczającą minimalną istotną różnicę (MID) poprawę w zakresie wymiaru mentalnego jakości życia (MCS), a także: dolegliwości bólowych, ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, poczucia zdrowia psychicznego, funkcjonowania społecznego i vitalności. Nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie wymiaru fizycznego jakości życia, ogólnego poczucia zdrowia, funkcjonowania fizycznego i ograniczeń w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych. W grupie pacjentów leczonych chemioterapią odnotowano istotne pogorszenie ogólnego poczucia zdrowia oraz vitalności, punktacja dla pozostałych analizowanych domen utrzymywała się na zbliżonym poziomie. Ogółem, w analizie przeprowadzonej po 12 tygodniach leczenia, wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię odnotowano istotnie wyższą punktację w zakresie wymiaru mentalnego jakości życia oraz większości analizowanych domen. Poprawa HRQoL, obserwowana w grupie pacjentów leczonych alektynibem, utrzymywała się przez cały 2-letni okres leczenia, osiągając wartości zbliżone do populacji ogólnej. W grupie kontrolnej, pomimo braku poprawy jakości życia obserwowanej w trakcie leczenia, po zakończeniu terapii, stwierdzono poprawę w zakresie większości ocenianych aspektów jakości życia.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

5.5 Bezpieczeństwo

Zgodnie z przyjętymi założeniami, analizę bezpieczeństwa porównywanych interwencji przeprowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku. Liczebność analizowanych grup ALE vs CHT wyniosła odpowiednio 128 vs 120 chorych. W obu grupach okres zbierania danych na temat bezpieczeństwa obejmował cały czas trwania terapii oraz 28 dni po zakończeniu leczenia, tj. po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu lub po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii.

W poniższej tabeli zebrano dostępne informacje na temat czasu leczenia otrzymanego przez pacjentów leczonych alektynibem lub chemioterapią do daty odcięcia danych 26 czerwca 2023 r., tj. do czasu zakończenia zbierania danych uwzględnionych w opisywanej analizie *interim*.

Tabela 32. Czas leczenia pacjentów w badaniu ALINA; ALE vs CHT.

Oceniany parametr	ALE, N = 128	CHT, N = 120
Czas leczenia, mediana [mies.]	23,9	2,1
Intensywność dawki, mediana	99,4%	100%

Mediana czasu leczenia pacjentów włączonych do badania była równa 23,9 miesiąca dla grupy interwencji oraz 2,1 miesiąca dla grupy kontrolnej. Należy zaznaczyć, że zgodnie z protokołem badania, w grupie interwencji alektynib stosowano przez 24 miesiące, a w grupie kontrolnej czas trwania chemioterapii powinien wynosić cztery 21-dniowe cykle (w obu grupach, w wybranych sytuacjach wskazane było wcześniejsze zakończenia leczenia). Opisane powyżej różnice w zakresie zaplanowanego czasu leczenia mogą tłumaczyć obserwowane różnice dotyczące czasu leczenia otrzymanego przez pacjentów włączonych do porównywanych grup.

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania ALINA.

Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa, ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; ALE vs CHT; badanie ALINA.

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem ¹	126 (98,4%)	112 (93,3%)	1,05 (1,00; 1,11) p = 0,0471	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0434
AEs 3/4 stopnia	38 (29,7%)	37 (30,8%)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8443	-0,01 (-0,13; 0,10) p = 0,8444
AEs 5 stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs związane z leczeniem [^]	120* (93,8%) ²	107* (89,2%)	1,05 (0,97; 1,14) p = 0,2005	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1971
AEs 3/4 stopnia związane z leczeniem	23* (18,0%)	33* (27,5%)	0,65 (0,41; 1,05) p = 0,0763	-0,10 (-0,20; 0,01) p = 0,0723
SAEs	17 (13,3%)	10 (8,3%)	1,59 (0,76; 3,34) p = 0,2172	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2068
AEs prowadzące do redukcji dawki	33* (25,8%) ³	12* (10,0%) ⁴	2,58 (1,40; 4,75) p = 0,0024	0,16 (0,06; 0,25) NNH = 7 (4; 16) p = 0,0009
AEs prowadzące do opóźnienia podania kolejnej dawki	35* (27,3%) ⁵	22* (18,3%) ⁶	1,49 (0,93; 2,39) p = 0,0966	0,09 (-0,01; 0,19) p = 0,0886
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	7* (5,5%) ⁷	15* (12,5%) ⁸	0,44 (0,18; 1,04) p = 0,0601	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0525
AEs prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki [#]	55 (43,0%)	27 (22,5%)	1,91 (1,30; 2,81) p = 0,0011	0,20 (0,09; 0,32) NNH = 5 (4; 11) p = 0,0004
AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia [#]	7 (5,5%)	14 (11,7%)	0,47 (0,20; 1,12) p = 0,0887	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0811
AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki [#]	49 (38,3%)	26 (21,7%)	1,77 (1,18; 2,65) p = 0,0059	0,17 (0,05; 0,28) NNH = 7 (4; 19) p = 0,0036

[^] w ocenie badacza;

[#] dane zaczerpnięto z dokumentu EPAR 2024;

1 całkowita liczba obserwowanych AEs: 1685 zdarzeń w grupie ALE vs 978 w grupie CHT (EPAR 2024);

2 częstość występowania AEs uznawanych za związane z leczeniem alektynibem: podwyższona aktywność AST:41.4%, podwyższona aktywność CPK: 43.0%, podwyższona aktywność ALT: 33.6%, podwyższone stężenie bilirubiny: 33.6%, podwyższona aktywność ALP: 25.0%, podwyższone stężenie kreatyniny: 14.8%, zwiększenie masy ciała: 14.8%, bóle mięśniowe: 28.1%, wysypka: 14.1%, dyskusja: 10.2%, bradykardia: 7.8% (EPAR 2024);

3 najczęstsze AEs prowadzące do redukcji dawki: podwyższona aktywność CPK (6,3%), podwyższenie stężenia bilirubiny (3,9%) (EPAR 2024);

4 najczęstsze AEs prowadzące do redukcji dawki: nudności (3,3%) (EPAR 2024);

5 najczęstsze AEs prowadzące do opóźnienia podania kolejnej dawki: podwyższona aktywność ALT (5,5%), podwyższona aktywność CPK (5,5%); podwyższona aktywność AST (4,7%), COVID-19 (4,7%) (EPAR 2024);

6 najczęstsze AEs prowadzące do redukcji dawki: obniżenie liczby neutrofilów (5,0%); neutropenia (5,0%) (EPAR 2024).

7 najczęstsze AEs prowadzące do zakończenia leczenia: zapalenie płuc (2,3%) (EPAR 2024);

8 najczęstsze AEs prowadzące do zakończenia leczenia: nudności (3,3%), astenia (2,5%) (EPAR 2024).

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 98,4% pacjentów w grupie interwencji i u 93,3% chorych w grupie kontrolnej, nie wykazano istotnych statycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,05 (95% CI: 1,00; 1,11), p = 0,0471. Większość obserwowanych zdarzeń miała 1 lub 2 stopień nasilenia, a występowanie AEs 3/4 stopnia odnotowano u 29,7% chorych leczonych alektynibem oraz u 30,8% pacjentów otrzymujących chemioterapię (RR = 0,96 [95% CI: 0,66; 1,41], p = 0,8443). Nie raportowano żadnych przypadków AEs 5 stopnia, tj. prowadzących do zgonu pacjenta.

W grupie pacjentów leczonych alektynibem istotnie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano występowanie AEs prowadzących do redukcji dawki (RR = 2,58 [95% CI: 1,40; 4,75], p = 0,0024, NNH = 7),

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki (RR = 1,91 [95% CI: 1,30; 2,81], p = 0,0011), a także AEs związanych z leczeniem prowadzących do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki (RR = 1,77 [95% CI: 1,18; 2,65], p = 0,0059). Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami (ALE vs CHT) w zakresie ryzyka występowania pozostałych ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, takich jak: AEs związane z leczeniem (RR = 1,05 [95% CI: 0,97; 1,14], p = 0,2005), AEs 3/4 stopnia związane z leczeniem (RR = 0,65 [95% CI: 0,41; 1,05], p = 0,0763), SAEs (RR = 1,59 [95% CI: 0,76; 3,34], p = 0,2172), AEs prowadzące do opóźnienia kolejnej dawki (RR = 1,49 [95% CI: 0,93; 2,39], p = 0,0966), AEs prowadzące do zakończenia leczenia (RR = 0,44 [95% CI: 0,18; 1,04], p = 0,0601) oraz AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia (RR = 0,47 [95% CI: 0,20; 1,12], p = 0,0887).

Ogółem, pomimo dłuższego czasu leczenia otrzymanego przez pacjentów w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (mediana: 23,9 mies. leczenia alektynibem vs 2,1 mies. chemioterapii), dla większości ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.5.1.1 Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka

W doniesieniu konferencyjnym *Barlesi 2023* przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej przeprowadzonej dla pacjentów ras innych niż rasa azjatycka, stanowiących podgrupę wyróżnioną w obrębie populacji ogólnej badania *ALINA* (z których 94% było rasy białej). Liczebność grup uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, leczonych alektynibem lub chemioterapią wyniosła odpowiednio 58 vs 52 chorych. Do daty odcięcia danych mediana czasu leczenia była równa 24,0 mies. dla grupy interwencji oraz 2,1 mies. dla grupy kontrolnej, mediana intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,8% (zakres: 47-100) oraz 100% (zakres: 100-100).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowanych wśród pacjentów ras innych niż azjatycka, włączonych do badania *ALINA*.

Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa, ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; pacjenci rasy innej niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie *ALINA* (*Barlesi 2023*).

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 58 ¹ , n (%)	CHT, N = 52 ² , n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	57* (98%)	49* (94%)	1,04 (0,97; 1,12) p = 0,2746	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2687
AEs 3/4 stopnia	19* (33%)	18* (35%)	0,95 (0,56; 1,60) p = 0,8369	-0,02 (-0,20; 0,16) p = 0,8370
AEs 5 stopnia	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 58 ¹ , n (%)	CHT, N = 52 ² , n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs	7* (12%)	4* (8%)	1,57 (0,49; 5,06) p = 0,4506	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,4388
AEs prowadzące do redukcji dawki	10* (17%)	4* (8%)	2,24 (0,75; 6,72) p = 0,1495	0,10 (-0,03; 0,22) p = 0,1226
AEs prowadzące do opóźnienia podania kolejnej dawki	16* (28%)	12* (23%)	1,20 (0,63; 2,29) p = 0,5894	0,05 (-0,12; 0,21) p = 0,5861
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	5* (9%)	9* (17%)	0,50 (0,18; 1,39) p = 0,1835	-0,09 (-0,21; 0,04) p = 0,1754

1 mediana obserwacji pod kątem bezpieczeństwa: 24,9 mies., mediana czasu leczenia: 24,0 mies.;

2 mediana obserwacji pod kątem bezpieczeństwa: 3,7 mies., mediana czasu leczenia: 2,1 mies.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej wśród włączonych do badania *ALINA* pacjentów ras innych niż azjatycka wskazywały na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (pacjenci leczeni alektynibem vs chorzy otrzymujący chemioterapię) w zakresie ryzyka występowania AEs dla wszystkich uwzględnionych w analizie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych.

5.5.2 Poszczególne AEs

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące oceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) odnotowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z analizowanych grup.

Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa, poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup; ALE vs CHT; badanie *ALINA*.

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nudności	10 (7,8%)	87 (72,5%)	0,11 (0,06; 0,20) p < 0,0001	-0,65 (-0,74; -0,55) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001
Podwyższona aktywność kinazy kreatynowej	55 (43,0%)	1 (0,8%)	51,56 (7,25; 366,78) p < 0,0001	0,42 (0,33; 0,51) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Zaparcia	54 (42,2%)	30 (25,0%)	1,69 (1,17; 2,44) p = 0,0056	0,17 (0,06; 0,29) NNH = 6 (4; 18) p = 0,0035
Podwyższona aktywność AST	53 (41,4%)	6 (5,0%)	8,28 (3,70; 18,55) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Podwyższona aktywność ALT	43 (33,6%)	11 (9,2%)	3,66 (1,98; 6,77) p < 0,0001	0,24 (0,15; 0,34) NNH = 5 (3; 7) p < 0,0001
Podwyższone stężenie bilirubiny	43 (33,6%)	1 (0,8%)	40,31 (5,64; 288,18) p = 0,0002	0,33 (0,24; 0,41) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Spadek apetytu	7 (5,5%)	35 (29,2%)	0,19 (0,09; 0,41) p < 0,0001	-0,24 (-0,33; -0,15) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
COVID-19	37 (28,9%)	1 (0,8%)	34,69 (4,83; 248,88) p = 0,0004	0,28 (0,20; 0,36) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Bóle mięśniowe	36 (28,1%)	2 (1,7%)	16,88 (4,15; 68,56) p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Niedokrwistość	30 (23,4%)	31 (25,8%)	0,91 (0,59; 1,40) p = 0,6616	-0,02 (-0,13; 0,08) p = 0,6617
Wymioty	9 (7,0%)	30 (25,0%)	0,28 (0,14; 0,57) p = 0,0004	-0,18 (-0,27; -0,09) NNT = 6 (4; 12) p < 0,0001
Podwyższona aktywność ALP	32 (25,0%)	4 (3,3%)	7,50 (2,73; 20,57) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,30) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Zmniejszenie liczby leukocytów	2 (1,6%)	23 (19,2%)	0,08 (0,02; 0,34) p = 0,0006	-0,18 (-0,25; -0,10) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001
Zmniejszenie liczby neutrofilów	3 (2,3%)	21 (17,5%)	0,13 (0,04; 0,44) p = 0,0009	-0,15 (-0,22; -0,08) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Astenia	14 (10,9%)	19 (15,8%)	0,69 (0,36; 1,32) p = 0,2601	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,2578
Neutropenia	2 (1,6%)	19 (15,8%)	0,10 (0,02; 0,41) p = 0,0016	-0,14 (-0,21; -0,07) NNT = 8 (5; 14) p < 0,0001
Podwyższone stężenie kreatyniny	19 (14,8%)	6 (5,0%)	2,97 (1,23; 7,18) p = 0,0158	0,10 (0,03; 0,17) NNH = 11 (6; 40) p = 0,0081
Kaszel	19 (14,8%)	4 (3,3%)	4,45 (1,56; 12,71) p = 0,0053	0,12 (0,05; 0,18) NNH = 9 (6; 22) p = 0,0012
Zmęczenie	18 (14,1%)	16 (13,3%)	1,05 (0,56; 1,97) p = 0,8675	0,01 (-0,08; 0,09) p = 0,8674
Wysypka	18 (14,1%)	7 (5,8%)	2,41 (1,04; 5,57) p = 0,0393	0,08 (0,01; 0,16) NNH = 13 (7; 113) p = 0,0280
Złe samopoczucie	6 (4,7%)	16 (13,3%)	0,35 (0,14; 0,87) p = 0,0235	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 65) p = 0,0170
Zwiększenie masy ciała	17 (13,3%)	1 (0,8%)	15,94 (2,15; 117,92) p = 0,0067	0,12 (0,06; 0,19) NNH = 9 (6; 16) p < 0,0001
Biegunka	16 (12,5%)	10 (8,3%)	1,50 (0,71; 3,17) p = 0,2892	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2806

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból głowy	14 (10,9%)	8 (6,7%)	1,64 (0,71; 3,77) p = 0,2436	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2325
Duszność	13 (10,2%)	3 (2,5%)	4,06 (1,19; 13,90) p = 0,0256	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 14 (8; 58) p = 0,0114
Dyskusja (zaburzenia smaku)	13 (10,2%)	3 (2,5%)	4,06 (1,19; 13,90) p = 0,0256	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 14 (8; 58) p = 0,0114
Obrzęk obwodowy	13 (10,2%)	1 (0,8%)	12,19 (1,62; 91,75) p = 0,0152	0,09 (0,04; 0,15) NNH = 11 (7; 27) p = 0,0009

Do najczęstszych AEs obserwowanych wśród pacjentów leczonych alektynibem należały zaparcia (42,2%) oraz podwyższone wartości następujących parametrów laboratoryjnych: aktywność kinazy kreatynowej (43,0%) i aminotransferazy asparaginianowej (41,4%). Z kolei, wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię najczęściej obserwowano występowanie nudności (72,5%) i innych zaburzeń przewodu pokarmowego oraz niedokrwistości (25,8%). Wśród zdarzeń niepożądanych występujących istotnie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej należy wymienić m.in. zaparcia (RR = 1,69 [95% CI: 1,17; 2,44], p = 0,0056), COVID-19 (RR = 34,69 [95% CI: 4,83; 248,88], p = 0,0004) i bóle mięśniowe (RR = 16,88 [95% CI: 4,15; 68,56], p < 0,0001). W grupie pacjentów leczonych ALE istotnie częściej obserwowano także podwyższenie wartości następujących parametrów laboratoryjnych: kinazy kreatynowej (RR = 51,56 [95% CI: 7,25; 366,78]), p < 0,0001), AST (RR = 8,28 [95% CI: 3,70; 18,55], p < 0,0001), ALT (RR = 3,66 [95% CI: 1,98; 6,77], p < 0,0001), bilirubiny (RR = 40,31 [95% CI: 5,64; 288,18], p = 0,0002), ALP (RR = 7,50 [95% CI: 2,73; 20,57], p < 0,0001) oraz kreatyniny (RR = 2,97 [95% CI: 1,23; 7,18], p = 0,0158). Ponadto, w grupie interwencji znamienne częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: kaszel, wysypka, zwiększenie masy ciała, duszność, dyskusja i obrzęk obwodowy. Jednocześnie, w grupie chorych stosujących alektynib w porównaniu do grupy pacjentów leczonych chemioterapią obserwowano istotnie mniejsze ryzyko występowania nudności i innych zaburzeń przewodu pokarmowego oraz zaburzeń hematologicznych. W trakcie badania, w grupie interwencji (ALE) istotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej (CHT) występowały następujące zdarzenia niepożądane: nudności (RR = 0,11 [95% CI: 0,06; 0,20], p < 0,0001), spadek apetytu (RR = 0,19 [95% CI: 0,09; 0,41], p < 0,0001), wymioty (RR = 0,28 [95% CI: 0,14; 0,57], p = 0,0004), obniżenie liczby leukocytów (RR = 0,08 [95% CI: 0,02; 0,34], p = 0,0006), obniżenie liczby neutrofilów (RR = 0,13 [95% CI: 0,04; 0,44], p = 0,0009), neutropenia (RR = 0,10 [95% CI: 0,02; 0,41], p = 0,0016) oraz złe samopoczucie (RR = 0,35 [95% CI: 0,14; 0,87], p = 0,0235).

Dodatkowo, w załączniku 13.9.3 podsumowano informacje na temat poszczególnych AEs, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła $\geq 5\%$.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia odnotowanych wśród pacjentów włączonych do badania ALINA, leczonych alektynibem lub chemioterapią.

Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa, poszczególne zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia; ALE vs CHT; badanie ALINA.

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128	CHT, N = 120	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nudności	0 (0,0%)	5 (4,2%)	0,09 (0,00; 1,53) p = 0,0944	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0345
Podwyższona aktywność kinazy kreatynowej	8 (6,2%)	1 (0,8%)	7,50 (0,95; 59,07) p = 0,0557	0,05 (0,01; 0,10) p = 0,0183
Zaparcia	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0,94 (0,06; 14,82) p = 0,9635	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9635
Podwyższona aktywność AST	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,81 (0,12; 68,41) p = 0,5251	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4813
Podwyższona aktywność ALT	2 (1,6%)	0 (0,0%)	4,69 (0,23; 96,70) p = 0,3169	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2459
Podwyższone stężenie bilirubiny	2 (1,6%)	0 (0,0%)	4,69 (0,23; 96,70) p = 0,3169	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2459
Spadek apetytu	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,31 (0,01; 7,60) p = 0,4752	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4668
COVID-19	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Bóle mięśniowe	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,81 (0,12; 68,41) p = 0,5251	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4813
Niedokrwistość	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,31 (0,01; 7,60) p = 0,4752	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4668
Wymioty	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0,19 (0,01; 3,87) p = 0,2784	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2352
Podwyższona aktywność ALP	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zmniejszenie liczby leukocytów	0 (0,0%)	4 (3,3%)	0,10 (0,01; 1,92) p = 0,1279	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0648
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0 (0,0%)	12 (10,0%)	0,04 (0,00; 0,63) p = 0,0223	-0,10 (-0,16; -0,04) NNT = 10 (7; 23) p = 0,0004
Astenia	0 (0,0%)	3 (2,5%)	0,13 (0,01; 2,57) p = 0,1822	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1225
Neutropenia	0 (0,0%)	10 (8,3%)	0,04 (0,00; 0,75) p = 0,0311	-0,08 (-0,13; -0,03) NNT = 12 (8; 32) p = 0,0015

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128	CHT, N = 120	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Podwyższone stężenie kreatyniny	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,81 (0,12; 68,41) p = 0,5251	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4813
Kaszel	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,81 (0,12; 68,41) p = 0,5251	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4813
Zmęczenie	1 (0,8%)	2 (1,7%)	0,47 (0,04; 5,10) p = 0,5339	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5283
Wysypka	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,81 (0,12; 68,41) p = 0,5251	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4813
Złe samopoczucie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zwiększenie masy ciała	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,81 (0,12; 68,41) p = 0,5251	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4813
Biegunka	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0,94 (0,06; 14,82) p = 0,9635	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9635
Ból głowy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Duszność	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,81 (0,12; 68,41) p = 0,5251	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4813
Dyskusja	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Obrzęk obwodowy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

Odsetki pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno AE 3/4 stopnia wyniosły 29,7% w grupie interwencji i 30,8% w grupie kontrolnej. Wśród pacjentów leczonych alektynibem najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym 3/4 stopnia było podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej (6,2%), a w grupie chorych otrzymujących chemioterapię – obniżenie liczby neutrofilów (10,0%) i neutropenia (8,3%). Dla większości analizowanych AEs 3/4 stopnia nasilenia nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka ich występowania. Jedyne istotne statystycznie różnice obserwowano w zakresie prawdopodobieństwa występowania obniżenia liczby neutrofilów oraz neutropenii, które było znamienne niższe w grupie pacjentów stosujących alektynib w porównaniu do grupy chemioterapii, wartości RR wynosiły odpowiednio 0,04 (95% CI: 0,00; 0,63), p = 0,0223 oraz 0,04 (95% CI: 0,00; 0,75), p = 0,0311.

Dodatkowo, w załączniku 13.9.4 przedstawiono dane odnośnie poszczególnych AEs 3-5 stopnia, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy porównywanymi grupami wynosiła $\geq 2\%$.

5.5.3 SAEs

Ciężkie zdarzenie niepożądane definiowano jako zdarzenie powodujące zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, lub inne działanie, które lekarz uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z grup (ALE vs CHT).

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa, ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z grup; ALE vs CHT; badanie ALINA.

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólne kategorie SAEs				
SAEs ogółem ¹	17 (13,3%)	10 (8,3%)	1,59 (0,76; 3,34) p = 0,2172	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2068
SAEs prowadzące do zakończenia leczenia	1 (0,8%)	4 (3,3%)	0,23 (0,03; 2,07) p = 0,1915	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1595
SAEs prowadzące do redukcji dawki lub opóźnienia podania kolejnej dawki	7 (5,5%)	4 (3,3%)	1,64 (0,49; 5,46) p = 0,4199	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4102
SAEs związane z leczeniem	2 (1,6%)	8 (6,7%)	0,23 (0,05; 1,08) p = 0,0630	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0434
Poszczególne SAEs				
Zapalenie płuc	3 (2,3%)	1 (0,8%)	2,81 (0,30; 26,67) p = 0,3676	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3372
Zapalenie wyrostka robaczkowego	4 (3,1%)	0 (0,0%)	8,44 (0,46; 155,15) p = 0,1510	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0688
Nudności	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0,19 (0,01; 3,87) p = 0,2784	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2352
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0,19 (0,01; 3,87) p = 0,2784	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2352
Ostry zawał mięśnia sercowego	2 (1,6%)	0 (0,0%)	4,69 (0,23; 96,70) p = 0,3169	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2459

1 całkowita liczba obserwowanych SAEs: 20 zdarzeń w grupie ALE vs 16 w grupie CHT (EPAR 2024).

Pomimo różnic w zakresie otrzymanego czasu leczenia (ALE vs CHT: mediany: 23,9 mies. vs 2,1 mies.), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (RR = 1,59 [95% CI: 0,76; 3,34], p = 0,2172), odsetki chorych, u których odnotowano wystąpienie ≥ 1 SAE wynosiły odpowiednio 13,3% oraz 8,3%. Ponadto, nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania następujących kategorii zdarzeń: SAEs prowadzące do zakończenia leczenia (RR = 0,23 [95% CI: 0,03; 2,07], p = 0,1915), SAEs prowadzące do redukcji dawki lub opóźnienia podania kolejnej dawki (RR = 1,64 [95% CI: 0,49; 5,46], p = 0,4199), SAEs związane z leczeniem (RR = 0,23 [95% CI: 0,05; 1,08], p = 0,0630).

W grupie interwencji najczęściej obserwowano występowanie następujących ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych: zapalenie płuc (2,3%), zapalenie wyrostka robaczkowego (3,1%), ostry zawał serca (1,6%), w grupie kontrolnej do najczęstszych SAEs należały: zapalenie płuc (0,8%), nudności (1,7%) oraz

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

obniżenie liczby neutrofilów (1,7%). Dla wszystkich SAEs uwzględnionych w analizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Alecensa z dnia 06 czerwca 2024 roku (*ChPL Alecensa 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane niżej dotyczą ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa u 533 chorych na ALK-dodatniego resekcyjnego lub zaawansowanego NDRP. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Alecensa w zalecanej dawce 600 mg dwa razy na dobę w rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego NDRP (BO40336, *ALINA*) lub leczenia zaawansowanego NDRP (BO28984, *ALEX*; NP28761; NP28673).

W badaniu BO40336 (*ALINA*; N=128) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 23,9 miesiąca. W badaniu BO28984 (*ALEX*; N=152) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 28,1 miesiący. W badaniach klinicznych fazy II (NP28761, NP28673; N=253) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 11,2 miesiący.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. ADR) ($\geq 20\%$) były zaparcia, ból mięśni, obrzęk, niedokrwistość, wysypka, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności ALT i zwiększenie aktywności AST.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Alecensa w badaniach klinicznych (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673).

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej klasy narządów i układów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania i nasileniem. W obrębie każdej kategorii częstości występowania i ciężkości działania niepożądane są wymienione w kolejności malejącego nasilenia.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 38. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Alecensa (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N=533) (ChPL Alecensa 2024).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości występowania	
		wszystkie stopnie	stopnie 3. i 4.
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Niedokrwistość ¹	Bardzo często	Często
	Niedokrwistość hemolityczna ²	Często	— ³
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zaburzenia smaku ⁴	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	Zaburzenia widzenia ⁵	Często	— ³
<i>Zaburzenia serca</i>	Bradykardia ⁶	Bardzo często	— ³
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
	Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
	Zaparcia	Bardzo często	Niezbyt często
	Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
	Zapalenie jamy ustnej ⁷	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Zwiększenie aktywności AST	Bardzo często	Często
	Zwiększenie aktywności ALT	Bardzo często	Często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny ⁸	Bardzo często	Często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Bardzo często	Niezbyt często
	Polekowe uszkodzenie wątroby ⁹	Niezbyt często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka ¹⁰	Bardzo często	Często
	Nadwrażliwość na światło	Często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni ¹¹	Bardzo często	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Bardzo często	Często
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Ostre uszkodzenie nerek	Niezbyt często	Niezbyt często ¹²
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Niezbyt często ¹²
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Obrzęk ¹³	Bardzo często	Niezbyt często
<i>Badania</i>	Zwiększenie masy ciała	Bardzo często	Niezbyt często
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperurykemia ¹⁴	Często	— ³

1 obejmuje przypadki niedokrwistości, obniżenia poziomu hemoglobiny oraz niedokrwistości normocytowej normochromicznej;

2 przypadki zgłoszone w badaniu BO40336 (N=128);

3 nie obserwowano przypadków działań niepożądanych stopnia 3.-4.;

4 obejmuje przypadki zaburzeń w odczuwaniu bodźców smakowych, obniżonej wrażliwości i zdolności rozpoznawania smaków oraz zaburzeń smaku;

5 obejmuje przypadki niewyraźnego widzenia, zaburzenia widzenia, mętów w ciele szklistym, obniżonej ostrości wzroku, astenopii, podwójnego widzenia, światłowstrętu oraz fotopsji;

6 obejmuje przypadki bradykardii i bradykardii zatokowej;

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

- 7 obejmuje przypadki zapalenia jamy ustnej i owrzodzenia jamy ustnej;
- 8 obejmuje przypadki zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemii, zwiększenia stężenia bilirubiny sprzężonej oraz zwiększenia stężenia bilirubiny niesprzężonej we krwi;
- 9 obejmuje polekowe uszkodzenie wątroby według MedDRA zaobserwowane u dwóch pacjentów oraz przypadek zwiększenia aktywności AST i ALT 4. stopnia zaobserwowany u jednego pacjenta, u którego wystąpiło udokumentowane polekowe uszkodzenie wątroby potwierdzone biopsją wątroby;
- 10 obejmuje przypadki wysypki, wysypki grudkowo-plamistej, trądzikowego zapalenia skóry, rumienia, uogólnionej wysypki, wysypki grudkowej, wysypki świądowej, wysypki plamistej, wysypki złuszczonej i wysypki rumieniowej;
- 11 obejmuje przypadki bólu mięśni, bólu mięśni szkieletowych oraz ból stawów.
- 12 w tym jedno zdarzenie 5. stopnia (obserwowane w leczeniu zaawansowanego NDRP);
- 13 obejmuje przypadki obrzęku obwodowego, obrzęku, obrzęku uogólnionego, obrzęku powiek, obrzęku okołoooczodołowego, obrzęku twarzy, obrzęku umiejscowionego, opuchlizny obwodowej, opuchnięcia twarzy, opuchnięcia warg, opuchnięcia stawów i opuchnięcia powiek;
- 14 obejmuje przypadki hiperurykemii i zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych leku

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

W badaniach klinicznych u 1,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa występowała śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc; 0,4% tych przypadków miało nasilenie stopnia 3., a zakończenie leczenia z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc dotyczyło 0,9% pacjentów. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. nie były obserwowane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa, natomiast były obserwowane u 2,0% pacjentów otrzymujących kryzotynib. Nie odnotowano przypadków śródmiąższowej choroby płuc zakończonej zgonem w żadnym z badań klinicznych. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc.

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych u trzech pacjentów występowało udokumentowane polekowe uszkodzenie wątroby (w tym u dwóch pacjentów ze zgłoszonym terminem polekowego uszkodzenia wątroby i u jednego pacjenta ze zgłoszonym zwiększeniem aktywności AST i ALT stopnia 4., u którego polekowe uszkodzenie wątroby zostało udokumentowane w biopsji wątroby). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych obserwowano działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności AST oraz ALT (odpowiednio u 22,7% i 20,1%). Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a zdarzenia stopnia ≥ 3 . zaobserwowano odpowiednio u 3,0% i 3,2% pacjentów. Zasadniczo zdarzenia występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle miały charakter przemijający i ustępowały po czasowym przerwaniu leczenia produktem leczniczym Alecensa (odpowiednio u 2,3% i 3,6% pacjentów) lub po obniżeniu dawki (odpowiednio u 1,7% i 1,5% pacjentów). W przypadku 1,1% i 1,3% pacjentów zwiększenie aktywności odpowiednio AST i ALT doprowadziło do zakończenia

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

leczenia produktem leczniczym Alecensa. Zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. było obserwowane odpowiednio u 5% i 5% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa w porównaniu z odpowiednio 16% i 11% pacjentów otrzymujących kryzotynib w badaniu klinicznym III fazy BO28984.

Zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia stężenia bilirubiny zaobserwowano u 25,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w badaniach klinicznych. Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a zdarzenia stopnia ≥ 3 . zaobserwowano u 3,4% pacjentów. Zdarzenia zasadniczo występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle były przemijające i większość z nich ustępowała po modyfikacji dawki. U 7,7% pacjentów zwiększenie stężenia bilirubiny doprowadziło do modyfikacji dawki, a u 1,5% pacjentów zwiększenie stężenia bilirubiny doprowadziło do zakończenia leczenia produktem leczniczym Alecensa. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 zwiększenie stężenia bilirubiny stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 3,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa w porównaniu z brakiem takich zdarzeń wśród pacjentów otrzymujących kryzotynib.

Równoczesne zwiększenie aktywności ALT lub AST do wartości większej lub równej trzykrotności GGN i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej do wartości większej lub równej dwukrotności GGN przy prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej wystąpiło u jednego pacjenta (0,2%) leczonego produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych. U pacjentów należy monitorować czynność wątroby, wykonując między innymi oznaczenia ALT, AST oraz bilirubiny całkowitej.

Bradykardia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych obserwowano przypadki bradykardii (11,1%) stopnia 1. i 2. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3 . W przypadku 102 spośród 521 pacjentów (19,6%) leczonych produktem leczniczym Alecensa, u których dostępne były wyniki seryjnych zapisów EKG, częstość akcji serca po podaniu dawki uległa obniżeniu poniżej 50 uderzeń na minutę. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 u 15% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa częstość akcji serca po podaniu dawki wyniosła mniej niż 50 uderzeń na minutę w porównaniu z 21% pacjentów leczonych kryzotynibem. Żaden przypadek bradykardii nie spowodował zakończenia leczenia produktem Alecensa.

Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności CK

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych obserwowano przypadki bólu mięśni (34,9%) w postaci bólu mięśni (24,0%), bólu stawów (16,1%) i bólu mięśniowo-szkieletowego (0,9%). Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a u pięciu pacjentów (0,9%)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

wystąpiło zdarzenie stopnia 3. Modyfikacja dawki produktu leczniczego Alecensa w związku z tymi zdarzeniami niepożądanymi była konieczna w przypadku dziewięciu pacjentów (1,7%); nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu wystąpienia zdarzeń bólu mięśni. W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa, zwiększenie aktywności CK wystąpiło u 55,6% z grupy 491 pacjentów, dla których dostępne były dane laboratoryjne dotyczące CK. Częstość występowania zwiększenia aktywności CK stopnia 3. lub wyższego wynosiła 5,5%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CK stopnia 3. lub wyższego wynosiła 15 dni w badaniach. Zmiana dawki leku ze względu na zwiększenie aktywności CK miała miejsce u 5,3% pacjentów; nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu zwiększenia aktywności CK. W badaniu klinicznym BO28984 zgłaszano silne bóle mięśni u jednego pacjenta (0,7 %) w ramieniu z alektynibem oraz u dwóch pacjentów (1,3%) w ramieniu z kryzotynibem. Zwiększenie aktywności CK stopnia 3. lub wyższego było zgłaszane u 3,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa i 3,3% pacjentów otrzymujących kryzotynib.

Niedokrwistość hemolityczna

Niedokrwistość hemolityczną obserwowano u 3,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w warunkach badania klinicznego. Przypadki te miały nasilenie stopnia 1. lub 2. (inne niż ciężkie) i nie doprowadziły do zakończenia leczenia.

Zaburzenia układu pokarmowego

Do najczęściej występujących działań związanych z układem pokarmowym należały: zaparcia (38,6%), nudności (17,4%), biegunka (17,4%) i wymioty (12,0%). Większość tych zdarzeń miała przebieg łagodny lub umiarkowany. Zdarzenia stopnia 3. obserwowano w przypadku biegunki (0,9%), nudności (0,4%), wymiotów (0,2%) i zaparc (0,4%). Zdarzenia te nie doprowadziły do zakończenia leczenia lekiem Alecensa. Mediana czasu do wystąpienia zaparc, nudności, biegunki i (lub) wymiotów w badaniach klinicznych wynosiła 21 dni. Częstość występowania zdarzeń zmniejszyła się po pierwszym miesiącu leczenia. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 nudności, biegunka i zaparcia w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły u jednego pacjenta (0,7%) z grupy otrzymującej alektynib, a częstość występowania nudności, biegunki i wymiotów stopnia 3. i 4. w grupie kryzotynibu wyniosła odpowiednio 3,3%, 2,0% i 3,3%.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Alecensa, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). 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 2024).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u więcej niż 2 na 10 osób) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Alecensa są: zaparcia, bóle mięśniowe, obrzęki, niedokrwistość (niski poziom czerwonych krwinek), wysoki poziom bilirubiny (produkt rozkładu czerwonych krwinek komórek wskazujących na problemy z wątrobą) i podwyższony poziom enzymów wątrobowych (EMA 2024).

Przejrzano również sprawozdania ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2019-2024, dostępne na stronie EMA. W sprawozdaniach z wybranych spotkań komisji z lat 2019-2023 odnaleziono informacje o prowadzeniu procedury okresowej oceny bezpieczeństwa (PSUSA, z ang. *Periodic Safety Update Report single assessment*) dla alektynibu (PRAC 2019, PRAC 2020, PRAC 2021, PRAC 2022, PRAC 2023a). W sprawozdaniu ze spotkania komisji z 3-6 maja 2021 r. podano informację o zaktualizowaniu RMP dla produktu Alecensa – na podstawie zbiorczych danych z badania ALEX (BO28984), porównującego alektynib z kryzotynibem stosowane w pierwszej linii leczenia zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP, usunięto ostrzeżenie dotyczące „długoterminowego bezpieczeństwa” (PRAC 2021a). Na spotkaniu z 2-5 maja 2022 r. odnowiono dopuszczenie alektynibu do obrotu o kolejne 5 lat (PRAC 2022a). Ponadto, w

2023 r. zaktualizowano RMP – usunięto ostrzeżenia o ryzyku następujących istotnych zdarzeń niepożądanych: choroba śródmiąższowa płuc lub zapalenie płuc, hepatotoksyczność, nadwrażliwość na światło, bradykardia, poważne bóle mięśniowe i podwyższenie kinazy kreatynowej (PRAC 2023). W sprawozdaniu ze spotkania komisji z 4-7 marca 2024 r. podano informację o rozszerzeniu wskazań do stosowania Alecensa o leczenie adjuwantowe po resekcji guza nowotworowego u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Decyzję podjęto w oparciu o końcowe wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy – ALINA (BO40336), w którym porównywano alektynib z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (PRAC 2024).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) działania niepożądane: hepatotoksyczność, zaparcia, zmęczenie, bóle mięśniowe, obrzęki, wysypka i kaszel (FDA 2024).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) oraz *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono komunikat z dnia 18.04.2024 r. informujący o rozszerzeniu wskazań do stosowania alektynibu (produkt leczniczy Alecensa) o leczenie adjuwantowe po resekcji guza nowotworowego u pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (potwierdzony testem akceptowanym przez FDA). W uzasadnieniu powołano się na wyniki badania z randomizacją ALINA, w którym wykazano istotnie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny w populacji pacjentów z ALK-dodatnim NDRP w stopniu zaawansowania od IB (≥ 4 cm) do IIIA, po resekcji całkowitej nowotworu (FDA 2024a). Ponadto, w komunikacie podsumowującym potencjalne nowe sygnały bezpieczeństwa, zgłoszone do bazy FAERS w okresie od października do grudnia 2023 r., podano informacje o przypadkach ostrego zapalenia trzustki odnotowanych u pacjentów leczonych alektynibem (Alecensa) oraz innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej TKI (kryzotynib). Według informacji aktualnych na dzień 06.05.2024 r. FDA prowadziła ocenę pod kątem konieczności podjęcia odpowiednich działań regulacyjnych w związku ze zgłoszonymi zdarzeniami (FDA 2023).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 2764 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem alektynibu (produkt leczniczy Alecensa) (stan na 30.06.2024 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 802$; 29,0%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ($n = 521$; 18,8%), badania diagnostyczne ($n = 505$; 18,3%), zaburzenia żołądka i jelit ($n = 351$; 12,7%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ($n = 330$; 11,9%) (EudraVigilance 2024).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

W bazie VigAccess™, 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 6732 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt Alecensa (alektynib) (stan na 30.06.2024). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 2471; 21% wszystkich zdarzeń), badania diagnostyczne (1123; 10%), zaburzenia żołądka i jelit (1034; 9%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (917; 8%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (783; 7%) (*VigiAccess 2024*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31.03.2024) odnotowano łącznie 4584 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 3089 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 705 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Alecensa (alektynib), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1810; 39,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 658; 14,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 621; 13,5%), badania diagnostyczne (n = 600; 13,1%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 559; 12,2%) (*FDA 2024b*).

Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo alektynibu stosowanego jako leczenie adjuwantowe po resekcji guza nowotworowego u pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań na stronie *clinicaltrials.gov* w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: „nslc OR Non-small Cell Lung Cancer OR lung cancer” | „alectinib OR Alecensa”, na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie: „(nslc OR Non-small Cell Lung Cancer OR lung cancer) AND (alectinib OR Alecensa)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 02.07.2024 r. i otrzymano 54 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 23 wyniki 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 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Badania w toku oceniające leczenie adjuwantowe alektynibem (Alecensa), po resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03194893 Eudra-CT: 2017-000207-24	A Rollover Study of Alectinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer	<p>Metodyka: interwencyjne, otwarte badanie III fazy bez grupy kontrolnej</p> <p>Cel: zapewnienie dalszego dostępu do leczenia alektynibem lub kryzotynibem dla pacjentów, biorących wcześniej udział w sponsorowanym przez Roche badaniu oceniającym alektynib, którzy odnosili korzyści ze stosowanego leczenia (alektynib lub kryzotynib) w momencie zakończenia badania</p>	<p>Data rozpoczęcia: 05.07.2017</p> <p>Data zakończenia: 12.06.2026</p> <p>Liczba uczestników: 200</p> <p>Sponsor: Hoffmann-La Roche</p> <p>Badanie w toku, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów</p>

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

9 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją, spełniające przyjęte kryteria włączenia do niniejszego raportu – badanie *ALINA*. Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria włączenia i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego. W odnalezionych opracowaniach wtórnych, wykluczonych po analizie pełnych tekstów, nie uwzględniono dodatkowych badań, spełniających przyjęte kryteria włączenia, co potwierdziło trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych.

Alektynib vs chemioterapia oparta na pochodnych platyny – badanie RCT *ALINA*

Badanie *ALINA* to wieloośrodkowa, międzynarodowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii alektynibem stosowanym jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania od IB (≥ 4 cm) do IIIA w klasyfikacji TNM v.7 – w porównaniu do wybranych przez lekarza dwulekowych schematów chemioterapii opartych na pochodnych platyny. Randomizację do dwóch grup (ALE vs CHT) w stosunku 1:1 przeprowadzono centralnie, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: stopień zaawansowania klinicznego (IB [≥ 4 cm] vs II vs IIIA) oraz rasa (azjatycka vs inna). Jakość badania oceniono na 3 punkty w 5-punktowej skali Jadada – punkty przyznano za prawidłowy sposób randomizacji oraz opis wykluczenia pacjentów w badaniu, jednak nie przyznano pełnej punktacji ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy.

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił alektynib stosowany doustnie, dwa razy dziennie w dawce 600 mg. Komparatorem był jeden z wybranych dwulekowych schematów chemioterapii, zawierających cisplatynę (w razie nietolerancji, dopuszczano jej zamianę na karboplatynę) oraz jeden z następujących leków: winorelbinę, pemetreksed lub gemcytabinę. Wymienione leki podawano dożylnie, dawkowanie było zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych oraz lokalnymi wytycznymi klinicznymi. Całkowity czas trwania leczenia obejmował 24 miesiące terapii alektynibem w grupie interwencji oraz cztery 21-dniowe cykle chemioterapii w grupie kontrolnej (w wybranych sytuacjach wskazane było wcześniejsze zakończenie leczenia). Zgodnie z protokołem badania nie dopuszczano możliwości zmiany interwencji pomiędzy grupami (*crossover*).

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia alektynibem nad chemioterapią w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badania, tj. przeżycia wolnego od choroby (DFS).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych – w pierwszej kolejności analizowano DFS w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa, a po wykazaniu istotnej wyższości ALE nad CHT w tej podgrupie, wykonywano analizę DFS w populacji ogólnej badania (ITT).

Do badania włączono 257 pacjentów, w wyniku procesu randomizacji 130 pacjentów przypisano do grupy leczonej alektynibem (ALE), a 127 chorych – do grupy chemioterapii (CHT). Mediana wieku wynosiła 54 lata w grupie ALE oraz 57 lat w grupie CHT, a chorzy płci męskiej stanowili odpowiednio 42,3% oraz 53,5% pacjentów. Odsetki pacjentów z NDRP w IB, II oraz III stopniu zaawansowania wynosiły kolejno 10,8%, 36,2% oraz 53,1% w grupie interwencji i 9,4%, 35,4% oraz 55,1% w grupie kontrolnej. W większości, wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami.

Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji. W momencie odcięcia danych dla zaplanowanej analizy *interim* (DCO: 26.06.2023) mediana okresu obserwacji wyniosła 27,8 miesiący (27,8 mies. dla grupy ALE vs 28,4 mies. dla grupy CHT); leczenie alektynibem kontynuowało 26 chorych (20,0%), natomiast wszyscy pacjenci włączeni do grupy kontrolnej zakończyli stosowanie chemioterapii.

Przeżycie wolne od choroby (DFS). W analizowanym okresie obserwacji nawrót choroby lub zgon odnotowano u 15 pacjentów (11,5%) leczonych alektynibem oraz u 50 chorych (39,4%) otrzymujących chemioterapię. W grupie interwencji mediany przeżycia wolnego od choroby nie osiągnięto, a w grupie kontrolnej mediana DFS była równa 41,3 miesiąca. W grupie ALE w porównaniu do grupy CHT odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie: **HR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,43), p < 0,0001**. Dwuletnie prawdopodobieństwo DFS oszacowano na 93,6% dla grupy ALE oraz 63,7% dla grupy CHT, natomiast trzyletnie wyniosło odpowiednio 88,7% dla grupy interwencji oraz 54,0% dla grupy kontrolnej.

W analizie DFS przeprowadzonej w podgrupach wyróżnionych w obrębie populacji ogólnej badania odnotowano spójne wyniki, potwierdzające wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii, obserwowaną w populacji ogólnej badania. W większości analizowanych podgrup odnotowane różnice dla porównania ALE vs CHT osiągnęły istotność statystyczną:

- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania II: HR = 0,24 (95% CI: 0,09; 0,65),

- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIA: HR = 0,25 (95% CI: 0,12; 0,53),
- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania II-IIIa: HR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,45),
p < 0,0001,
- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania II wg 8. edycji klasyfikacji TNM: HR = 0,28 (95% CI: 0,11; 0,70),
- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIA wg 8. edycji klasyfikacji TNM: HR = 0,22 (95% CI: 0,10; 0,51),
- podgrupa pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM: HR = 0,16 (95% CI: 0,03; 0,85),
- podgrupa pacjentów z cechą N0: HR = 0,19 (95% CI: 0,04; 0,88),
- podgrupa pacjentów z cechą N1: HR = 0,34 (95% CI: 0,13; 0,89),
- podgrupa pacjentów z cechą N2: HR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,47),
- podgrupa pacjentów w wieku < 65 lat: HR = 0,26 (95% CI: 0,13; 0,52),
- podgrupa pacjentów w wieku ≥ 65 lat: HR = 0,24 (95% CI: 0,08; 0,71),
- podgrupa pacjentów płci męskiej: HR = 0,26 (95% CI: 0,11; 0,60),
- podgrupa pacjentów płci żeńskiej: HR = 0,22 (95% CI: 0,10; 0,50),
- podgrupa pacjentów rasy azjatyckiej: HR = 0,36 (95% CI: 0,17; 0,79),
- podgrupa pacjentów ras innych niż azjatycka: HR = 0,16 (95% CI: 0,06; 0,38),
- podgrupa pacjentów ze stanem sprawności równym 0 wg ECOG: HR = 0,20 (95% CI: 0,09; 0,46),
- podgrupa pacjentów ze stanem sprawności równym 1 wg ECOG: HR = 0,31 (95% CI: 0,14; 0,69),
- podgrupa pacjentów, którzy nigdy nie palili papierosów: HR = 0,27 (95% CI: 0,13; 0,55),
- podgrupa były palaczy: HR = 0,22 (95% CI: 0,08; 0,57),
- podgrupa pacjentów z guzem nowotworowym ≤ 3 cm: HR = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67),
- podgrupa pacjentów z guzem nowotworowym > 3 cm: HR = 0,19 (95% CI: 0,08; 0,43),
- podgrupa pacjentów po przebyciu limfadenektomii śródpiersiowych węzłów chłonnych: HR = 0,22 (95% CI: 0,11; 0,44),
- podgrupa pacjentów poddanych randomizacji po < 8 tygodniach od leczenia operacyjnego: HR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,48),
- podgrupa pacjentów poddanych randomizacji po ≥ 8 tygodniach od leczenia operacyjnego: HR = 0,29 (95% CI: 0,13; 0,64).

Wśród **pacjentów ras innych niż azjatycka**, zdecydowaną większość (94%) stanowiły osoby rasy białej. Dla tej podgrupy prawdopodobieństwo dwuletniego przeżycia bez nawrotu choroby lub zgonu oszacowano na 91,4% dla grupy interwencji oraz 53,4% dla grupy kontrolnej. W grupie chorych leczonych alektynibem mediana DFS nie została osiągnięta, a w grupie chemioterapii mediana DFS była równa 28,5 miesiąca. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu przy zastosowaniu alektynibu zamiast chemioterapii było w tej podgrupie nawet większe niż w populacji ITT: **HR = 0,16 (95% CI: 0,06; 0,38)**, a wynik znamieny statystycznie.

Do daty odcięcia danych, **nawrót choroby** odnotowano u 15 pacjentów (11,5%) leczonych alektynibem oraz u 49 chorych (38,6%) otrzymujących chemioterapię, co wskazywało na istotnie mniejsze ryzyko nawrotu choroby w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,30 (95% CI: 0,18; 0,51), $p < 0,0001$. W grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej u istotnie mniejszego odsetka pacjentów odnotowano także występowanie wyłącznie nawrotu miejscowego/regionalnego (RR = 0,40 [95% CI: 0,19; 0,83], $p = 0,0146$) oraz wyłącznie nawrotu odległego (RR = 0,13 [95% CI: 0,04; 0,43], $p = 0,0008$). Różnice w ryzyku rzadszych zdarzeń występowania nawrotu miejscowego/regionalnego oraz odległego oraz nowego pierwotnego ogniska raka płuca nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Najczęstszą **lokalizacją nawrotu** odległego był ośrodkowy układ nerwowy, co odnotowano u 4 chorych (3,1%) w grupie interwencji i u 14 pacjentów (11,0%) w grupie kontrolnej. Ryzyko występowania nawrotów choroby w obrębie OUN było istotnie niższe wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię, RR = 0,28 (95% CI: 0,09; 0,83), $p = 0,0210$. Ponadto, obserwowano istotnie mniejsze prawdopodobieństwo nawrotu choroby w obrębie kości w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,96), $p = 0,0459$. Dla pozostałych rzadszych lokalizacji nawrotów odległych nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka ich występowania.

Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS). Nawrót choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub zgon odnotowano u 5 pacjentów (3,9%) w grupie interwencji (ALE) oraz u 18 chorych (14,2%) w grupie kontrolnej (CHT). Trzyletnie prawdopodobieństwo CNS DFS oszacowano na 95,5% dla grupy interwencji oraz 79,7% dla grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki wskazywały na istotnie wyższą skuteczność ALE w porównaniu do CHT w zakresie ocenianego punktu końcowego, **HR = 0,22 (95% CI: 0,08; 0,58)**.

Wśród **pacjentów ras innych niż azjatycka** (w większości osoby rasy białej – 94%) również obserwowano istotnie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w zakresie zapobiegania wystąpieniu nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu, **HR = 0,21 (95% CI: 0,06; 0,77)**.

Przeżycie całkowite (OS). Dla daty odcięcia danych dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były bardzo niedojrzałe, zgon odnotowano u 2 pacjentów (1,5%) leczonych alektynibem oraz u 4 chorych (3,1%) w grupie kontrolnej i mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup. W przeprowadzonej analizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, jednak kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę alektynibu nad chemioterapią w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR = 0,46 (95% CI: 0,08; 2,52), p = 0,3603. Wszystkie wymienione zdarzenia odnotowano wśród pacjentów ras innych niż azjatycka.

HRQoL. Ocena jakości życia była prowadzona przy wykorzystaniu wypełnianego przez pacjentów kwestionariusza SF-36v2. Przed rozpoczęciem leczenia, jakość życia pacjentów była podobna w obu analizowanych grupach, średnie wyniki wyjściowe dla wymiaru fizycznego oraz dla wymiaru mentalnego jakości życia były nieco niższe niż w populacji ogólnej. Po 12 tygodniach terapii, w grupie pacjentów leczonych alektynibem odnotowano przekraczającą minimalną istotną różnicę (MID) poprawę w zakresie wymiaru mentalnego jakości życia (MCS), a także: dolegliwości bólowych, ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, poczucia zdrowia psychicznego, funkcjonowania społecznego i witalności. Dla pozostałych ocenianych domen jakości życia nie zaobserwowano istotnych zmian następujących w trakcie leczenia. W grupie pacjentów leczonych chemioterapią odnotowano brak zmian lub istotne pogorszenie dla poszczególnych aspektów jakości życia. Ogółem, w analizie przeprowadzonej po 12 tygodniach leczenia, wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię odnotowano istotnie wyższą punktację w zakresie wymiaru mentalnego jakości życia oraz większości analizowanych domen.

Bezpieczeństwo

Populacja bezpieczeństwa w badaniu *ALINA* obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku, liczebność porównywanych grup (ALE vs CHT) wyniosła odpowiednio 128 vs 120 pacjentów. Mediana czasu leczenia była równa 23,9 miesięcy w grupie ALE i 2,1 miesięcy w grupie CHT, a mediana intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,4% oraz 100%.

Ogólne kategorie AEs. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania następujących ogólnych kategorii AEs: AEs ogółem, AEs 3/4 stopnia, AEs 5

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

stopnia, AEs związane z leczeniem, AEs 3/4 stopnia związane z leczeniem, SAEs, AEs prowadzące do opóźnienia kolejnej, AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia. Istotnie statystycznie częściej w grupie ALE w porównaniu do CHT raportowano AEs prowadzące do redukcji dawki: RR = 2,58 (95% CI: 1,40; 4,75), $p = 0,0024$; AEs prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki: RR = 1,91 (95% CI: 1,30; 2,81), $p = 0,0011$ oraz AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki: RR = 1,77 (95% CI: 1,18; 2,65), $p = 0,0059$.

Wyniki dla podgrupy pacjentów ras innych niż azjatycka były spójne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania. Dla wszystkich analizowanych ogólnych kategorii AEs nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Poszczególne AEs. Istotnie statystycznie częściej w grupie ALE w porównaniu do CHT obserwowano następujące zdarzenia (bez względu na stopień nasilenia):

- podwyższona aktywność kinazy kreatynowej, RR = 51,56 (95% CI: 7,25; 366,78), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,0001$,
- zaparcia, RR = 1,69 (95% CI: 1,17; 2,44), NNH = 6 (95% CI: 4; 18), $p = 0,0056$,
- podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, RR = 8,28 (95% CI: 3,70; 18,55), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$,
- podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, RR = 3,66 (95% CI: 1,98; 6,77), NNH = 5 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$,
- podwyższone stężenie bilirubiny, RR = 40,31 (95% CI: 5,64; 288,18), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), $p = 0,0002$,
- zakażenie COVID-19, RR = 34,69 (95% CI: 4,83; 248,88), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), $p = 0,0004$,
- bóle mięśniowe, RR = 16,88 (95% CI: 4,15; 68,56), NNH = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$,
- podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej, RR = 7,50 (95% CI: 2,73; 20,57), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$,
- podwyższone stężenie kreatyniny, RR = 2,97 (95% CI: 1,23; 7,18), NNH = 11 (95% CI: 6; 40), $p = 0,0158$,
- kaszel, RR = 4,45 (95% CI: 1,56; 12,71), NNH = 9 (95% CI: 6; 22), $p = 0,0053$,
- wysypka, RR = 2,41 (95% CI: 1,04; 5,57), NNH = 13 (95% CI: 7; 113), $p = 0,0393$,
- zwiększenie masy ciała, RR = 15,94 (95% CI: 2,15; 117,92), NNH = 9 (95% CI: 6; 16), $p = 0,0067$,
- duszność, RR = 4,06 (95% CI: 1,19; 13,90), NNH = 14 (95% CI: 8; 58), $p = 0,0256$,

- dysgeuzja, RR = 4,06 (95% CI: 1,19; 13,90), NNH = 14 (95% CI: 8; 58), p = 0,0256,
- obrzęk obwodowy, RR = 12,19 (95% CI: 1,62; 91,75), NNH = 11 (95% CI: 7; 27), p = 0,0152.

W grupie ALE istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie CHT obserwowano występowanie następujących zdarzeń (bez względu na stopień nasilenia):

- nudności RR = 0,11 (95% CI: 0,06; 0,20), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001,
- spadek apetytu RR = 0,19 (95% CI: 0,09; 0,41), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001,
- wymioty RR = 0,28 (95% CI: 0,14; 0,57), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), p = 0,0004,
- zmniejszenie liczby leukocytów RR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,34), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p = 0,0006,
- zmniejszenie liczby neutrofilów RR = 0,13 (95% CI: 0,04; 0,44), NNT = 7 (95% CI: 5; 13), p = 0,0009,
- neutropenia RR = 0,10 (95% CI: 0,02; 0,41), NNT = 8 (95% CI: 5; 14), p = 0,0016,
- złe samopoczucie RR = 0,35 (95% CI: 0,14; 0,87), NNT = 12 (95% CI: 7; 65), p = 0,0235.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania: niedokrwistości, astenii, zmęczenia, biegunki i bólu głowy.

Dla większości **AE 3/4 stopnia nasilenia** nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku ich występowania. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie ALE w porównaniu do CHT występowały jedynie:

- zmniejszenie liczby neutrofilów, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,63), NNT = 10 (95% CI: 7; 23), p = 0,0223,
- neutropenia, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,75), NNT = 12 (95% CI: 8; 32), p = 0,0311.

SAEs. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka występowania SAEs ogółem, ogólnych kategorii SAEs: SAEs prowadzące do zakończenia leczenia, SAEs prowadzące do redukcji dawki lub opóźnienia podania kolejnej dawki, SAEs związane z leczeniem oraz najczęstszych poszczególnych SAEs (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z grup): zapalenie płuc, zapalenie wyrostka robaczkowego, nudności, obniżenie liczby neutrofilów i ostry zawał serca.

Ogółem leczenie alektynibem było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa leku był akceptowalny i zgodny ze znanym profilem działań niepożądanych leku.

10 Dyskusja

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych; prawdopodobnie rozwija się on z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplastji lub przemianie nowotworowej; najważniejszą rolę w karcynogenezie odgrywają związki obecne w dymie tytoniowym. W rozwoju i progresji raka płuca istotne są również liczne zaburzenia molekularne, zwłaszcza mutacje protoonkogenów (zwiększenie aktywności *KRAS* i *EGFR*) i genów supresorowych (zmniejszenie aktywności *TP53*, *RB* i *LRP1B*), charakterystyczna jest także utrata heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) chromosomów 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 10q, 13q i 17p. Ze względu na fakt, że obecność wybranych zaburzeń molekularnych (mutacje w genie *EGFR*, translokacje w genach *ALK* i *ROS1*) stanowi wskaźnik korzyści z terapii ukierunkowanej na receptory czynnika wzrostu naskórka (EGFR) lub inhibitory kinazy tyrozynowej ALK lub ROS1 (TKI), u wszystkich chorych na NDRP konieczna jest ocena statusu genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia ich zaburzeń, przy czym mutacje w obrębie genów *EGFR/KRAS* oraz translokacje *ALK/ROS1* niemal zawsze wykluczają się wzajemnie (APD Alecensa 2024, PTOK 2022).

Rearanżacja genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. *acute lymphoma kinase*) stwierdzana u 3-5% chorych z NDRP, najczęściej polega na fuzji domeny kinazowej tego genu z genem *EML4* (z ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) w wyniku czego powstaje chimeryczne białko o właściwościach onkogennych, które w sposób ciągły pobudza komórki nowotworowe do wzrostu i podziałów. Pacjenci z rearanżacjami *EML4-ALK* są oporni na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, ale mają podobne cechy kliniczne do chorych, u których występują mutacje genu EGFR, takie jak histologia gruczolowa i niepalenie. Oprócz najczęściej występującej rearanżacji *EML4-ALK* w NDRP pojawiają się również inne rodzaje translokacji w genie *ALK* (*TGF-ALK*, *KIF5B-ALK*, *KLC1-ALK*), które nie mają prawdopodobnie wpływu na efekt leczenia. Szczególnym problemem obserwowanym u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* jest zwiększone ryzyko przerzutów do mózgu. Znaczenie rokownicze aktywujących mutacji w genie *ALK* nie zostało ostatecznie potwierdzone, jednak obecność rearanżacji w genie *ALK* jest silnie związana z aktywnością leków ukierunkowanych molekularnie – inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (APD Alecensa 2024, PTOK 2022).

Leczeniem pierwszego wyboru u chorych z resekcyjnym NDRP (stopnie zaawansowania I-II, wybrani pacjenci z chorobą w stopniu IIIA) jest leczenie operacyjne (doszczętna resekcja guza), najczęściej uzupełnione okołoperacyjnym leczeniem systemowym. U pacjentów z chorobą zaawansowaną (nieoperacyjny stopień IIIA oraz stopnie IIIB-IV) stosuje się chemioterapię, radioterapię, leczenie ukierunkowane

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

molekularnie, immunoterapię lub leczenie objawowe. Wśród dostępnych opcji terapeutycznych, jedyną możliwością wyleczenia NDRP pozostaje doszczętna resekcja guza, jednak do takiego postępowania kwalifikuje się jedynie około 20% chorych. W tej ograniczonej grupie pacjentów tylko około 40% przeżywa 5 lat. Dodatkowo, w badaniach wykazano, że u chorych na NDRP w stopniu IB (≥ 4 cm) lub wyższym po przeprowadzonej resekcji korzystne jest zastosowanie terapii adjuwantowej. Od wielu lat w leczeniu adjuwantowym stosowana jest chemioterapia, jednak nie zmniejsza ona znacząco ryzyka progresji choroby. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej powinna być stosowana przede wszystkim w przypadku, gdy u pacjentów nie wykrywa się wybranych zaburzeń molekularnych (ekspresja *PD-L1* lub mutacja genu *EGFR*, lub rearanżacja genu *ALK*) lub gdy brak jest dostępu do leczenia celowanego. W wytycznych praktyki klinicznej wskazuje się, że przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu *PD-L1*, mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*, w wybranych grupach pacjentów wskazane jest zastosowanie adjuwantowego leczenia ukierunkowanego molekularnie: atezolizumabu i pembrolizumabu (u chorych z ekspresją *PD-L1*), ozymertynibu (u chorych z mutacją *EGFR*) lub alektynibu (u pacjentów z rearanżacją genu *ALK*). We wcześniej opublikowanych rekomendacjach uwzględnione zostały leki dostępne w czasie opracowania odpowiedniego dokumentu (*APD Alecensa 2024, NCCN 7.2024*).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (*MZ 18/03/2024*) w ramach katalogu chemioterapii, w leczeniu raka płuca refundowane są wybrane leki przeciwnowotworowe (karboplatyna, cisplatylna, docetaksel, gemcytabina, winorelbina, winkrystyna, pemetreksed i inne). Ponadto, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C 34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia *MZ 18/03/2024*) w leczeniu pooperacyjnym po resekcji NDRP finansowaniem objęte są dwie terapie ukierunkowane molekularnie – atezolizumab oraz ozymertynib, wskazane w wybranych grupach pacjentów, wyróżnionych w zależności od obecności zaburzeń molekularnych w guzie, odpowiednio u chorych: z ekspresją *PD-L1* oraz z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*. Pozostałe leki objęte finansowaniem w ramach wymienionego programu lekowego refundowane są w innych wskazaniach – w terapii zaawansowanych stadiów NDRP lub w leczeniu raka drobno-komórkowego płuca (*APD Alecensa 2024*).

Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych *ALK* oraz *RET* (ang. *Rearranged During Transfection*). W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej *ALK* prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym *STAT 3* (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*) i *PI3K/AKT* (ang. *phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B*), oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy). W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano aktywność alektynibu

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z *ALK*-dodatnim niedrobno-komórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotynib. W warunkach *in vitro* główny metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK. Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem P-gp ani białka BCRP, będących nośnikami wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać. Produkt leczniczy Alecensa (alektynib) jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w następujących wskazaniach: leczenie adjuwantowe po resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca o dużym ryzyku wznowy oraz leczenie zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP (leczenie pierwszego rzutu oraz po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem) (*ChPL Alecensa 2024*).

Pomimo pewnych postępów w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, wyniki terapii pozostają niezadowolające, a wskaźniki przeżycia są niższe niż w przypadku innych nowotworów. Wśród pacjentów kwalifikujących się do radykalnego leczenia operacyjnego, odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego wynosi 60-80% u chorych z NDRP w stopniu I, 40-50% w stopniu II i 15-25% w stopniu IIIA. Jedną z przyczyn stosunkowo niskich wskaźników przeżycia pacjentów z NDRP po operacji całkowitej resekcji nowotworu może być pozostawianie mikroprzerzutów, co wskazuje na konieczność zastosowania leczenia adjuwantowego (w badaniach wykazano korzyści ze stosowania terapii adjuwantowej u chorych na NDRP w stopniu IB [≥ 4 cm] lub wyższym). Stosowana od wielu lat chemioterapia uzupełniająca nie zmniejsza znacząco ryzyka progresji choroby i wiąże się tylko z umiarkowaną poprawą wyników leczenia (różnica w przeżywalności w porównaniu z obserwacją wynosi około 5 punktów procentowych). W ocenianej populacji obejmującej pacjentów po całkowitej resekcji NDRP, uznawanych za wolnych od (wykrywalnej) choroby nowotworowej, szczególnie istotnym aspektem podczas wyboru postępowania powinno być rozważenie wzajemnego stosunku korzyści i zagrożeń leczenia, w tym uwzględnienie obciążeń związanych z toksycznością terapii. Należy zauważyć, że chemioterapia wiąże się z występowaniem obciążających dla pacjenta zdarzeń niepożądanych i może mieć niekorzystny wpływ na funkcjonowanie i ogólną jakość życia chorych. Ponadto, po przeprowadzonej operacji resekcyjnej u części pacjentów można spodziewać się obniżonej zdolności wysiłkowej, pogorszenia czynności płuc i obniżenia jakości życia, wpływających na pogorszenie tolerancji wysokoobciążających terapii, takich jak chemioterapia. Pewnym postępem w leczeniu adjuwantowym chorych na wczesnego NDRP jest rejestracja i objęcie refundacją w warunkach polskich wybranych terapii ukierunkowanych molekularnie (aktualnie finansowaniem objęte są ozymertynib i atezolizumab). Jednak wskazania do zastosowania wymienionych leków są ograniczone do pacjentów z mutacjami genu *EGFR* (ozymertynib) lub z ekspresją PD-L1 (atezolizumab). Dla pacjentów z rearanżacją genu *ALK* należącą do zaburzeń molekularnych

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

istotnych dla wyboru leczenia, refundacją nie jest objęty żaden lek celowany (inhibitor kinazy tyrozynowej ALK) i jedyną opcją terapeutyczną dostępną dla tych chorych pozostaje chemioterapia, która jest jednak związana tylko z umiarkowaną poprawą wyników leczenia przy wysokim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Widoczna jest więc niezaspokojona potrzeba kliniczna tej grupy chorych, wynikająca z braku dostępności leczenia ukierunkowanego molekularnie (pomimo, że jest to postępowanie preferowane – zgodnie z wytycznymi NCCN z 2024 r.) oraz niezadowalającej skuteczności dostępnego leczenia. Odpowiedzią na te potrzeby byłoby objęcie finansowaniem inhibitora kinaz tyrozynowych ALK II generacji – alektynibu we wskazaniu: leczenie chorych na wczesnego NDRP, o wysokim ryzyku nawrotu, z obecnością rearanżacji genu *ALK* (*APD Alecensa 2024, NCCN 7.2024, Majem 2023*).

W związku z powyższym, wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa alektynibu stosowanego w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku wznowy, u których wykryto rearanżację genu *ALK*. Jedynym uwzględnionym w rekomendacjach leczeniem refundowanym dla rozważanej grupy chorych jest chemioterapia adjuwantowa, spośród możliwych do zastosowania schematów chemioterapii jako standard postępowania uznawane są najlepiej przebadane i poznane schematy oparte na pochodnych platyny (zwłaszcza cisplatyna + winorelbina). W związku z powyższym, w niniejszej analizie klinicznej właściwym komparatorem dla alektynibu jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny (schematy: cisplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetreksedem) (*APD Alecensa 2024*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne, w którym oceniano alektynib stosowany jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK* – badanie *ALINA*. Pacjenci włączeni do grupy kontrolnej stosowali jeden z dozwolonych dwulekowych schematów chemioterapii: cisplatyna (w razie jej nietolerancji dopuszczano jej zamianę na karboplatynę) w skojarzeniu z jednym z następujących leków: pemetreksed, winorelbina lub gemcytabina. Jako wieloośrodkowa, międzynarodowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, w której porównywano alektynib z właściwym komparatorem – chemioterapią opartą na pochodnych platyny, badanie to dostarcza wysokiej jakości dowodów naukowych, istotnych dla niniejszej analizy klinicznej. Do badania włączano dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, o dużym ryzyku wznowy, czyli w stopniu zaawansowania od IB (≥ 4 cm) do IIIA (wg stosowanej przez autorów 7. edycji klasyfikacji TNM), od 4 do 12 tygodni po przebyciu operacji całkowitej resekcji nowotworu (lobektomia, bilobektomia, lobektomia rękawowa, pneumonektomia). Kryteria kwalifikacji chorych do badania *ALINA* były zgodne z kryteriami włączenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

W ramach analizy pierwotnej badania *ALINA*, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 27,8 miesiący (DCO: 26.06.2023) wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie wolne od choroby, DFS) – wśród pacjentów leczonych alektynibem obserwowano o 76% mniejsze ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym okresie w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię. W analizach DFS przeprowadzonych w podgrupach wyróżnionych w obrębie populacji ogólnej badania (np. w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego NDRP) również obserwowano wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do komparatora (chemioterapii), dla większości analizowanych podgrup obserwowana różnica osiągnęła istotność statystyczną. Charakterystyczne dla pacjentów z NDRP z rearanzacją genu *ALK* wysokie ryzyko przerzutowania choroby nowotworowej do mózgu znalazło potwierdzenie w niniejszym badaniu – w obu grupach (ALE vs CHT) najczęstszą lokalizacją nawrotu choroby był ośrodkowy układ nerwowy. Jednak odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby w obrębie OUN był niższy w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu wśród pacjentów leczonych alektynibem w porównaniu do grupy chemioterapii. Zarówno wśród pacjentów randomizowanych do grupy interwencji, jak i do grupy kontrolnej, wyjściowo obserwowano obniżoną jakość życia związaną ze zdrowiem. Jednak, wśród pacjentów leczonych alektynibem odnotowano wczesną poprawę w zakresie HRQoL, utrzymującą się następnie przez cały czas trwania leczenia i osiągającą wartości zbliżone do populacji ogólnej. W grupie kontrolnej, nie odnotowano poprawy HRQoL w trakcie stosowania chemioterapii (poprawa jakości życia nastąpiła po zakończeniu leczenia), a obserwowana wśród tych chorych jakość życia była istotnie gorsza w porównaniu do pacjentów z grupy interwencji. Ponadto, do daty odcięcia danych, w obu analizowanych grupach zgon odnotowano u pojedynczych pacjentów; dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Jednak, należy zauważyć, że populację ocenianą w badaniu stanowili pacjenci z NDRP we wczesnych stopniach zaawansowania, po całkowitej resekcji nowotworu, dla których oczekiwane przeżycie całkowite jest stosunkowo długie, a głównym celem leczenia adjuwantowego pozostaje zapobieganie nawrotom i dalszemu rozwojowi choroby przerzutowej (oceniane w badaniu w ramach analizy głównego punktu końcowego).

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku, do daty odcięcia danych mediana czasu leczenia była równa 23,9 miesiący w grupie interwencji oraz 2,1 miesiący w grupie kontrolnej. Pomimo znacznie dłuższego czasu leczenia otrzymanego przez pacjentów w grupie interwencji (ALE) względem grupy kontrolnej (CHT) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania większości ogólnych kategorii AEs.

W ocenie poszczególnych AEs zaobserwowano pewne różnice pomiędzy grupami, wynikające z odmiennych profili działań niepożądanych charakterystycznych dla alektynibu oraz wybranych schematów chemioterapii. Przy uwzględnieniu w analizie wyłącznie AEs 3/4 stopnia nasilenia oraz ciężkich AEs jedyne istotne statystycznie różnice obserwowano w ocenie neutropenii oraz obniżenia liczby neutrofilów, występujących znamienne rzadziej w grupie interwencji (ALE) niż w grupie kontrolnej (CHT). Ogółem, wyniki badania *ALINA* wskazywały na istotnie statystycznie wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz dobrą tolerancję terapii alektynibem, utrzymującą się przez cały czas trwania leczenia. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla Alecensa (*ChPL Alecensa 2024*) wiek, masa ciała, rasa lub płeć nie mają klinicznie znaczącego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na alektynib i M4.

Alektynib uzyskał rejestrację EMA we wskazaniu: leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, z dużym ryzykiem wznowy (populacja tożsama z populacją docelową w niniejszej analizie klinicznej). W odnalezionym badaniu klinicznym z randomizacją, w porównaniu bezpośrednim, wykazano istotnie wyższą skuteczność alektynibu nad chemioterapią opartą na pochodnych platyny w populacji zgodnej z opisaną powyżej. Aktualnie, w warunkach polskich, jedyną terapią dostępną dla dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji jest chemioterapia, jednak wiąże się ona tylko z umiarkowaną poprawą wyników leczenia. W związku z powyższym, objęcie finansowaniem alektynibu we wnioskowanym wskazaniu stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych, zapewniając im pierwszą opcję terapeutyczną o mechanizmie działania ukierunkowanym na rearanżację genu *ALK* oraz udostępniając leczenie charakteryzujące się dobrą tolerancją i istotnie wyższą skutecznością niż aktualnie dostępne terapie, co mogłoby poprawić wyniki leczenia tej grupy chorych.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono tylko jedno badanie pierwotne, w którym oceniano alektynib stosowany w populacji docelowej (leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca) – badanie *ALINA*. Jednak jest to badanie dostarczające dowody wysokiej jakości – jako wielośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, bezpośrednio porównująca alektynib z komparatorem właściwym dla niniejszego raportu, tj. chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od choroby (DFS) – czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu, stanowiący istotny klinicznie punkt końcowy, o uznanym zastosowaniu w badaniach oceniających leczenie adjuwantowe NDRP. Do pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały: przeżycie bez choroby w obrębie OUN, przeżycie całkowite oraz ocena bezpieczeństwa.
- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu, tj. przeglądów systematycznych oceniających alektynib stosowany jako leczenie adjuwantowe po operacji resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania *ALINA*:

- W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Według autorów badania, takie postępowanie było uzasadnione ze względu na odmienne czasy leczenia oraz drogi podania leków stosowanych w grupie interwencji oraz w grupie kontrolnej (alektynib stosowano doustnie przez 24 miesiące, chemioterapię podawano drogą dożylną do ukończenia czterech 21-dniowych cykli) oraz różnice w zakresie dawkowania leków uwzględnionych w poszczególnych schematach chemioterapii stosowanych przez pacjentów w grupie kontrolnej, a wprowadzenie podwójnego zaślepienia wiązałoby się z nieuzasadnionym, nadmiernym obciążeniem dla pacjentów i badaczy. Należy zaznaczyć, że w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego (DFS) decyzja badacza na temat wystąpienia nawrotu choroby powinna być

oparta o zintegrowaną ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz wyników badań pomocniczych (badania radiologiczne, biopsja zmiany), co znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo istotnych zakłóceń w ocenie punktu końcowego spowodowanych brakiem zaślepienia badacza. Dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności ocena była prowadzona w podobny sposób (tj. ocena badacza prowadzona w oparciu o wyniki badań pomocniczych) lub były to punkty końcowe obiektywne (przeżycie całkowite).

- Dostępne dane dla jednego z drugorzędowych punktów końcowych – przeżycia całkowitego (OS), dla analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia 26.06.2023, są mocno niedojrzałe - zgon odnotowano u 2 pacjentów (1,5%) leczonych alektynibem oraz u 4 chorych (3,1%) w grupie kontrolnej., co ogranicza możliwość wnioskowania na ich podstawie. W celu przeprowadzenia wiarygodnej oceny OS, wymagane jest przeprowadzenie analizy przy dłuższym okresie obserwacji, co jest oczekiwane przy ocenie raka wczesnego po całkowitej resekcji.
- Okres obserwacji odnośnie bezpieczeństwa obejmował czas leczenia i dodatkowe 28 dni po ostatnim podaniu leku. Ze względu na różnice w zaplanowanym czasie leczenia (24 miesiące vs cztery 21-dniowe cykle), wystąpiła znacząca dysproporcja w okresie zbierania danych odnośnie zdarzeń niepożądanych co mogło spowodować obserwowane różnice np. w częstości zakażeń COVID-19.
- W badaniu *ALINA* W obu analizowanych grupach większość populacji stanowiły osoby rasy azjatyckiej (ALE vs CHT: 55,4% vs 55,9%), autorzy w doniesieniu konferencyjnym *Barlesi 2023* przedstawili jednak wyniki analizy eksploracyjnej przeprowadzonej dla pacjentów ras innych niż rasa azjatycka (z których 94% było rasy białej). Wyniki w tej podgrupie były spójne z analizą ITT, a nawet liczbowo wskazywały na wyższą skuteczność alektynibu.

12 Wnioski końcowe

Alektynib to silny, selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej ALK II generacji, blokujący szlaki sygnałowe STAT 3 i PI3K/AKT oraz indukujący apoptozę komórek nowotworowych, który może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać. W wiarygodnym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją (*ALINA*), zidentyfikowanym w wyniku wyszukiwania systematycznego, porównywano alektynib ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny stosowane w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy. W badaniu wykazano, że leczenie adjuwantowe alektynibem w porównaniu do chemioterapii istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w ocenianej populacji. Dodatkowo, odnotowano aktywność alektynibu w zakresie zapobiegania nawrotom choroby w obrębie OUN, poprawę jakości życia podczas terapii oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, utrzymujące się przez cały czas trwania leczenia. Dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie odcięcia danych nie były wystarczająco dojrzałe do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków.

Aktualnie, w warunkach polskich, jedyną terapią dostępną dla dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji jest chemioterapia, jednak wiąże się ona tylko z umiarkowaną poprawą wyników leczenia. Objęcie finansowaniem alektynibu stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych pacjentów, zapewniając im pierwszą opcję terapeutyczną o mechanizmie działania ukierunkowanym na rearanżację genu *ALK* oraz udostępniając leczenie charakteryzujące się dobrą tolerancją i istotnie wyższą skutecznością niż chemioterapia, co mogłoby znacząco poprawić wyniki leczenia. Wprowadzenie refundacji alektynibu w opisanej powyżej populacji zapewniłoby finansowanie leku dla polskich pacjentów, w pełni wskazań rejestracyjnych obowiązujących na terenie UE.

13 Załączniki

13.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

13.1.1 Badanie ALINA

Tabela 40. Ocena RoB2 badania ALINA.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ALINA
Oceniane porównanie		ALE vs CHT
Oceniany punkt końcowy		Przeżycie wolne od choroby (DFS)
		Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS)
		Przeżycie całkowite (OS)
		HRQoL
		Ocena bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoły badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup (ALE vs CHT) w stosunku 1:1 przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych/głosowych (IxRS), czynniki stratyfikacji: stopień zaawansowania klinicznego (IB [≥4 cm] vs II vs IIIA), rasa (azjatycka vs inna)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja do dwóch grup (ALE vs CHT) w stosunku 1:1 została przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych/głosowych (IxRS)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	W większości wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano jedynie wyższy odsetek kobiet (64,6% vs 55,1%) oraz osób, który nigdy nie paliły papierosów (57,7% vs 46,5%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Tak, nie zastosowano zaślepienia pacjentów względem stosowanej interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Tak, nie zastosowano zaślepienia personelu ośrodka względem stosowanej interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Autorzy badania nie podali informacji o odnotowaniu odstępstw od zaplanowanych interwencji związanych z eksperymentalnym charakterem badania. Nieotrzymanie przypisanego leczenia lub zakończenie leczenia z powodu nieprzestrzegania protokołu odnotowano u pojedynczych pacjentów

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		w obu grupach, nie podano szczegółowych informacji na temat charakteru tych zdarzeń, jednak nie było przesłanek pozwalających stwierdzić, że wynikały one z kontekstu badania.
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 ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT, w momencie odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn (nie związanych z progresją choroby ani AEs). Żaden pacjent nie został utracony z obserwacji, przedwczesne zakończenie leczenia z powodu wycofania zgody przez pacjenta odnotowano u 0,8% (n=1) chorych w grupie interwencji oraz u 2,4% (n=3) w grupie kontrolnej. Odsetek pacjentów, którzy wypełnili wymagane kwestionariusze oceny jakości życia był wysoki (>90%).
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		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Występowanie nawrotu choroby było oceniane przez badacza, na podstawie zintegrowanej oceny badań obrazowych, wyniku biopsji (jeśli pobranie materiału było wykonalne) oraz stanu klinicznego pacjenta; wymagano udokumentowania nawrotu Występowanie nawrotu choroby w obrębie OUN było oceniane przez badacza, przy wykorzystaniu badań dodatkowych, przede wszystkim MRI (ewentualnie TK) mózgu; wymagano udokumentowania wystąpienia nawrotu Ocena przeżycia, nie ma możliwości różnych metod pomiaru. Ocena jakości życia prowadzona za pomocą powszechnie stosowanego, zwalidowanego kwestionariusza SF-36v2, wypełnianego przez pacjenta Ocena częstości występowania poszczególnych AEs.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru punktu końcowego była identyczna w obu porównywanych grupach.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Nie zastosowano zaślepienia badaczy, oceniających występowanie nawrotu choroby.
		Nie zastosowano zaślepienia badaczy, oceniających występowanie nawrotu choroby w obrębie OUN.
		Nie zastosowano zaślepienia badaczy, oceniających przeżycie całkowite.
		Nie zastosowano zaślepienia pacjentów, wypełniających kwestionariusz oceny jakości życia
		Nie zastosowano zaślepienia pacjentów, raportujących występowanie zdarzeń niepożądanych.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Ocena pod kątem występowania nawrotu choroby była prowadzona przez badacza, świadomego stosowanej interwencji, nie przedstawiono szczegółowo kryteriów wystąpienia nawrotu, badacz prowadził ocenę na podstawie zintegrowanej oceny wyników badań obrazowych, biopsji (jeśli pobranie materiału do badania było wykonalne) oraz stanu klinicznego pacjenta; jako wystąpienie punktu końcowego traktowano także zgon pacjenta, stanowiący zdarzenie obiektywne.
		Ocena pod kątem występowania nawrotu choroby w obrębie OUN była prowadzona przez badacza, świadomego stosowanej interwencji, nie przedstawiono szczegółowo kryteriów oceny nawrotu, badacz prowadził ocenę przy wsparciu badań dodatkowych, przede wszystkim obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ew. tomografii komputerowej); jako wystąpienie punktu końcowego traktowano także zgon pacjenta, stanowiący obiektywne zdarzenie.
	Nie	Ocena przeżycia jest obiektywnym punktem końcowym.
	Częściowo tak	Ocena jakości życia jest subiektywnym punktem końcowym, jest wykonywana przez pacjentów przez wypełnienie odpowiedniego kwestionariusza.
	Częściowo tak	Ocena częstości występowania AEs przez pacjentów świadomych stosowanej interwencji
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Pomimo braku zaślepienia badacza oraz braku szczegółowych wytycznych dotyczących kryteriów oceny nawrotu, stwierdzenie nawrotu choroby przez badacza powinno być oparte o zintegrowaną ocenę danych klinicznych oraz wyników badań obrazowych, a także biopsji (jeśli pobrane materiału do badania było wykonalne), jednocześnie wymagano udokumentowania wystąpienia nawrotu, w związku z tym ocena kliniczna badacza była dodatkowo wspierana przez wyniki wiarygodnych badań pomocniczych, dzięki temu zakłócający wpływ wiedzy o interwencji stosowanej u pacjentów był mało prawdopodobny; dodatkowo jako wystąpienie punktu końcowego traktowano także zgon pacjenta, stanowiący zdarzenie obiektywne.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Częściowo nie	Pomimo braku zaślepienia badacza oraz braku szczegółowych wytycznych dotyczących kryteriów oceny nawrotu, stwierdzenie nawrotu choroby przez badacza oceniano na podstawie oceny klinicznej oraz wyników badań pomocniczych (MRI/TK mózgu) wymagano udokumentowania nawrotu, dzięki czemu zakłócający wpływ wiedzy o interwencji stosowanej u pacjentów był mało prawdopodobny; dodatkowo jako wystąpienie punktu końcowego traktowano także zgon pacjenta, stanowiący zdarzenie obiektywne.
	-	-
	Częściowo nie	Ocena jakości życia była prowadzona przez pacjentów, którzy wypełniali kwestionariusz SF-36v2, stanowiący zwalidowany, powszechnie stosowany kwestionariusz oceniający różne aspekty jakości życia, nie odnotowano istotnych odchyleń w zakresie przeprowadzonej oceny jakości życia
	Częściowo nie	Pacjenci oceniający występowanie AEs byli świadomi stosowanej interwencji, jednak nie odnotowano wątpliwości dotyczących wiarygodności raportowanych AEs, a odnotowane zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa ocenianych leków, obserwowanych w innych badaniach klinicznych, dodatkowo, część obserwowanych AEs stanowiły oceniane obiektywnie odchylenia w badaniach laboratoryjnych.

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 została przeprowadzona zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania oraz planem analizy.
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 została przeprowadzona zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania oraz planem analizy.
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 została przeprowadzona zgodnie z ustalonym wcześniej protokołem badania oraz planem analizy.

Ogółem

Średnie

Średnie

Niskie

Średnie

Średnie

13.2 Dodatkowe wyniki badania ALINA

13.2.1 Analizy wrażliwości DFS w podgrupie pacjentów z chorobą w II-III stopniu zaawansowania

W poniższej tabeli przedstawiono analizę główną DFS dla podgrupy pacjentów z NDRP w II-III stopniu zaawansowania oraz przeprowadzone przez autorów badania analizy wrażliwości.

Tabela 41. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analizy wrażliwości; podgrupa pacjentów z chorobą w II-III stopniu zaawansowania; ALE vs CHT; badanie ALINA (EPAR 2024).

Punkt końcowy	ALE, N = 116	CHT, N = 115	ALE vs CHT, nawrót choroby lub zgon, HR (95% CI)
Analiza główna			
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	14 (12,1%)	45 (39,1%)	0,24 (0,13; 0,45), p <0,0001
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)	44,4 (27,8; NDO)	
Analiza wrażliwości I – z uwzględnieniem wpływu brakujących ocen zaawansowania choroby¹			
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	14 (12,1%)	45 (39,1%)	0,24 (0,13; 0,43), p <0,0001
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)	44,4 (27,8; NDO)	
Analiza wrażliwości II – z uwzględnieniem wpływu błędów stratyfikacji²			
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	14 (12,4%)	47 (39,8%)	0,24 (0,13; 0,44), p <0,0001
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)	37,4 (27,8; NDO)	
Analiza wrażliwości III – z uwzględnieniem wpływu wojny rosyjsko-ukraińskiej³			
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	14 (12,1%)	43 (37,4%)	0,25 (0,14; 0,46), p <0,0001
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)	44,4 (27,8; NDO)	

1 u pacjentów z brakującymi ocenami zaawansowania choroby zastosowano przedziałowe cenzorowanie danych (z ang. *interval censoring*);

2 analiza powtórzona przy wykorzystaniu czynników stratyfikacyjnych, zgodnie z informacjami wprowadzonymi do karty obserwacji pacjenta;

3 ze względu na możliwe trudności w prowadzeniu kontroli ośrodków lub weryfikacji danych źródłowych, dane pacjentów leczonych w ośrodkach w Ukrainie i/lub w Rosji cenzurowano w momencie inwazji Rosji na Ukrainę, tj. 24 lutego 2022.

NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

13.2.2 Analiza DFS w dodatkowych podgrupach

W tabeli poniżej zebrano wyniki analiz DFS w podgrupach przedstawionych dodatkowo w dokumencie EPAR 2024.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 42. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w dodatkowych podgrupach; ALE vs CHT; badanie ALINA (EPAR 2024).

Podgrupa	ALE		CHT		nawrót choroby lub zgon, ALE vs CHT, HR (95% CI)
	n/N	Mediana DFS [mies.]	n/N	Mediana DFS [mies.]	
Rasa¹					
Azjatycka	9/72	NO	22/71	NO	0,36 (0,17; 0,79)
Czarna lub Afroamerykanie	0/1	NO	- ²	-	NO (NDO; NDO)
Nieznana	0/2	NO	2/4	23,5	<0,01 (0,00; NDO)
Biała	6/55	NO	26/52	28,5	0,17 (0,07; 0,41)
Przynależność etniczna					
Hiszpańska lub latynoska	0/1	NO	- ³	-	NO (NDO; NDO)
Inna niż hiszpańska lub latynoska	14/127	NO	48/122	44,4	0,24 (0,13; 0,43)
Nie raportowano	1/2	NO	1/2	5,7	<0,01 (0,00; NDO)
Nieznana	-	-	1/3	NO	NO (NDO; NDO)
Stopień zaawansowania klinicznego choroby⁴					
IB	1/17	NO	3/9	41,3	0,28 (0,03; 2,81)
IIA	4/38	NO	15/42	NO	0,24 (0,08; 0,73)
IIB	1/5	NO	3/5	10,4	0,23 (0,02; 2,24)
IIIA	9/70	NO	29/71	33,1	0,24 (0,11; 0,51)

1 zgodnie z informacjami zawartymi w karcie obserwacji pacjenta;

2 do grupy CHT nie włączono żadnej pacjenta rasy czarnej;

3 do grupy CHT nie włączono żadnej pacjenta o przynależności etnicznej hiszpańskiej lub latynoskiej;

4 ocena wg 7. wersji klasyfikacji TNM, na podstawie informacji zawartych w karcie obserwacji pacjenta.

NO – nie osiągnięto, NDO – nie do oceny.

13.2.3 Poszczególne AEs, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosi $\geq 5\%$

W poniższej tabeli podsumowano poszczególne AEs, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosiła $\geq 5\%$.

Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa, poszczególne zdarzenia niepożądane, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosiła $\geq 5\%$, ALE vs CHT; badanie ALINA (EPAR 2024).

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia żołądka i jelit				
Nudności	10 (7,8%)	87 (72,5%)	0,11 (0,06; 0,20) p < 0,0001	-0,65 (-0,74; -0,55) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaparcia	54 (42,2%)	30 (25,0%)	1,69 (1,17; 2,44) p = 0,0056	0,17 (0,06; 0,29) NNH = 6 (4; 18) p = 0,0035
Wymioty	9 (7,0%)	30 (25,0%)	0,28 (0,14; 0,57) p = 0,0004	-0,18 (-0,27; -0,09) NNT = 6 (4; 12) p < 0,0001
Badania diagnostyczne				
Podwyższona aktywność AST	53 (41,4%)	6 (5,0%)	8,28 (3,70; 18,55) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Podwyższona aktywność ki- nazy kreatynowej	55 (43,0%)	1 (0,8%)	51,56 (7,25; 366,78) p < 0,0001	0,42 (0,33; 0,51) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Podwyższona aktywność ALT	43 (33,6%)	11 (9,2%)	3,66 (1,98; 6,77) p < 0,0001	0,24 (0,15; 0,34) NNH = 5 (3; 7) p < 0,0001
Podwyższone stężenie bilirubiny	43 (33,6%)	1 (0,8%)	40,31 (5,64; 288,18) p = 0,0002	0,33 (0,24; 0,41) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Podwyższona aktywność ALP	32 (25,0%)	4 (3,3%)	7,50 (2,73; 20,57) p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,30) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Podwyższone stężenie kreatyniny	19 (14,8%)	6 (5,0%)	2,97 (1,23; 7,18) p = 0,0158	0,10 (0,03; 0,17) NNH = 11 (6; 40) p = 0,0081
Obniżenie liczby leukocytów	2 (1,6%)	23 (19,2%)	0,08 (0,02; 0,34) p = 0,0006	-0,18 (-0,25; -0,10) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001
Obniżenie liczby neutrofilów	3 (2,3%)	21 (17,5%)	0,13 (0,04; 0,44) p = 0,0009	-0,15 (-0,22; -0,08) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Zwiększenie masy ciała	17 (13,3%)	1 (0,8%)	15,94 (2,15; 117,92) p = 0,0067	0,12 (0,06; 0,19) NNH = 9 (6; 16) p < 0,0001
Podwyższenie bilirubiny sprzężonej	11 (8,6%)	0 (0,0%)	21,57 (1,29; 362,13) p = 0,0328	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 29) p = 0,0008
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Złe samopoczucie	6 (4,7%)	16 (13,3%)	0,35 (0,14; 0,87) p = 0,0235	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 65) p = 0,0170
Obrzęk obwodowy	13 (10,2%)	1 (0,8%)	12,19 (1,62; 91,75) p = 0,0152	0,09 (0,04; 0,15) NNH = 11 (7; 27) p = 0,0009

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
COVID-19	37 (28,9%)	1 (0,8%)	34,69 (4,83; 248,88) p = 0,0004	0,28 (0,20; 0,36) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zakażenia dróg moczowych	11 (8,6%)	2 (1,7%)	5,16 (1,17; 22,79) p = 0,0305	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 15 (9; 65) p = 0,0114
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (7,0%)	1 (0,8%)	8,44 (1,09; 65,60) p = 0,0415	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (10; 68) p = 0,0100
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Spadek apetytu	7 (5,5%)	35 (29,2%)	0,19 (0,09; 0,41) p < 0,0001	-0,24 (-0,33; -0,15) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Hiperurykemia	12 (9,4%)	2 (1,7%)	5,63 (1,29; 24,61) p = 0,0218	0,08 (0,02; 0,13) NNH = 13 (8; 47) p = 0,0064
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Neutropenia	2 (1,6%)	19 (15,8%)	0,10 (0,02; 0,41) p = 0,0016	-0,14 (-0,21; -0,07) NNT = 8 (5; 14) p < 0,0001
Leukopenia	1 (0,8%)	9 (7,5%)	0,10 (0,01; 0,81) p = 0,0307	-0,07 (-0,12; -0,02) NNT = 15 (9; 57) p = 0,0078
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Bóle mięśniowe	36 (28,1%)	2 (1,7%)	16,88 (4,15; 68,56) p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Ból stawów	10 (7,8%)	2 (1,7%)	4,69 (1,05; 20,96) p = 0,0432	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (9; 104) p = 0,0201
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka	18 (14,1%)	7 (5,8%)	2,41 (1,04; 5,57) p = 0,0393	0,08 (0,01; 0,16) NNH = 13 (7; 113) p = 0,0280
Zaburzenia układu nerwowego				
Dysgeuzja (zaburzenia smaku)	13 (10,2%)	3 (2,5%)	4,06 (1,19; 13,90) p = 0,0256	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 14 (8; 58) p = 0,0114
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	19 (14,8%)	4 (3,3%)	4,45 (1,56; 12,71) p = 0,0053	0,12 (0,05; 0,18) NNH = 9 (6; 22) p = 0,0012

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Duszność	13 (10,2%)	3 (2,5%)	4,06 (1,19; 13,90) p = 0,0256	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 14 (8; 58) p = 0,0114
Czkawka	0 (0,0%)	9 (7,5%)	0,05 (0,00; 0,84) p = 0,0374	-0,08 (-0,12; -0,03) NNT = 14 (9; 39) p = 0,0028
Kaszel produktywny	7 (5,5%)	0 (0,0%)	14,07 (0,81; 243,71) p = 0,0692	0,05 (0,01; 0,10) p = 0,0106
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Pominięcie dawki leku	21 (16,4%)	0 (0,0%)	40,33 (2,47; 658,55) p = 0,0095	0,16 (0,10; 0,23) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Pominięcie dawki leku przez pomyłkę	16 (12,5%)	0 (0,0%)	30,95 (1,88; 510,31) p = 0,0164	0,13 (0,07; 0,18) NNH = 8 (6; 16) p < 0,0001
Zaburzenia serca				
Bradykardia	10 (7,8%)	0 (0,0%)	19,70 (1,17; 332,51) p = 0,0387	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 34) p = 0,0016

13.2.4 AEs 3-5 stopnia, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosi $\geq 2\%$

W poniższej tabeli podsumowano poszczególne AEs 3-5 stopnia, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wyniosła $\geq 2\%$.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa, poszczególne AEs 3-5 stopnia, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosiła $\geq 2\%$, ALE vs CHT; badanie ALINA (EPAR 2024).

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Badania diagnostyczne				
Obniżenie liczby neutrofilów	0 (0,0%)	12 (10,0%)	0,04 (0,00; 0,63) p = 0,0223	-0,10 (-0,16; -0,04) NNT = 10 (7; 23) p = 0,0004
Podwyższona aktywność kinazy kreatynowej	8 (6,3%)	1 (0,8%)	7,50 (0,95; 59,07) p = 0,0557	0,05 (0,01; 0,10) p = 0,0183
Obniżenie liczby leukocytów	0 (0,0%)	4 (3,3%)	0,10 (0,01; 1,92) p = 0,1279	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0648
Zaburzenia żołądka i jelit				
Nudności	0 (0,0%)	5 (4,2%)	0,09 (0,00; 1,53) p = 0,0944	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 24 (13; 330) p = 0,0345

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zapalenie wyrostka robaczkowego	4 (3,1%)	0 (0,0%)	8,44 (0,46; 155,15) p = 0,1510	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0688
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Neutropenia	0 (0,0%)	10 (8,3%)	0,04 (0,00; 0,75) p = 0,0311	-0,08 (-0,13; -0,03) NNT = 12 (8; 32) p = 0,0015
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Astenia	0 (0,0%)	3 (2,5%)	0,13 (0,01; 2,57) p = 0,1822	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1225

13.2.5 Dodatkowe AEs zaprezentowane w dokumencie EPAR

W poniższej tabeli zebrano informacje dotyczące AEs zaprezentowanych w dokumencie EPAR (opisanych jako „wybrane”), raportowanych zgodnie z terminologią MedDRA.

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa, dodatkowe AEs zaprezentowane w dokumencie EPAR; ALE vs CHT; badanie ALINA (EPAR 2024).

Zdarzenie niepożądane ¹	AEs bez względu na stopień nasilenia				AEs 3-5 stopnia			
	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wybrane AEs ogółem ²	121 (94,5%) ³	107 (89,2%)	1,06 (0,98; 1,14) p = 0,1268	0,05 (-0,01; 0,12) p = 0,1228	22 (17,2%) ⁴	33 (27,5%)	0,63 (0,39; 1,01) p = 0,0542	-0,10 (-0,21; 0,00) p = 0,0502
AEs związane z przeżodem pokarmowym	87 (68,0%)	95 (79,2%)	0,86 (0,74; 1,00) p = 0,0466	-0,11 (-0,22; 0,00) NNT = 9 (5; 305) p = 0,0435	4 (3,1%)	9 (7,5%)	0,42 (0,13; 1,32) p = 0,1361	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1253
Nieprawidłowości hematologiczne	34 (26,6%)	56 (46,7%)	0,57 (0,40; 0,80) p = 0,0014	-0,20 (-0,32; -0,08) NNT = 5 (4; 12) p = 0,0008	1 (0,8%)	25 (20,8%)	0,04 (0,01; 0,27) p = 0,0012	-0,20 (-0,27; -0,13) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
AEs związane z układem mięśniowym, podwyższenie aktywności CPK	92 (71,9%)	12 (10,0%)	7,19 (4,16; 12,43) p < 0,0001	0,62 (0,52; 0,71) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	8 (6,3%)	2 (1,7%)	3,75 (0,81; 17,31) p = 0,0903	0,05 (0,00; 0,09) p = 0,0601
AEs związane z uszkodzeniem hepatocytów lub cholestazą lub nieprawidłowości w parametrach oceniających czynność wątroby	78 (60,9%)	16 (13,3%)	4,57 (2,84; 7,36) p < 0,0001	0,48 (0,37; 0,58) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001	6 (4,7%)	0 (0,0%)	12,19 (0,69; 214,15) p = 0,0872	0,05 (0,01; 0,09) p = 0,0198
Zaburzenia w obrębie skóry	50 (39,1%)	22 (18,3%)	2,13 (1,38; 3,29) p = 0,0007	0,21 (0,10; 0,32) NNH = 5 (4; 11) p = 0,0002	2 (1,6%)	0 (0,0%)	4,69 (0,23; 96,70) p = 0,3169	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2459
Nieprawidłowa czynność nerek	27 (21,1%)	17 (14,2%)	1,49 (0,86; 2,59) p = 0,1586	0,07 (-0,03; 0,16) p = 0,1498	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2,81 (0,12; 68,41) p = 0,5251	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4813
Dysgeuzja	17 (13,3%)	4 (3,3%)	3,98 (1,38; 11,50) p = 0,0106	0,10 (0,03; 0,17) NNH = 11 (7; 31) p = 0,0036	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Zdarzenie niepożądane ¹	AEs bez względu na stopień nasilenia				AEs 3-5 stopnia			
	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	ALE, N = 128, n (%)	CHT, N = 120, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obrzęki	20 (15,6%)	2 (1,7%)	9,38 (2,24; 39,26) p = 0,0022	0,14 (0,07; 0,21) NNH = 8 (5; 14) p < 0,0001	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Bradykardia	15 (11,7%)	0 (0,0%)	29,08 (1,76; 480,67) p = 0,0185	0,12 (0,06; 0,17) NNH = 9 (6; 17) p < 0,0001	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zaburzenia widzenia	12 (9,4%)	3 (2,5%)	3,75 (1,08; 12,96) p = 0,0368	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 91) p = 0,0195	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Choroba śródmiąższowa płuc	4 (3,1%)	0 (0,0%)	8,44 (0,46; 155,15) p = 0,1510	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0688	1 (0,8%)	0 (0,0%)	-	-

1 raportowane zgodnie z preferowanym terminem wg MedDRA, wersja 26.0;

2 liczba pacjentów z ≥ 1 AEs spośród wymienionych poniżej zdarzeń wybranych jako szczególnie istotne;

3 w tym 6 pacjentów zakończyło leczenie z powodu wybranych AEs; AEs związane z uszkodzeniem hepatocytów lub cholestazą lub nieprawidłowości w parametrach oceniających czynność wątroby (n=2), nieprawidłowa czynność nerek (n=1), choroba śródmiąższowa płuc (n=3) oraz 47 pacjentów wymagało redukcji lub opóźnienia podania kolejnej dawki leku, najczęściej z powodu AEs związanych z układem mięśniowym/podwyższenia aktywności CPK (n=17) oraz AEs związanych z uszkodzeniem hepatocytów lub cholestazą lub nieprawidłowości w parametrach oceniających czynność wątroby (n=18);

4 w tym 10 pacjentów zakończyło leczenie z powodu wybranych AEs AEs związane z przewodem pokarmowym (n=4), nieprawidłowości hematologiczne (n=2), nieprawidłowa czynność nerek (n=5) oraz 24 pacjentów wymagało redukcji lub opóźnienia podania kolejnej dawki leku, najczęściej z powodu nieprawidłowości hematologicznych (n=19) oraz AEs związanych z przewodem pokarmowym (n=7).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

13.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.3.1 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 2023*).

Tabela 46. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w duży prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	Nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	Nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	Tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> / <u>nie</u> / <u>brak informacji</u>

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
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
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 47. 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 48. 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.	-
Obydwe 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

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

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
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
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 49. 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.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

Tabela 50. 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 51. 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 52. 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.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

13.3.2 Skala Jadada

Skala Jadada 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 Jadada zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadada.

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

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

13.3.1 Kwestionariusz SF-36v2

Kwestionariusz SF-36v2 (*Short Form-36 version 2*) to jeden z najczęściej stosowanych kwestionariuszy służących do ogólnej oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Jest to narzędzie składające się z 36 pozycji, służące do badania zdrowia funkcjonalnego oraz dobrobytu pacjentów w zakresie 8 domen (funkcjonowanie fizyczne [PF], ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego [RP], dolegliwości bólowe [BP], ogólne poczucie zdrowia [GH], witalność [VT], funkcjonowanie społeczne [SF], ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych [RE], poczucie zdrowia psychicznego [MH]) oraz 2 domen zbiorczych oceniających wymiar fizyczny (PCS, z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiar mentalny (MCS, z ang. *Mental Component Score*) jakości życia. Kwestionariusz zawiera także pozycję, w której sformułowano pytanie o własną ocenę zmian w stanie zdrowia w ciągu ostatniego roku. Sposób odpowiadania na poszczególne grupy pytań jest zróżnicowany: trzy-, pięcio- oraz sześciostopniowy. Wyniki oblicza się zgodnie z kluczem dla każdej podskali oddzielnie (wyniki surowe niektórych pozycji powinny zostać zrekodowane), a następnie przelicza się je na wyniki standardowe). Wyższy wynik punktowy oznacza lepszą jakość życia, punktację ustalono w odniesieniu do norm z 2009 r. dla amerykańskiej populacji ogólnej (średnia [wartość reprezentująca średnie zdrowie dla populacji ogólnej]: 50, SD: 10).

Wartości minimalnej istotnej różnicy (MID, z ang. *Minimal Important Difference*) wyznaczono na 2 punkty dla PCS, 3 punkty dla MCS oraz od 2 do 4 punktów dla poszczególnych domen (PF: 3, RP: 3, BP: 3, GH: 2, VT: 2, SF: 3, RE: 4, MH: 3) (Nishio 2024, Żołnierczyk-Zreda 2010).

13.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Wu 2024	Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2024; 390(14):1265-1276.
Wu 2024a [doniesienie konferencyjne]	Wu Y., Solomon B., Ahn JS., Barlesi F., Nishio M., Lee DH, Lee JS, Zhong W., Horinouchi H., Mao W., Hochmair M., de Marinis F., Migliorino MR, Bondarenko I., Xu T., Bara I., Yu W., Ngiam C., Petric P., Dziadziuszko R. Disease characteristics and treatment outcomes in patients with resected early-stage ALK+ non-small cell lung cancer from ALINA, a phase III randomized trial of adjuvant alectinib vs. Chemotherapy.
Solomon 2023 [doniesienie konferencyjne]	Solomon BJ, Ahn JS, Barlesi F, Dziadziuszko R, Nishio M, Shaw AT, Bordogna W, Meyenberg C, Wu Y-L. ALINA: a phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB-III A anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of clinical oncology</i> , 2019, 37 added to CENTRAL: 31 October 2019 2019 Issue 10. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8569
Barlesi 2023 [doniesienie konferencyjne]	Barlesi F., Solomon B., Ahn JS., Dziadziuszko R., Nishio M., Hochmair M., de Marinis F., Migliorino MR, Bondarenko I., Kurochkin A., Harputuoglu H., Planchard D., Dagogo-Jack I., Ruf T., Xu T., Yu W., Archer V., Smoljanovic V., Ngiam C., Bara I., Wu YL. Alectinib vs Chemotherapy in Non-Asian Patients with Resected ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer from the ALINA trial.
Nishio 2024 [doniesienie konferencyjne]	Nishio M, Wu YL, Barlesi F, Ahn JS, Lee DH, Lee JS, Zhong W. Health-related quality of life (HRQoL) results for adjuvant alectinib vs chemotherapy in patients with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from ALINA. <i>J Clin Oncol</i> 42, 2024 (suppl 16; abstr 8006). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8006.
EPAR 2024	European Medicines Agency. Assessment report. Alecensa. International non-proprietary name: Alectinib. Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0047. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-004164-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf Data ostatniego dostępu: 26.06.2024 r.

13.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

Na etapie analizy pełnych tekstów nie wykluczono żadnych publikacji prezentujących wyniki badań pierwotnych.

13.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria włączenia i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

13.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Breadner D, Blanchette P, Shanmuganathan S, Boldt RG, Raphael J. Efficacy and safety of ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2020; 144:57-63. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.04.011

Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2024; 13(1):12. DOI:10.21037/cco-23-137

de Scordilli M, Michelotti A, Bertoli E, De Carlo E, Conte AD, Bearz A. Targeted Therapy and Immunotherapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Current Evidence and Ongoing Trials. *Int J Mol Sci* 2022; 23(13). DOI:10.3390/ijms23137222

Passaro A, Peters S. Adjuvant Alectinib in ALK-Rearranged NSCLC - Here and Now. *N Engl J Med* 2024; 390(14):1325-1327. DOI:10.1056/NEJMe2402015

Brak poszukiwanych punktów końcowych – celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów ALK stosowanych w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie badań RCT; w opracowaniu nie zaplanowano oceny alektynibu oraz innych inhibitorów ALK stosowanych jako leczenie adjuwantowe u pacjentów z NDRP i do przeglądu nie włączono takich badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych – celem przeglądu było podsumowanie informacji na temat immunoterapii i leczenia celowanego stosowanych jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe u pacjentów z resekcyjnym NDRP na podstawie badań RCT opublikowanych w latach 2020-2023; nie włączono żadnego badania oceniającego leczenie adjuwantowe alektynibem w populacji pacjentów z NDRP

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych); celem opracowania było podsumowanie informacji na temat opublikowanych oraz trwających badań, w których oceniano leczenie celowane lub immunoterapię (EGFR TKI, ALK TKI, ICIs) stosowane jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe u pacjentów z NDRP we wczesnych stopniach zaawansowania

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny; notatka, w której podsumowano wyniki badania RCT ALINA oraz przedyskutowano ich znaczenie dla możliwości stosowania leków celowanych w leczeniu adjuwantowym NDRP w praktyce klinicznej

13.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 02.07.2024 roku.

Tabela 54. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	"carcinoma, non small cell lung"[mh] OR "non small cell lung cancer"[all]	102281
#2	"NSCLC"[tw]	65675
#3	#1 OR #2	106245
#4	alectinib[all] OR alectinib[nm]	1143
#5	"adjuvant"[all] OR "early-stage"[all] OR "resected"[all]	405020
#6	#3 AND #4 AND #5	25

Tabela 55. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('non small cell lung cancer'/dm OR 'non small cell lung cancer'/exp) AND [embase]/lim	217854
#2	nsclc AND [embase]/lim	113575
#3	#1 OR #2	228035
#4	'alectinib'/exp AND [embase]/lim	3754
#5	(adjuvant OR 'early stage' OR resected) AND [embase]/lim	574530
#6	#3 AND #4 AND #5	161

Tabela 56. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	[mh "carcinoma, non small cell lung"] OR "non small cell lung cancer"	16632
#2	NSCLC	12390
#3	#1 OR #2	17467
#4	alectinib	182
#5	adjuvant OR "early stage" OR resected	53656
#6	#3 AND #4 AND #5	13

13.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 57. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ALINA.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy		
Zaślepienie	Brak zaślepienia		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (113 ośrodków w 26 krajach)	Sponsor	Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	Mediana: 27,8 miesiący (obserwacja pod kątem oceny przeżycia): 27,8 mies. w grupie ALE vs 28,4 mies. w grupie CHT; DCO: 26 czerwca 2023 r.		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Przy oszacowaniu wymaganej liczby zdarzeń oraz liczebności próby przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycia wolnego od choroby (DFS) ogólny dwustronny poziom istotności $\alpha = 0,05$. hierarchiczne testowanie punktów końcowych: w pierwszej kolejności zaplanowano ocenę DFS w grupach ALE vs CHT w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa, dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonywano analizę DFS w populacji ogólnej badania (ITT) docelowa wartość HR=0,55 odpowiadająca wydłużeniu mediany DFS z 30 do 55 miesięcy dla podgrupy pacjentów z chorobą w stopniu II-IIIa docelowa wartość HR=0,58 odpowiadająca wydłużeniu mediany DFS z 36 do 62 miesięcy dla populacji ogólnej badania (ITT) zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy interim, po wystąpieniu około 67% wymaganych zdarzeń w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa <p>Przy przyjętych założeniach, w celu uzyskaniu 80% mocy statystycznej w wykrywaniu zakładanych różnic zaplanowano włączenia do badania 255 pacjentów. Przyjęto, że podgrupa pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa powinna stanowić $\geq 75\%$ populacji ogólnej badania, licząc minimum 191 chorych. Zaplanowano przeprowadzenia analizy głównej DFS po wystąpieniu 89 zdarzeń w pod-grupie pacjentów z NDRP w II-IIIa stopniu zaawansowania.</p>		
Analiza statystyczna	<p>W badaniu testowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) leczenia alektynibem nad chemioterapią w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego badania, tj. przeżycia wolnego od choroby (DFS). Zaplanowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych: w pierwszej kolejności porównywano skuteczność alektynibu oraz chemioterapii w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS) w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa, a dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie, zakładano wykonanie analizy DFS w populacji ogólnej badania (ITT).</p> <p>Przy szacowaniu median DFS oraz 2- i 3-letniego prawdopodobieństwa DFS wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, a odpowiadające im 95% przedziały ufności konstruowano za pomocą odpowiednio: metody Brookmeyer-Crowley oraz formuły Greenwooda</p> <p>Różnice w zakresie DFS pomiędzy grupami porównywano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. Wartości hazardu względnego dla ocenianych porównań wyznaczano z wykorzystaniem modelu regresji Coxa, uwzględniając następujące czynniki stratyfikacji: rasa (azjatycka vs inna) oraz stopień zaawansowania klinicznego NDRP (IB ≥ 4 cm) vs II vs IIIa).</p> <p>Analiza skuteczności: populacja ITT (tj. wszyscy pacjenci poddani randomizacji).</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku).</p>		

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *Disease-Free Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby lub nowego pierwotnego ogniska NDRP (ocena badacza na podstawie zintegrowanej oceny: obrazu radiologicznego, wyniku biopsji [jeśli pobranie próbki do badania było wykonalne] i stanu klinicznego pacjenta), lub zgonu z dowolnej przyczyny

Drugorzędowe punkty końcowe:

**Punkty
końcowe**

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny
- Ocena bezpieczeństwa

Eksploacyjne punkty końcowe:

- Przeżycie bez choroby OUN (CNS DFS, z ang. *Central Nervous System Disease-Free Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu z dowolnej przyczyny
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana według kwestionariusza SF-36v2 wypełnianego przez pacjentów, ocena 8 domen jakości życia oraz wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego (MCS) jakości życia

Interwencja i komparatory

Interwencja: Alektynib (ALE) p.o. w dawce 600 mg podawanej dwa razy dziennie podczas posiłku (4 kapsułki po 150 mg)

Komparator: Chemioterapia (CHT) dożylna oparta na pochodnych platyny podawana w czterech 21-dniowych cyklach

Dopuszczalne schematy chemioterapii:

- Cisplatyna (w dawce 75 mg/m² podawana w 1. dniu każdego cyklu) + winorelbina (w dawce 25 mg/m² w 1. oraz 8. dniu)
- Cisplatyna (w dawce 75 mg/m² podawana w 1. dniu każdego cyklu) + gemcytabina (w dawce 1250 mg/m² w 1. oraz 8. dniu)
- Cisplatyna (w dawce 75 mg/m² podawana w 1. dniu każdego cyklu) + pemetreksed (w dawce 500 mg/m² w 1. dniu)
- W razie nietolerancji cisplatyny, dopuszczano jej zamianę na karboplatynę podawaną w dawce utrzymującej pole powierzchni pod krzywą dla stężenia leku w czasie (AUC) na poziomie 5 lub 6 mg/ml/min

Wymienione schematy chemioterapii po-winny być stosowane zgodnie z zasadami obowiązującymi w danym ośrodku oraz wymaganiami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (w tym: zasady stosowania premedykacji, leczenia przeciwwymiotnego i nawodnienia dożylnego).

Czas leczenia: do czasu ukończenia zaplanowanego leczenia (24 miesiące terapii ALE lub cztery 21-dniowe cykle CHT) lub do czasu wystąpienia nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta, którekolwiek wystąpi najwcześniej.

Leczenie towarzyszące: Opieka medyczna nad pacjentem powinna być prowadzona zgodnie ze standardami lokalnej praktyki klinicznej, odpowiednie terapie wspomagające należy stosować w zależności od wskazań klinicznych. Wśród pacjentów leczonych chemioterapią, dopuszczalna jest premedykacja lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i/lub przeciwbólowymi, stosowanymi wg decyzji badacza. Dopuszczalne jest objawowe leczenie pacjentów doświadczających reakcji związanych z wlewem i stosowanie acetaminofenu, ibuprofenu, difenhydraminy i/lub antagonistów receptorów H₂ (famotydyna, cymetydyna) lub równoważnych leków stosowanych standardowo w lokalnej praktyce klinicznej. Ciężkie reakcje związane z wlewem manifestujące się jako duszność, niedociśnienie, świsty, skurcz oskrzeli, tachykardia, spadek saturacji lub niewydolność oddechowa powinny być leczone odpowiednimi terapiami wspomagającymi, w zależności od wskazań klinicznych (np. suplementacja tlenu, stosowanie agonistów receptorów β₂-adrenergicznych).

Leczenie niedozwolone: Co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz przez cały czas trwania badania niedozwolone jest stosowanie następujących leków: ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne, cytotoksyczne lub chemioterapeutyki; dla pacjentów stosujących schemat chemioterapii zawierający pemetreksed: probenecy; ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe; inne leki oceniane w badaniach (z wyjątkiem okresu obserwacji, po zakończeniu leczenia); radioterapia/leczenie radionuklidami; dla pacjentów stosujących pemetreksed: należy unikać stosowania NLPZ, takich jak ibuprofen oraz ASA.

W wyjątkowych sytuacjach stosowanie wymienionych powyżej leków może być dopuszczone, po przedyskutowaniu wskazań do ich stosowania przez badacza oraz farmakologa klinicznego (ze strony sponsora).

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

Dla japońskich pacjentów uczestniczących w ocenie farmakokinetyki ALE: należy unikać stosowania silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A w ciągu 2 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed przyjęciem pierwszej dawki leku oraz w ciągu pierwszych 3 tygodni terapii ALE.

Leczenie dozwolone z ograniczeniami:

Grupa interwencji: Wskazana jest ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu alektynibu oraz substratów transportera glikoproteiny P lub transportera białka oporności raka piersi (ze względu na możliwe interakcje). Należy unikać stosowania substratów o wąskim oknie terapeutycznym (np. metotreksat, digoksyna), a jeśli jest to niemożliwe do uniknięcia, zalecane jest monitorowanie poziomu leków i/lub objawów toksyczności terapii

Grupa kontrolna: Wskazane jest zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu cisplatyny i leków przeciwpadaczkowych (ryzyko utrzymywania się subterapeutycznych stężeń leków przeciwpadaczkowych przy ich jednoczesnym stosowaniu z cisplatyną).

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A oraz winorelbiny (ryzyko nasilenia toksycznych efektów stosowania winorelbiny, metabolizowanej przez CYP3A4). Jeśli jest to konieczne, należy rozważyć korzyści i ryzyko takiego postępowania, po dyskusji z monitorem medycznym.

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Wiek ≥ 18 lat (w momencie wyrażenia świadomej zgody) ▪ Histologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania od IB (guz ≥ 4 cm) do IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) wg 7 edycji klasyfikacji TNM opracowanej przez UICC/AJCC, po przebyciu resekcji całkowitej z ujemnymi marginesami, wykonanej 4-12 tygodni przed włączeniem do badania <ul style="list-style-type: none"> ○ dozwolone było przebycie jednego z następujących rodzajów operacji resekcyjnych: lobektomia, lobektomia rękawowa (<i>sleeve lobectomy</i>), bilobektomia, pneumonektomia ○ nie dopuszczano przebycia segmentektomii ani resekcji klinowej ○ kryterium wykluczenia stanowiła choroba z cechą N3 ▪ Jeśli przed operacją nie wykonano mediastinoskopii, wymagane było przynajmniej przeprowadzenie systematycznego <i>samplingu</i> węzłów chłonnych <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów po prawostronnej torakotomii wymagano <i>samplingu</i> lub limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersiowych z poziomów od 4 do 7, u pacjentów po lewostronnej torakotomii wymagano <i>samplingu</i> lub limfadenektomii węzłów chłonnych śródpiersiowych z poziomów 5 i/lub 6 i 7, ○ systematyczny <i>sampling</i> węzłów chłonnych definiowano jako resekcję ≥ 1 reprezentatywnego węzła chłonnego z odpowiednich poziomów ○ preferowanym sposobem postępowania było przeprowadzenie całkowitej limfadenektomii śródpiersiowych węzłów chłonnych, tj. usunięcie wszystkich węzłów chłonnych z odpowiednich poziomów ○ dopuszczano wyjątki w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów z cechą N2, z udokumentowanym zajęciem węzłów chłonnych poziomu 1 (zgodnie z oceną zaawansowania wg 7. edycji klasyfikacji TNM opracowanej przez UICC/AJCC), nie wymagano pobrania węzłów chłonnych ze wszystkich wymienionych poziomów – jeśli w badaniach obrazowych (PET i TK) wykonanych przed operacją nie uwidoczniło dowodów na zajęcie śródpiersia przed proces nowotworowy pacjent mógł zostać zakwalifikowany do badania, nawet jeśli, zgodnie z decyzją chirurga, nie przeprowadzono <i>samplingu</i> węzłów chłonnych (ocena cechy N2) ▪ Udokumentowana ALK-dodatnia choroba. Wymagano potwierdzenia statusu ALK+ za pomocą testu uznawanego przez FDA lub testu posiadającego certyfikat zgodności CE. ▪ Spełnienie kryteriów kwalifikacji do otrzymania schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi lub Charakterystykami Produktów Leczniczych ▪ Stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1 ▪ Odpowiednia czynność hematologiczna szpiku kostnego, zdefiniowana przez prawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych, uzyskane w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ $PLT \geq 100 \times 10^9/l$ ○ $ANC \geq 1500/\mu l$

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

- Stężenie Hb ≥ 9 g/dl
 - Odpowiednia czynność nerek, zdefiniowana przez następujące wartości parametrów laboratoryjnych, uzyskane w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia:
 - Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN oraz
 - CrCl ≥ 60 ml/min
 - Dla kobiet o potencjale rozrodczym: zgoda na utrzymywanie abstynencji seksualnej lub stosowanie metod antykoncepcji o wskaźniku niepowodzeń wynoszącym $<1\%$ rocznie – przez cały okres leczenia i przez ≥ 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu, a w przypadku chemioterapii przez okres zgodny z lokalnie obowiązującymi Charakterystykami Produktów Leczniczych i wytycznymi klinicznymi
 - kobiety o potencjalnie rozrodczym to kobiety po przebyciu pierwszej miesiączki, które nie osiągnęły stanu pomenopauzalnego (≥ 12 nieprzerwanych miesięcy bez miesiączki, bez innej zidentyfikowanej przyczyny takiego stanu), oraz nie są trwale bezpłodne z powodu przebytej operacji (np. usunięcie jajników, jajowodów i/lub macicy) lub innej przyczyny, wg oceny badacza (np. agenezja przewodów Müllera)
 - przykłady metod antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzeń wynoszącym $<1\%$ rocznie: obustronne podwiązanie jajowodów, męska sterylizacja, hormonalne środki antykoncepcyjne hamujące owulację, hormonalne lub miedziane wkładki wewnątrzmaciczne; stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych musi być uzupełnione przez stosowanie środków barierowych
 - wiarygodność utrzymywania abstynencji powinna być oceniana w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i zwykłego stylu życia pacjentki; okresowa abstynencja i stosunek przerywany nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji
 - dla kobiet o potencjale rozrodczym wymagany był ujemny wynik testu ciążowego w ciągu 3 dni przed randomizacją oraz w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku (pierwsza dawka leku [alektynib lub chemioterapia] musi być podana w ciągu 7 dni od randomizacji)
 - Dla mężczyzn: zgoda na abstynencję seksualną lub stosowanie metod antykoncepcji, oraz zgodna na wstrzymanie się od oddawania nasienia:
 - dla mężczyzn, których partnerki potencjalnie mogą mieć dzieci: wymagano utrzymywania abstynencji lub stosowania prezerwatywy oraz dodatkowego środka antykoncepcyjnego, których łączne stosowanie było związane ze wskaźnikiem niepowodzeń $<1\%$ – przez cały okres leczenia i przez ≥ 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu, a w przypadku chemioterapii przez okres zgodny z lokalnie obowiązującymi Charakterystykami Produktów Leczniczych i wytycznymi klinicznymi; wymagano wstrzymania się od oddawania nasienia w tym samym okresie
 - dla mężczyzn, których partnerki są w ciąży: wymagano utrzymywania abstynencji lub stosowania prezerwatyw – przez cały okres leczenia i przez ≥ 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu, a w przypadku chemioterapii przez okres zgodny z lokalnie obowiązującymi Charakterystykami Produktów Leczniczych i wytycznymi klinicznymi
 - wiarygodność utrzymywania abstynencji powinna być oceniana w odniesieniu do czasu trwania badania oraz preferowanego i standardowego stylu życia pacjenta; okresowa abstynencja i stosunek przerywany nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji
 - Gotowość oraz zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur określonych w badaniu.
-
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, lub planujące ciążę w trakcie badania lub w ciągu 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki alektynibu, a w przypadku chemioterapii przez okres zgodny z lokalnie obowiązującymi Charakterystykami Produktów Leczniczych i wytycznymi klinicznymi
 - Wcześniejsza radioterapia adjuwantowa stosowana w leczeniu NDRP
 - dopuszczano pacjentów po przebyciu radioterapii neoadjuwantowej, „pod warunkiem jej zakończenia ≥ 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia
 - Wcześniejsze ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe
 - dopuszczano pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym stosowanym z intencją wyleczenia, we wczesnym stadium choroby nowotworowej, pod warunkiem przyjęcia ostatniej dawki leku > 5 lat przed włączeniem do badania.
 - Wcześniejsze leczenie inhibitorami ALK
 - Pacjenci z chorobą w stopniu zaawansowania IIIA N2, którzy wg badacza, powinni otrzymać radioterapię pooperacyjną
 - w trakcie badania niedozwolone było stosowanie radioterapii pooperacyjnej.
 - Znana nadwrażliwość na dowolny składnik leku (alektynib lub planowany schemat chemioterapii)

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

- w tym: nietolerancja galaktozy, wrodzony niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy
- Choroba nowotworowa inna niż NDRP obecna w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego skóry, wczesnego raka przewodu pokarmowego wyleczonego za pomocą resekcji endoskopowej, raka szyjki macicy *in situ*, przewodowego raka piersi *in situ*, brodawkowego raka tarczycy, lub dowolnego wyleczonego nowotworu, uznanego za niemający wpływu na DFS lub OS aktualnie leczonego NDRP
- Dowolna choroba przewodu pokarmowego, która może wpływać na wchłanianie leków doustnych, w tym zespół złego wchłaniania lub stan po rozległej resekcji jelita
- Choroba wątroby, z dowolną z następujących cech:
 - ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN LUB
 - upośledzenie czynności wydzielniczej lub syntetycznej wątroby, lub inne stany związane ze zdekompenowaną chorobą wątroby, takie jak koagulopatia, encefalopatia wątrobowa, hipoalbuminemia, wodobrzusze, lub krwawienie z żyłaków przełyku LUB
 - aktywne wirusowe lub aktywne autoimmunologiczne, alkoholowe, lub inne ostre zapalenie wątroby
 - aktywne WZW typu B definiowano jako dodatni wynik oznaczenia HBsAg
 - pacjentów po przebytych zakażeniu lub wyleczonym zakażeniu HBV (dodatnie przeciwciała anti-HBc, ujemny wynik oznaczenia HBsAg) dopuszczano jedynie pod warunkiem ujemnego wyniku testu na obecność DNA HBV
 - pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-HCV dopuszczano jedynie pod warunkiem ujemnego wyniku testu PCR na obecność RNA HCV
- Wyłącznie dla japońskich pacjentów uczestniczących w ocenie farmakokinetyki: stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów CYP450 3A w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku oraz w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia alektynibem
- Dowolne kryteria wykluczenia wynikające z lokalnie obowiązujących Charakterystyk Produktów Leczniczych lub wytycznych stosowania chemioterapii
- Objawowa bradykardia
- Przeszczepienie narządu w historii
- Znane zakażenie HIV lub choroba związana z AIDS
- Dowolna klinicznie istotna choroba współistniejąca lub stan mogący zakłócać – lub którego leczenie może zakłócać – prowadzenie badania lub wchłanianie leków doustnych, lub jest związane z nieakceptowalnym ryzykiem dla pacjenta, wg głównego badacza
- Dowolne uwarunkowania psychologiczne, rodzinne, społeczne lub geograficzne potencjalnie utrudniające przestrzeganie wymagań protokołu badania i/lub wizyt kontrolnych

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana [lata]	Płeć męska, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania klinicznego ^a , n (%)	Palenie papierosów N1	Zaawansowanie w obrębie regionalnych węzłów chłonnych, n (%)
ALE, N = 130	54	55 (42,3%)	0: 72 (55,4%) 1: 58 (44,6%)	IB: 14 (10,8%) II: 47 (36,2%) IIIA: 69 (53,1%)	Nigdy: 84 (64,6%) Byli palacze: 41 (31,5%) Obecni palacze: 5 (3,8%)	N0: 21 (16,2%) N1: 45 (34,6%) N2: 64 (49,2%)
CHT, N = 127	57	68 (53,5%)	0: 65 (51,2%) 1: 62 (48,8%)	IB: 12 (9,4%) II: 45 (35,4%) IIIA: 70 (55,1%)	Nigdy: 70 (55,1%) Byli palacze: 54 (42,5%) Obecni palacze: 3 (2,4%)	N0: 18 (14,2%) N1: 43 (33,9%) N2: 66 (52,0%)

^a w momencie diagnozy, ocena zgodnie z 7. edycją klasyfikacji TNM opracowaną przez AJCC/UICC.

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były w większości dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. Wśród pacjentów leczonych ALE w porównaniu do grupy kontrolnej (CHT) obserwowano wyższy odsetek kobiet (57,7% vs 46,5%) oraz osób, który nigdy nie paliły papierosów (64,6% vs 55,1%).

Przeptyw chorych	Skrining	Randomizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Ukończe- nie lecze- nia ¹	Przedwczesne zakończenie leczenia				Kontynuowa- nie lecze- nia ²
					AEs	wycofa- nie zgody	nawrót choroby	inne	

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

ALE, N = 130		130 ³ (100%)	128 ⁴ (98,5%)	84 (64,6%)	7 (5,4%)	1 (0,8%)	8 (6,2%)	2 ⁵ (1,5%)	18 (13,8%)	26 (20,0%)
CHT, N = 127	1 642	127 ³ (100%)	120 ⁴ (94,5%)	108 (85,0%)	6 (4,7%)	3 (2,4%)	0 (0,0%)	3 ⁵ (2,4%)	12 (9,5%)	0 (0,0%)
Ogółem		257 (100%)	248 (96,5%)	192 (74,7%)	13 (5,1%)	4 (1,6%)	8 (3,1%)	5 (1,9%)	30 (11,7%)	26 (10,1%)

- 1 oznacza otrzymanie 24 miesięcy leczenia alektynibem w grupie interwencji lub otrzymanie pełnych czterech 21-dniowych cykli chemioterapii w grupie kontrolnej;
- 2 w momencie odcięcia danych: 25 czerwca 2023 r.;
- 3 przedstawiona liczebność grupy odpowiada liczbie pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności, prowadzonej w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;
- 4 przedstawiona liczebność grupy odpowiada liczbie pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, prowadzonej w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dowolną ilość leku;
- 5 w tym: odstępstwo od protokołu i decyzja lekarza.

Wyniki

Analiza skuteczności

Przeżycie wolne od choroby (DFS)

Punkt końcowy	ALE, N = 130	CHT, N = 127	ALE vs CHT, HR (95% CI)
liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%)	15 (11,5%) (nawrót: 15 [^] , zgon: 0 [^])	50 (39,4%) (nawrót: 49 [^] , zgon: 1 [^])	
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO [#])	41,3 (28,5; NDO)	0,24 (0,13; 0,43), p <0,0001
2-letnie DFS (95% CI [#])	93,6% (89,38%; 97,91%)	63,7% (54,59%; 72,90%)	
3-letnie DFS (95% CI [#])	88,7% (81,76%; 95,63%)	54,0% (43,73%; 64,21%)	

1 zdarzenie, tj. nawrót choroby lub zgon;

[^] dane zaczerpnięte z doniesienia konferencyjnego Solomon 2023.

[#] dane zaczerpnięte z dokumentu EPAR 2024.

Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w wybranych podgrupach

Punkt końcowy	ALE	CHT	ALE vs CHT
Stopień zaawansowania IB			
liczebność grup	14	12	
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	1	5	
mediana DFS [mies.] (EPAR 2024)	NO	41,3	0,21 (0,02; 1,84)
2-letnie DFS (95% CI)	92,3% (77,8%; 100%)	71,6% (44,2%; 98,9%)	
3-letnie DFS (95% CI)	92,3% (77,8%; 100%)	61,4% (31,5%; 91,3%)	
Stopień zaawansowania II			
liczebność grup	47	45	
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	5	17	
mediana DFS [mies.] (EPAR 2024)	NO	NO	0,24 (0,09; 0,65)
2-letnie DFS (95% CI)	95,6% (89,5%; 100%)	66,3% (51,7%; 81,0%)	
3-letnie DFS (95% CI)	86,3% (72,8%; 99,9%)	59,5% (43,5%; 75,4%)	

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

Stopień zaawansowania IIIA			
liczebność grup	69	70	
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (EPAR 2024)	9	28	
mediana DFS [mies.] (EPAR 2024)	NO	33,1	0,25 (0,12; 0,53)
2-letnie DFS (95% CI)	92,7% (86,4%; 98,9%)	60,7% (47,9%; 73,5%)	
3-letnie DFS (95% CI)	90,3% (82,7%; 97,9%)	48,6% (33,8%; 63,4%)	
Stopień zaawansowania II-III A			
liczebność grup	116	115	
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	14 (12,1%*) (nawrót: 14#, zgon: 0#)	45 (39,1%*) (nawrót: 44#, zgon: 1#)	0,24 (0,13; 0,45), p <0,0001
mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO^)	44,4 (27,8; NDO)	
2-letnie DFS (95% CI^)	93,8% (89,36%; 98,25%)	63,0% (53,33%; 72,68%)	
3-letnie DFS (95% CI^)	88,3% (80,83%; 95,83%)	53,3% (42,34%; 64,16%)	
Stopień zaawansowania IB wg 8. edycji klasyfikacji TNM (Wu 2024a)			
liczebność grup	6	5	
2-letnie DFS	100%	100%	<0,01 (0,00; NDO)
3-letnie DFS	100%	100%	
Stopień zaawansowania II wg 8. edycji klasyfikacji TNM (Wu 2024a)			
liczebność grup	51	48	
2-letnie DFS	93,8%	67,2%	0,28 (0,11; 0,70)
3-letnie DFS	84,7%	57,5%	
Stopień zaawansowania IIIA wg 8. edycji klasyfikacji TNM (Wu 2024a)			
liczebność grup	66	68	
2-letnie DFS (95% CI)	92,3%	62,7%	0,22 (0,10; 0,51)
3-letnie DFS (95% CI)	92,3%	50,2%	
Stopień zaawansowania IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM (Wu 2024a)			
liczebność grup	7	6	
2-letnie DFS	100%	16,7%	0,16 (0,03; 0,85)
3-letnie DFS	85,7%	16,7%	
NO (Wu 2024a)			
liczebność grup	21 ¹	18 ¹	
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n^	2	9	0,19 (0,04; 0,88)
mediana DFS [mies.]	NO	37,4	
2-letnie DFS	94,7%	60,0%	

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

3-letnie DFS	94,7%	60,0%	
N1 (Wu 2024a)			
liczebność grup	45	43	
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n [^]	6	14	
mediana DFS [mies.]	NO	NO	0,34 (0,13; 0,89)
2-letnie DFS	90,9%	70,8%	
3-letnie DFS	81,5%	58,9%	
N2 (Wu 2024a)			
liczebność grup	64	66	
liczba pacjentów ze zdarzeniem, n [^]	7	27	
mediana DFS [mies.]	NO	33,1	0,21 (0,09; 0,47)
2-letnie DFS (95% CI)	95,2%	60,1%	
3-letnie DFS (95% CI)	92,6%	47,5%	

dane zaczerpnięte z doniesienia konferencyjnego Solomon 2023.

[^] dane zaczerpnięte z dokumentu EPAR 2024.

Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w pozostałych wyróżnionych podgrupach

Podgrupa	liczba zdarzeń / liczba pacjentów ¹	nawrót choroby lub zgon, ALE vs CHT, HR (95% CI) ²
Wiek		
<65 lat	43/196	0,26 (0,13; 0,52)
≥65 lat	22/61	0,24 (0,08; 0,71)
Płeć		
Mężczyźni	35/123	0,26 (0,11; 0,60)
Kobiety	30/134	0,22 (0,10; 0,50)
Rasa		
Azjatycka	31/143	0,36 (0,17; 0,79)
Inna	34/114	0,16 (0,06; 0,38)
Stan sprawności wg ECOG		
0	32/137	0,20 (0,09; 0,46)
1	33/120	0,31 (0,14; 0,69)
Palenie papierosów		
Osoby nigdy nie palące	37/154	0,27 (0,13; 0,55)
Byli palacze	28/95	0,22 (0,08; 0,57)
Obecni palacze	0/8	NDO
Wielkość guza nowotworowego (Wu 2024a)		
≤3 cm	31/147	0,30 (0,13; 0,67)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

>3 cm	34/109	0,19 (0,08; 0,43)
Przeprowadzona procedura oceny regionalnych węzłów chłonnych (Wu 2024a)		
Limfadenektomia śródpiersiowych węzłów chłonnych	50/213	0,22 (0,11; 0,44)
Sampling węzłów chłonnych	10/34	0,30 (0,08; 1,16)
Nie wykonano limfadenektomii ani <i>samplingu</i> śródpiersiowych węzłów chłonnych ³	5/10	0,45 (0,05; 4,08)
Czas od leczenia operacyjnego do randomizacji (Wu 2024a)		
<8 tygodni	34/141	0,21 (0,09; 0,48)
≥8 tygodni	31/116	0,29 (0,13; 0,64)

1 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT);

2 nie skorygowano szerokości przedziałów ufności z powodu wielokrotnych porównań.

Lokalizacja nawrotów choroby

Liczba pacjentów z nawrotem choroby ¹ , n (%)	ALE, N = 130	CHT, N = 127
Nawroty choroby ogółem	15 (11,5%)	49 (38,6%)
Wyłącznie nawrót miejscowy/regionalny	9 (6,9%)	22 (17,3%)
Wyłącznie nawrót odległy	3 (2,3%)	22 (17,3%)
Nawrót miejscowy/regionalny oraz odległy	2 (1,5%)	5 (3,9%)
Nowe ognisko pierwotne raka płuca	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Lokalizacja nawrotu odległego		
Mózg	4 (3,1%*)	14 (11,0%*)
Kości	1 (0,8%*)	8 (6,3%*)
Nadnercze	0 (0,0%)	3 (2,4%*)
Węzeł chłonny	0 (0,0%)	2 (1,6%*)
Nerka	0 (0,0%)	1 (0,8%*)
Otrzewna	0 (0,0%)	1 (0,8%*)
Inne	1 (0,8%*)	0 (0,0%)

1 dane dotyczą pierwszego stwierdzonego nawrotu choroby.

Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS)

Punkt końcowy	ALE, N = 130	CHT, N = 127	ALE vs CHT, HR (95% CI)
liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%) [^] (nawrót w obrębie OUN: 4, zgon: 1)	5 (3,9%*)	18 (14,2%*)	
mediana CNS DFS (95% CI) [mies.] [#]	NO (NDO; NDO)	NO (NDO; NDO)	0,22 (0,08; 0,58)
2-letnie CNS DFS (95% CI) ²	98,4% (96,1%; 100%)	85,8% (78,8%; 92,8%)	
3-letnie CNS DFS (95% CI) [#]	95,5% (90,99%; 99,99%)	79,7% (70,44%; 89,03%)	

[^] dane zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego Solomon 2023;

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

- # dane zaczerpnięto z dokumentu EPAR 2024;
 1 zdarzenie oznacza nawrót choroby w obrębie OUN lub zgon z dowolnej przyczyny;
 2 nie skorygowano szerokości przedziałów ufności z powodu wielokrotnych porównań;
 3 analiza stratyfikowana, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: rasa, stopień zaawansowania klinicznego.

Przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	ALE, N = 130	CHT, N = 127	ALE vs CHT, HR ³ (95% CI) [#]
Liczba pacjentów ze zdarzeniem ¹ , n (%)	2 (1,5%*)	4 ² (3,1%*)	0,46 (0,08; 2,52), p=0,3603
mediana OS (95% CI) [mies.] [#]	NO (NDO; NDO)	NO (NDO; NDO)	

- # dane zaczerpnięto z dokumentu EPAR 2024;
 1 zdarzenie oznacza zgon z dowolnej przyczyny;
 2 dodatkowo jeden pacjent zmarł, jednak ze względu na niekompletne dane dotyczące zgonu tego pacjenta, jego obserwacja została ucięta.
 3 analiza stratyfikowana; wyniki analizy niestratyfikowanej: HR=0,47 (95% CI: 0,09; 2,54), p=0,3663.

HRQoL (Nishio 2024)

domena jakości życia wg kwestionariusza SF-36v2		ALE	CHT	ALE vs CHT, różnica [^]
MCS	wynik wyjściowy, średnia	46	44	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+3,65 (1,96; 5,35)	-2,24 (-4,05; -0,43)	+5,89 (3,41; 8,37)
PCS	wynik wyjściowy, średnia	47	46	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+1,10 (-0,02; 2,21)	-0,40 (-1,59; 0,78)	+1,50 (-0,13; 3,13)
BP	wynik wyjściowy, średnia	48	48	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+4,33 (2,79; 5,87)	+1,27 (-0,36; 2,89)	+3,06 (0,83; 5,30)
GH	wynik wyjściowy, średnia	47	45	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+0,28 (-1,05; 1,62)	-2,94 (-4,38; -1,50)	+3,23 (1,26; 5,19)
PF	wynik wyjściowy, średnia	47	47	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	-0,86 (-2,15; 0,43)	-0,75 (-2,12; 0,62)	-0,11 (-1,99; 1,77)
RP	wynik wyjściowy, średnia	41	40	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+3,46 (1,89; 5,03)	-1,18 (-2,84; 0,47)	+4,64 (2,36; 6,92)
RE	wynik wyjściowy, średnia	42	42	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+2,75 (0,80; 4,69)	-2,94 (-5,00; -0,89)	+5,69 (2,86; 8,51)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

MH	wynik wyjściowy, średnia	46	45	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+3,65 (2,06; 5,24)	-0,31 (-1,99; 1,38)	+3,96 (1,64; 6,27)
SF	wynik wyjściowy, średnia	44	42	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+3,88 (2,26; 5,50)	-2,17 (-3,91; -0,44)	+6,05 (3,68; 8,43)
VT	wynik wyjściowy, średnia	51	50	-
	zmiana po 12 tyg. [#] (95% CI)	+2,39 (0,75; 4,03)	-2,03 (-3,76; -0,29)	+4,41 (2,02; 6,80)

[^] analiza *post-hoc*, w przeprowadzonym porównaniu wykorzystano mieszany model dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, z ang. *Mixed Model of Repeated Measures*).

[#] zmiana względem wartości wyjściowej.

MCS – wymiar mentalny (*Mental Component Score*); PCS – wymiar fizyczny (*Physical Component Score*); BP – dolegliwości bólowe (*Bodily Pain*); GH – ogólne poczucie zdrowia (*General Health*); PF – funkcjonowanie fizyczne (*Physical Functioning*); RP – ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (*Role Physical*); RE – ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (*Role Emotional*); MH – poczucie zdrowia psychicznego (*Mental Health*); SF – funkcjonowanie społeczne (*Social Functioning*); VT – witalność (*Vitality*).

Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka (*Barlesi 2023*)

Punkt końcowy		ALE, N = 58	CHT, N = 56	ALE vs CHT, HR (95% CI)
DFS	liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	6 (10,3%)	28 (50,0%)	
	mediana DFS (95% CI) [mies.]	NO	28,5 (20,3; NDO)	0,16 (0,06; 0,38)
	2-letnie DFS	91,4%	53,4%	
CNS DFS	liczba pacjentów ze zdarzeniem [^] , n (%)	3 (5,2%) (nawrót w obrębie OUN: 2, zgon: 1)	10 (17,9%) (nawrót w obrębie OUN: 6, zgon: 4)	0,21 (0,06; 0,77)
	2-letnie CNS DFS	96,5%	83,8%	
	OS	liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	2 (3,5%*)	4 (7,1%*)

Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka, analiza DFS w podgrupach (*Barlesi 2023*)

Podgrupa	liczba zdarzeń / liczba pacjentów ¹	nawrót choroby lub zgon, ALE vs CHT, HR (95% CI) ²
Wiek		
<65 lat	20/81	0,18 (0,06; 0,52)
≥65 lat	14/33	0,15 (0,03; 0,66)
Płeć		
Mężczyźni	20/59	0,19 (0,05; 0,64)
Kobiety	14/55	0,14 (0,04; 0,51)
Stan sprawności wg ECOG		

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

0	17/72	0,11 (0,03; 0,37)
1	17/42	0,29 (0,08; 1,01)
Palenie papierosów		
Osoby nigdy nie palące	17/61	0,20 (0,07; 0,63)
Byli palacze	0/7	NDO
Obecni palacze	17/46	0,12 (0,03; 0,52)
Stopień zaawansowania klinicznego		
IB	5/19	<0,01 (0,00; NDO)
II	11/43	0,17 (0,04; 0,80)
IIIA	18/52	0,20 (0,07; 0,61)
Zaawansowanie choroby w obrębie węzłów chłonnych (cecha N)		
N0	7/27	<0,01 (0,00; NDO)
N1	11/38	0,35 (0,10; 1,19)
N2	16/49	0,10 (0,02; 0,44)

1 liczba zdarzeń odnotowanych łącznie wśród pacjentów włączonych do jednej z analizowanych grup (ALE vs CHT);

2 nie skorygowano szerokości przedziałów ufności z powodu wielokrotnych porównań.

NDO – nie do oceny.

Analiza bezpieczeństwa

Ogólne kategorie AEs

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128	CHT, N = 120
AEs ogółem	126 (98,4%)	112 (93,3%)
AEs 3/4 stopnia	38 (29,7%)	37 (30,8%)
AEs 5 stopnia	0 (0,0%)	0 (0,0%)
AEs związane z leczeniem ¹	120* (93,8%)	107* (89,2%)
AEs 3/4 stopnia związane z leczeniem	23* (18,0%)	33* (27,5%)
SAEs	17 (13,3%)	10 (8,3%)
AEs prowadzące do redukcji dawki	33* (25,8%)	12* (10,0%)
AEs prowadzące do opóźnienia podania kolejnej dawki	35* (27,3%)	22* (18,3%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	7* (5,5%)	15* (12,5%)
AEs prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki (EPAR 2024)	55 (43,0%)	27 (22,5%)
AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia (EPAR 2024)	7 (5,5%)	14 (11,7%)
AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki (EPAR 2024)	49 (38,3%)	26 (21,7%)

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

^ w ocenie badacza.

Poszczególne kategorie AEs

AEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128		CHT, N = 120	
	ogółem	3/4 stopnia	ogółem	3/4 stopnia
Nudności	10 (7,8%)	0 (0,0%)	87 (72,5%)	5 (4,2%)
Podwyższona aktywność kinazy kreatynowej	55 (43,0%)	8 (6,2%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Zaparcia	54 (42,2%)	1 (0,8%)	30 (25,0%)	1 (0,8%)
Podwyższona aktywność AST	53 (41,4%)	1 (0,8%)	6 (5,0%)	0 (0,0%)
Podwyższona aktywność ALT	43 (33,6%)	2 (1,6%)	11 (9,2%)	0 (0,0%)
Podwyższone stężenie bilirubiny	43 (33,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Spadek apetytu	7 (5,5%)	0 (0,0%)	35 (29,2%)	1 (0,8%)
COVID-19	37 (28,9%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Bóle mięśniowe	36 (28,1%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)
Niedokrwistość	30 (23,4%)	0 (0,0%)	31 (25,8%)	1 (0,8%)
Wymioty	9 (7,0%)	0 (0,0%)	30 (25,0%)	2 (1,7%)
Podwyższona aktywność ALP	32 (25,0%)	0 (0,0%)	4 (3,3%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	2 (1,6%)	0 (0,0%)	23 (19,2%)	4 (3,3%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	3 (2,3%)	0 (0,0%)	21 (17,5%)	12 (10,0%)
Astenia	14 (10,9%)	0 (0,0%)	19 (15,8%)	3 (2,5%)
Neutropenia	2 (1,6%)	0 (0,0%)	19 (15,8%)	10 (8,3%)
Podwyższone stężenie kreatyniny	19 (14,8%)	1 (0,8%)	6 (5,0%)	0 (0,0%)
Kaszel	19 (14,8%)	1 (0,8%)	4 (3,3%)	0 (0,0%)
Zmęczenie	18 (14,1%)	1 (0,8%)	16 (13,3%)	2 (1,7%)
Wysypka	18 (14,1%)	1 (0,8%)	7 (5,8%)	0 (0,0%)
Złe samopoczucie	6 (4,7%)	0 (0,0%)	16 (13,3%)	0 (0,0%)
Zwiększenie masy ciała	17 (13,3%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)
Biegunka	16 (12,5%)	1 (0,8%)	10 (8,3%)	1 (0,8%)
Ból głowy	14 (10,9%)	0 (0,0%)	8 (6,7%)	0 (0,0%)
Duszność	13 (10,2%)	1 (0,8%)	3 (2,5%)	0 (0,0%)
Dysgeuzja	13 (10,2%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)	0 (0,0%)
Obrzęk obwodowy	13 (10,2%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)

SAEs występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z grup

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 128	CHT, N = 120
-----------------------	--------------	--------------

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

SAEs ogółem	17 (13,3%)	10 (8,3%)
SAEs prowadzące do wycofania z leczenia	1 (0,8%)	4 (3,3%)
SAEs prowadzące do redukcji dawki lub opóźnienia podania kolejnej dawki	7 (5,5%)	4 (3,3%)
SAEs związane z leczeniem	2 (1,6%)	8 (6,7%)
Zapalenie płuc	3 (2,3%)	1 (0,8%)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	4 (3,1%)	0 (0,0%)
Nudności	0 (0,0%)	2 (1,7%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0 (0,0%)	2 (1,7%)
Ostry zawał mięśnia sercowego	2 (1,6%)	0 (0,0%)

Podgrupa obejmująca pacjentów ras innych niż azjatycka (Barlesi 2023)

Zdarzenie niepożądane	ALE, N = 58	CHT, N = 52
AEs ogółem	57* (98%)	49* (94%)
AEs 3/4 stopnia	19* (33%)	18* (35%)
AEs 5 stopnia	0 (0%)	0 (0%)
SAEs	7* (12%)	4* (8%)
AEs prowadzące do redukcji dawki	10* (17%)	4* (8%)
AEs prowadzące do opóźnienia podania kolejnej dawki	16* (28%)	12* (23%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	5* (9%)	9* (17%)

Uwagi

- Randomizacja do dwóch grup w stosunku 1:1: ALE vs CHT, przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych/głosowych (IxRS); czynniki stratyfikacji: stopień zaawansowania choroby (IB \geq 4 cm] vs II vs IIIA), rasa (azjatycka vs inna).
- Nie wprowadzono zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Wg autorów badania z powodu odmiennych dróg podania leku w grupie interwencji i w grupie kontrolnej oraz różnic w zakresie dawkowania leków uwzględnionych w poszczególnych schematach chemioterapii stosowanych przez pacjentów w grupie kontrolnej, wprowadzenie podwójnego zaślepienia wiązałoby się z nieuzasadnionym obciążeniem dla pacjentów i badaczy.
- Zgodnie z protokołem, w badaniu nie dopuszczano zmiany stosowanego leczenia adjuwantowego (*cross-over* pacjentów pomiędzy grupami).
- Źródła danych: publikacja główna Wu 2024 (opis metodyki, w tym protokół badania + wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla DCO 26.06.2023), doniesienia konferencyjne: Wu 2024a (dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, szczegółowe wyniki dla wybranych podgrup, DCO 26.06.2023); Solomon 2023 (dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, DCO 26.06.2023), Nishio 2024 (dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, ocena HRQoL, DCO 26.06.2023), Barlesi 2023 (dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej, ocena podgrupy obejmującej pacjentów ras innych niż azjatycka, DCO 26.06.2023); dokument EPAR 2024 (dodatkowe wyniki).
- Na etapie kwalifikacji pacjentów do badania, wymagano stwierdzenia i udokumentowania statusu ALK+ za pomocą wykonanego lokalnie lub centralnie testu akceptowanego przez FDA lub testu posiadającego certyfikat zgodności CE.
- W publikacji Wu 2024 przedstawiono wyniki zaplanowanej analizy *interim*, przeprowadzonej po wystąpieniu 59 zdarzeń DFS w podgrupie pacjentów z chorobą w II-III stopniu zaawansowania. Ze względu na przekroczenie granic istotności, pozwalających na odrzucenie hipotezy zerowej (H_0 : brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami) na tym etapie i

ALINA (publikacja Wu 2024, doniesienia konferencyjne: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024, Barlesi 2023, dokument EPAR 2024, NCT03456076, Eudra-CT: 2017-004331-37)

wykazanie wyższości ALE w porównaniu do CHT, opisywana analiza została uznana za analizę główną i nie planuje się testowania hipotez dla kolejnych dat odcięcia.

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, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, aktualizacja raportu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis wyszukiwania, opis badania RCT, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...21	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.21	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.21	21
Tabela 4. Kryteria PICOS.....22	22
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania ALINA, ALE vs CHT.....29	29
Tabela 6. Źródła danych prezentujące wyniki badania ALINA.....30	30
Tabela 7. Ocena mocy statystycznej w badaniu ALINA.31	31
Tabela 8. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu ALINA.....33	33
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu ALINA.....34	34
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu ALINA według narzędzia RoB2.35	35
Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ALINA.38	38
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania ALINA.42	42
Tabela 13. Wiarygodność zewnętrzna badania ALINA.46	46
Tabela 14. Opis interwencji stosowanych w badaniu ALINA.....50	50
Tabela 15. Schematy chemioterapii otrzymane przez pacjentów w grupie kontrolnej; badanie ALINA.....52	52
Tabela 16. Czas leczenia pacjentów w badaniu ALINA, ALE vs CHT (EPAR 2024).53	53
Tabela 17. Kolejne linie leczenia otrzymane po nawrocie choroby; ALE vs CHT; badanie ALINA.55	55
Tabela 18. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności ALE vs CHT; badanie ALINA.56	56
Tabela 19. Przeżycie wolne od choroby (DFS); ALE vs CHT; badanie ALINA.....57	57
Tabela 20. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego; ALE vs CHT; badanie ALINA.59	59
Tabela 21. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wg 8. edycji klasyfikacji TNM; ALE vs CHT; badanie ALINA (Wu 2024a).61	61
Tabela 22. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od zaawansowania choroby w obrębie węzłów chłonnych (cecha N); ALE vs CHT; badanie ALINA (Wu 2024a).63	63
Tabela 23. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w pozostałych wyróżnionych podgrupach; ALE vs CHT; badanie ALINA.65	65
Tabela 24. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w podgrupie pacjentów ras innych niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie ALINA (Barlesi 2023).....68	68
Tabela 25. Przeżycie wolne od choroby (DFS); pacjenci ras innych niż azjatycka; analiza w podgrupach; ALE vs CHT; badanie ALINA (Barlesi 2023).....69	69
Tabela 26. Lokalizacja nawrotów choroby; ALE vs CHT; badanie ALINA.71	71
Tabela 27. Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS); ALE vs CHT; badanie ALINA.....72	72

Tabela 28. Przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS); analiza w podgrupie pacjentów ras innych niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>Barlesi 2023</i>).....	73
Tabela 29. Przeżycie całkowite (OS); ALE vs CHT; badanie ALINA.	74
Tabela 30. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupie pacjentów ras innych niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>Barlesi 2023</i>).....	75
Tabela 31. HRQoL, ocena wg kwestionariusza SF-36v2; ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>Nishio 2024</i>).	75
Tabela 32. Czas leczenia pacjentów w badaniu ALINA; ALE vs CHT.....	77
Tabela 33. Ocena bezpieczeństwa, ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; ALE vs CHT; badanie ALINA.....	77
Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa, ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; pacjenci rasy innej niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>Barlesi 2023</i>).	79
Tabela 35. Ocena bezpieczeństwa, poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup; ALE vs CHT; badanie ALINA.	80
Tabela 36. Ocena bezpieczeństwa, poszczególne zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia; ALE vs CHT; badanie ALINA.	83
Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa, ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z grup; ALE vs CHT; badanie ALINA.....	85
Tabela 38. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Alecensa (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673; N=533) (<i>ChPL Alecensa 2024</i>).	88
Tabela 39. Badania w toku oceniające leczenie adjuwantowe alektynibem (Alecensa), po resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.	95
Tabela 40. Ocena RoB2 badania ALINA.	112
Tabela 41. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analizy wrażliwości; podgrupa pacjentów z chorobą w II-III stopniu zaawansowania; ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>EPAR 2024</i>).....	116
Tabela 42. Przeżycie wolne od choroby (DFS); analiza w dodatkowych podgrupach; ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>EPAR 2024</i>).	117
Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa, poszczególne zdarzenia niepożądane, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosiła $\geq 5\%$, ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>EPAR 2024</i>).	117
Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa, poszczególne AEs 3-5 stopnia, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami wynosiła $\geq 2\%$, ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>EPAR 2024</i>).	120
Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa, dodatkowe AEs zaprezentowane w dokumencie EPAR; ALE vs CHT; badanie ALINA (<i>EPAR 2024</i>).	122
Tabela 46. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	124
Tabela 47. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	126
Tabela 48. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	126

Tabela 49. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	127
Tabela 50. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	128
Tabela 51. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	128
Tabela 52. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	128
Tabela 53. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadada.	129
Tabela 54. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	133
Tabela 55. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	133
Tabela 56. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	133
Tabela 57. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania ALINA.	134

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	28
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>ALINA</i>	37
Wykres 3. Podsumowanie oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS); analiza w populacji ITT oraz w wyróżnionych podgrupach; ALE vs CHT; badanie <i>ALINA</i>	67
Wykres 4. Podsumowanie oceny przeżycia wolnego od choroby (DFS); analiza w podgrupach wyróżnionych wśród pacjentów ras innych niż azjatycka; ALE vs CHT; badanie <i>ALINA</i> (<i>Barlesi 2023</i>).....	70

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne 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/wytoczne-hta-2/>
- APD Alecensa 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: ALECENSA (alektynib) w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu ALK. Kraków 2024.
- Barlesi 2023** Barlesi F., Solomon B., Ahn JS., Dziadziuszko R., Nishio M., Hochmair M., de Marinis F., Migliorino MR, Bondarenko I., Kurochkin A., Harputuoglu H., Planchard D., Dagogo-Jack I., Ruf T., Xu T., Yu W., Archer V., Smoljanovic V., Ngiam C., Bara I., Wu YL. Alectinib vs Chemotherapy in Non-Asian Patients with Resected ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer from the ALINA trial.
- 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.
- ChPL Alecensa 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alecensa z dnia 6 czerwca 2024 r. – EMEA/H/C/004164/II/0047
Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1169.htm>
Data ostatniego dostępu: 02.07.2024 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- EMA 2024** European Medicines Agency. Alecensa (alectinib).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- EPAR 2024** European Medicines Agency. Assessment report. Alecensa. International non-proprietary name: Alectinib. Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0047.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-004164-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- FDA 2023** U.S. Food And Drug Administration. October - December 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information ALECENSA® (alectinib) capsules, for oral use.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/208434s015lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.

Alecensa® (alektynib)

w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje duże ryzyko wznowy

- FDA 2024a** U.S. Food And Drug Administration. FDA approves alectinib as adjuvant treatment for ALK-positive non-small cell lung cancer.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alectinib-adjuvant-treatment-alk-positive-non-small-cell-lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- FDA 2024b** 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: 03.07.2024 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from 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.
- 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.
- Majem 2023** Majem M, Basch E, Cella D, Garon EB, Herbst RS, Leighl NB. Understanding health-related quality of life measures used in early-stage non-small cell lung cancer clinical trials: A review. *Lung Cancer*. 2024 Jan;187:107419. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107419. Epub 2023 Nov 10. PMID: 38070301.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 18/03/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 7.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2024 — June 26, 2024.
- 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.
- Nishio 2024** Nishio M, Wu YL, Barlesi F, Ahn JS, Lee DH, Lee JS, Zhong W. Health-related quality of life (HRQoL) results for adjuvant alectinib vs chemotherapy in patients with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from ALINA. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 8006). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8006.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71

- Passaro 2024** Passaro A, Peters S. Adjuvant Alectinib in ALK-Rearranged NSCLC - Here and Now. *N Engl J Med* 2024; 390(14):1325-1327. DOI:10.1056/NEJMe2402015
- PRAC 2019** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 July 2019.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-july-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 13-16 January 2020.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-13-16-january-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 February 2021.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-8-11-february-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- PRAC 2021a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 03-06 May 2021.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-3-6-may-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- PRAC 2022** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 February 2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-7-10-february-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- PRAC 2022a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 02-05 May 2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-2-5-may-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- PRAC 2023** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 09-12 January 2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- PRAC 2023a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 06-09 February 2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- PRAC 2024** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 04-07 March 2024.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-4-7-march-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.

- PTOK 2022** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, Rzyman W, Woźniewski M. Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice*. 2022 Feb 28 18(1):1–39. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/82927
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Solomon 2023** Solomon BJ, Ahn JS, Barlesi F, Dziadziuszko R, Nishio M, Shaw AT, Bordogna W, Meyenberg C, Wu Y-L. ALINA: a phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB-III A anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of clinical oncology*, 2019, 37 | added to CENTRAL: 31 October 2019 | 2019 Issue 10.
https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8569
- 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.
- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 03.07.2024 r.
- 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.
- Wu 2024** Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(14):1265-1276.
- Wu 2024a** Wu Y., Solomon B., Ahn JS., Barlesi F., Nishio M., Lee DH, Lee JS, Zhong W., Horinouchi H., Mao W., Hochmair M., de Marinis F., Migliorino MR, Bondarenko I., Xu T., Bara I., Yu W., Ngiam C., Petric P., Dziadziuszko R. Disease characteristics and treatment outcomes in patients with resected early-stage ALK+ non-small cel lung cancer from ALINA, a phase III randomized trial of adjuvant alectinib vs. Chemotherapy.
- Żołnierczyk-Zreda 2010** Żołnierczyk-Zreda, D. Polska wersja kwestionariusza SF-36v2 do badania jakości życia. *Przegląd Lekarski* (Kraków; 1945). 0033-2240. T. 67, nr 12 (2010), s. 1302-1307.