

# Hodnocení klinického benefitu protinádorových léků limitovaných na komplexní onkologická centra podle metodiky ESMO-MCBS

## Evaluation of Anti-cancer Therapies with Reimbursement Limited to Comprehensive Cancer Centres Using the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale

Büchler T.<sup>1</sup>, Melichar B.<sup>2</sup>, Vrána D.<sup>2</sup>, Lemstrová R.<sup>2</sup>, Fínek J.<sup>3</sup>, Dušek L.<sup>4,5</sup>, Petráková K.<sup>6</sup>, Prausová J.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>2</sup> Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>3</sup> Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>4</sup> Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha

<sup>5</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF a PpF MU, Brno

<sup>6</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>7</sup> Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Náklady na onkologickou léčbu neustále stoupají, přičemž dominantní podíl na tomto nárůstu má kromě zvyšující se epidemiologické zátěže právě zavádění nových léků. Expertní tým Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) v posledních letech vypracoval nový parametrický systém k hodnocení klinického benefitu léků. V systému Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) je přínos nového léku hodnocen podle zlepšení celkového přežití, přežití do progresu a kvality života/toxicity ve srovnání se stávajícími možnostmi léčby. **Materiál a metody:** Expertní skupina České onkologické společnosti ČLS JEP provedla na základě publikovaných dat a metodiky ESMO-MCBS hodnocení přínosu léků indikovaných v léčbě solidních nádorů, jejichž použití je limitováno na komplexní onkologická centra. Hodnotili jsme léky kategorie S, které měly k 1. 1. 2017 úhradu z veřejného zdravotního pojištění. **Výsledky a závěr:** Metoda ESMO-MCBS pro hodnocení klinického benefitu léků je jednoduchá, robustní a reprodukovatelná. Získané skóre ve většině případů odpovídá intuitivně hodnocenému přínosu léků v klinické praxi. Skóre ESMO-MCBS se může stát dalším doplňkovým parametrem při hodnocení nových protinádorových léků. Skóre podle ESMO-MCBS by se mělo stát dalším hodnoceným parametrem při posuzování úhrady léku z veřejného zdravotního pojištění. Výhoda tohoto hodnocení je rovněž v tom, že není postaveno na jednom podílovém indexu, ale kombinuje více dimenzí hodnoceného problému. Doporučení České onkologické společnosti ČLS JEP budou postupně doplňována o tento parametr.

### Klíčová slova

nádory – farmakoterapie – hodnotící studie jako téma – přežití – protokoly protinádorové léčby

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 5. 2017

Přijato/Accepted: 20. 6. 2017

doi: 10.14735/amko2017349

## Summary

**Background:** The costs of oncology treatments are increasing, due to the rising prevalence of malignant diseases and the introduction of expensive novel anti-cancer agents. The new European Society for Clinical Oncology (ESMO) has recently developed a new parametric system to evaluate the clinical benefit of drugs. The Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) compares the contribution of a novel drug based on overall and progression-free survival and quality of life with those of current treatment options. **Material and Methods:** An expert group of the Czech Oncological Society conducted an assessment based on published data and an ESMO-MCBS methodology for antineoplastic agents used for the treatment of solid tumors with limited reimbursement to Comprehensive Cancer Centers. We evaluated drugs categorized as "S" that were eligible for public health insurance as of January 1, 2017. **Results and Conclusion:** The ESMO-MCBS score is a promising new parameter for the evaluation of new anticancer drugs. The ESMO-MCBS method for assessing the clinical benefit of drugs is simple, robust, and reproducible. The advantage of the assessment is that it is not based on a single index but rather combines several dimensions of drug performance. This parameter will be gradually added to Czech cancer guidelines. Scores obtained in the majority of cases correspond to the observed benefit of a drug in routine clinical practice.

## Key words

tumors – pharmacotherapy – assessment study as a subject – survival – protocols of anti-cancer therapy

## Úvod

Masivní zavádění nových protinádorových léků do praxe, které je výsledkem explozivního rozvoje poznatků o patogenezi zhoubných novotvarů, je velkou výzvou pro odbornou veřejnost i plátce zdravotní péče. Náklady na onkologickou léčbu neustále stoupají, přičemž dominantní podíl na tomto nárůstu má kromě zvyšující se epidemiologické zátěže právě zavádění nových léků. Je jasné, že přínos nových protinádorových léků pro pacienty není ve všech případech stejný a bude záležet na jejich účinnosti a toxicitě ve srovnání se stávajícími možnostmi léčby.

Expertní tým Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) v posledních letech vypracoval a posléze publikoval nový parametrický systém k hodnocení klinického přínosu léků [1,2]. Podle metodiky Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) se hodnotí přínos nového léku na základě zlepšení

celkového přežití (overall survival – OS), přežití do progresu (progression-free survival – PFS) a kvality života (quality of life – QoL)/toxicity ve srovnání se stávajícími možnostmi léčby. Podkladem pro parametrické hodnocení přínosu léku jsou výsledky srovnávacích klinických studií. Léky jsou hodnoceny v kontextu prognózy pacientů v té fázi onemocnění, ve které jsou indikovány. Léky dosahující skóre A nebo B u kurativních indikací (vč. adjuvance) a 4 nebo 5 při hodnocení nekurativních režimů jsou považovány za esenciální (tab. 1).

V publikaci autorů Cherny et al jsou uvedené výsledky hodnocení pro většinu nových protinádorových léků registrovaných v Evropě na základě srovnávacích klinických studií [1]. Hodnocení dalších léčebných režimů přinesla publikace autorů z vídeňské univerzitní nemocnice [3].

Expertní tým České onkologické společnosti (ČOS) ČLS JEP hodnotil léky

používané v léčbě solidních nádorů, které měly k 1. 1. 2017 úhradu z veřejného zdravotního pojištění a jsou kategorizovány jako S, tj. lze je podávat jen v komplexních onkologických centrech. Klinický benefit léku byl hodnocen podle metodologie ESMO-MCBS v indikacích, v nichž je daný lék u nás hrazen.

## Materiál a metody

### Hodnocení ESMO-MCBS

Metoda hodnocení klinického benefitu protinádorových léků ESMO-MCBS byla publikována v roce 2015 [2]. Je založena na skórování účinnosti daného léku ve srovnání s komparátorem v parametrech OS, PFS, případně jiných výsledků, jako procento klinických odpovědí (response rate – RR). Hodnocen je poměr rizik (hazard ratio – HR), rozdíl v mediánu OS a procentuální rozdíl v OS po definované době sledování. Daný lék může dále být penalizován, pokud je hodnocen podle parametru PFS a zhoršuje QoL nebo je jeho podávání spojeno se závažnou toxicitou, nebo naopak zvýhodněn, pokud QoL zlepšuje (v tomto případě může být hodnocen podle PFS nebo OS). V našem hodnocení bylo zohledněno erratum k původnímu článku publikované v roce 2016 [4].

Formuláře pro hodnocení léků jsou volně dostupné ke stažení na [www.esmo.org](http://www.esmo.org). Současný systém ESMO-MCBS obsahuje čtyři typy formulářů: 1 – pro hodnocení kurativní léčby (vč. adjuvance), 2a – pro hodnocení nekurativních léků na základě parametru OS, 2b – pro hodnocení nekurativních léků na základě parametru PFS, 3 – pro hodnocení nekura-

Tab. 1. Stupně hodnocení dle ESMO-MCBS a jejich interpretace.

Kurativní terapie	Nekurativní terapie	Interpretace
A	5	hodnocená terapie představuje významný benefit oproti komparátoru
B	4	
C	3	hodnocená terapie nepředstavuje významný benefit oproti komparátoru
	2	
	1	

ESMO-MCBS – European Society for Medical Oncology

tivních léků na základě jiných parametrů nebo pro ekvivalenční studie.

Jako příklad uvádíme v tab. 2 překlad formuláře 2a (pro OS na komparátoru  $\leq 1$  rok). Tento formulář byl v hodnocení použit nejčastěji.

Pokud byly publikovány zralé výsledky studií, hodnocení proběhlo na základě parametru OS. V případě, že studie byla primárně cílená na prokázání rozdílu v PFS a výsledek OS by mohl být významně zkrácen následující léčbou nebo zkřížením ramen, byl použit parametr PFS (tab. 2).

### Získávání údajů pro hodnocení

Údaje pro hodnocení byly získávány z registračních klinických studií pro danou indikaci nebo z klinické studie, která odpovídá obvyklému použití léku v ČR. Pokud to bylo možné, použili jsme stejnou studii, kterou hodnotila také expertní skupina ESMO. U léků, jejichž použití významně zhoršilo QoL podle definovaných parametrů a které byly hodnoceny dle parametru PFS, došlo k penalizaci – snížení skóre o 1 bod. U léků, u nichž se neprokázalo zhoršení QoL, jsme na rozdíl od původní metodiky ESMO-MCBS penalizaci neaplikovali.

### Výsledky

#### Kolorektální karcinom

Některé starší studie s monoklonálními protilátkami proti receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) zařazovaly nemocné s vyšetřením mutací v kodonech 12. a 13. genu *KRAS*, nikoli však v dalších kodonech *KRAS* a v genu *NRAS*. V tab. 3 uvádíme u anti-EGFR léčby indikaci jen u nemocných s wild-type RAS, což je v souladu se současným úhradovým omezením, i když to nemusí vždy odpovídat registrační studii.

Bevacizumab byl u metastatického kolorektálního karcinomu (metastatic colorectal cancer – mCRC) registrován na základě studie autorů Hurwitz et al s režimem IFL (irinotekan, bolus 5-fluorouracil a leukovorin) [5]. Protože se tento režim v ČR nepoužívá, přínos byl tedy hodnocen na základě studie Saltz et al [6], což odpovídá klinické praxi u nás. Podle údajů v registru CORECT je bevacizumab podáván především s re-

**Tab. 2. Příklad hodnocení nekurativní onkologické léčby na základě parametru OS, přičemž medián OS na komparátoru je  $\leq 1$  rok (formulář 2a). Maximální skóre je 5.**

#### Základní skóre

##### Skóre Kritéria pro hodnocení výsledků studie

4 HR  $\leq 0,65$  a současně zlepšení OS o  $\geq 3$  měsíce  
nebo  
zlepšení 2letého OS o  $\geq 10$  %

3 HR  $\leq 0,65$  a současně zlepšení OS o 2,5–2,9 měsíce  
nebo  
zlepšení 2letého OS o 5 až  $< 10$  %

2 HR  $> 0,65$ – $0,70$  a současně zlepšení OS o 1,5–2,4 měsíce  
nebo  
zlepšení 2letého OS o 3 až  $< 5$  %

1 HR  $> 0,70$  nebo zlepšení OS o  $< 1,5$  měsíce  
nebo  
zlepšení 2letého OS o  $< 3$  %

#### Bonifikace za snížení toxicity léčby

(pokud je splněna alespoň jedna z uvedených podmínek, přidává se k základnímu skóre 1 bod)

signifikantní zlepšení QoL  
(pokud je sledovaná jako jeden z cílových výstupů studie)

signifikantní snížení toxicity G3–G4 s dopadem na QoL\*

\*tento parametr nezahrnuje nežádoucí účinky jako jsou alopecie nebo myelosuprese, ale toxicity jak např. chronická nauzea, průjem, únava apod  
QoL – kvalita života, OS – celkové přežití

žimy FOLFOX (41,6 %), XELOX (27,5 %) a FOLFIRI (11,7 %) [7].

V hodnocení léčby CRC jsou v současném materiálu oproti publikaci expertního týmu ESMO tři rozdíly. Přínos panitumumabu v léčbě 1. linie u pacientů s wild-type RAS jsme hodnotili podle OS, protože již byly publikované zralé výsledky OS. Podle aktualizovaných výsledků publikovaných Douillardem et al došlo ke zlepšení 3letého OS o 9 % [8]. V léčbě 2. linie jsme přínos léku hodnotili podle prezentovaných dat na subpopulaci pacientů s wild-type RAS [9]. Přínos monoterapie panitumumabem jsme hodnotili podle nové práce autorů Kim et al, kde jsou uvedeny parametry umožňující hodnocení podle přínosu k OS pacientů s wild-type RAS [10]. V době práce na původní publikaci ESMO-MCBS nebyly tyto výsledky ještě zveřejněny a byla použita data dle práce

autorů Amado et al [11]. Přehled CRC je uveden v tab. 3 [6,8–10,12–18].

#### Karcinom prsu

Publikace Cherny et al [1] nehodnotí trastuzumab u HER2+ metastatického karcinomu prsu (metastatic breast carcinoma – mBC), pravděpodobně proto, že novější strategie (pertuzumab/trastuzumab) a trastuzumab emtansin dosáhly ve srovnání s trastuzumabem lepších výsledků. Vzhledem k běžné klinické praxi v ČR jsme hodnotili i trastuzumab v kombinaci s chemoterapií a hormonální léčbou. Do hodnocení nejsou zahrnuty studie, kde byl trastuzumab podáván s různými režimy chemoterapie, protože ty byly zaměřené na chemoterapii a není možné podle nich hodnotit přínos trastuzumabu.

Pro adjuvantní léčbu trastuzumabem byly vypracovány metaanalýzy randomizovaných studií [19]. Vzhledem k roz-

Tab. 3. Kolorektální karcinom.

Režim	Kompa- rátor	Indikace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/ analýza	OS HR	OS kompa- rátor	OS gain	PFS HR	PFS kompa- rátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formu- lář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
bevacizumab + FOLFOX/XELOX	FOLFOX/ XELOX	mCRC 1. linie	–	Saltz et al [6]	NS	–	–	0,83 (0,72– 0,95)	8	1,4	–	2b	NR	1
cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	mCRC 1. linie	wild-type RAS	CRYSTAL [12]	0,69 (0,54– 0,88)	20,2	8,2	0,56 (0,41– 0,76)	8,4	3	–	2b	3	3
panitumumab + FOLFOX	FOLFOX	mCRC 1. linie	wild-type RAS	PRIME [8]	0,78 (0,62– 0,99)	20,2	5,8	0,72 (0,58– 0,90)	7,9	2,3	–	2a	4	4
bevacizumab + FOLFOX	FOLFOX	mCRC 2. linie	–	E3200 [13]	0,75 (0,63– 0,89)	10,8	2,1	0,61 (0,63– 0,89)	4,7	2,6	–	2a	2	2
aflibercept + FOLFIRI	FOLFIRI	mCRC 2. linie	–	VELOUR [14]	0,82 (0,71– 0,94)	12,1	1,5	0,76 (0,66– 0,87)	4,7	2,2	–	2a	1	1
panitumumab + FOLFIRI	FOLFIRI	mCRC 2. linie	wild-type RAS	181 [9,15]	NS	–	–	0,70 (0,54– 0,91)	4,6	1,8	–	2b	3	3
bevacizumab + chemoterapie po progresi	chemo- terapie	mCRC 2. linie	progrese na beva- cizumabu	ML18147 [16]	0,81 (0,69– 0,94)	9,8	1,4	0,68 (0,59– 0,78)	4,1	1,6	–	2a	1	1
cetuximab	BSC	refrak- terní mCRC	wild-type RAS	CA225025 [17]	0,55 (0,41– 0,74)	4,8	4,7	0,4 (0,30– 0,54)	1,9	1,8	–	2a	4	4
panitumumab	BSC	refrak- terní mCRC	wild-type RAS	Kim et al [10]	0,7 (0,53– 0,93)	6,9	3,1	0,46 (0,35– 0,59)	1,7	1,9	–	2a	2	4
regorafenib	placebo	mCRC 3. linie	–	CORRECT [18]	0,77 (0,64– 0,94)	5	1,4	0,49 (0,42– 0,58)	1,7	0,2	–	2a	1	1

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progresu, QoL – kvalita života, mCRC – metastatický kolorektální karcinom, NS – statisticky ne-signifikantní rozdíl v parametru, NR – neuváděno, BSC – nejlepší podpůrná léčba

dílu v 2–3letém přežití mezi nemocnými léčenými trastuzumabem a historickými kontrolami zde není pochyb o klinickém benefitu v kategorii A, ať již se použije metaanalýza, nebo kterákoli z randomizovaných studií. Svědčí to o robustnosti systému ESMO-MCBS i o jasném přínosu trastuzumabu v této indikaci.

U karcinomu prsu je mezi našim hodnocením a hodnocením ESMO diskrepance v přínosu bevacizumabu a everolimu [1].

Příčinou je penalizace o 1 bod aplikovaná autory ESMO u léků, jejichž použití nezlepšilo QoL. Jak je vysvětleno v diskuzi, v naší analýze jsme tuto penalizaci uplatňovali jen tehdy, pokud se QoL zhoršila v některém ze signifikantních parametrů, což v těchto případech neplatí (tab. 4) [19–27].

#### Karcinom plic

U nemalobuněčného karcinomu plic se výrazným způsobem prosadila cí-

lená léčba na základě molekulárních prediktivních markerů. V konkrétních podskupinách nemocných dosahují tyto léky významného klinického benefitu za nízké toxicity ve srovnání s necílenou klasickou chemoterapií, která byla použita v kontrolních ramenech studií. Hodnocení expertní skupiny ČOS ČLS JEP se ve všech případech shodovalo s hodnocením ESMO (tab. 5) [28–34].

Tab. 4. Karcinom prsu.

Režim	Komparátor	Indikace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formulář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
trastuzumab + systémová léčba	systémová léčba	adjuvance a neoadjuvance	HER2+	Joint Analysis (Romond et al) [19]	0,67 (0,48–0,93)	–	–	0,48 (0,39–0,59)	–	–	–	1	A	A
trastuzumab + chemoterapie	chemoterapie	mBC	HER2+	Slamon et al [20]	0,8 (0,64–1,00)	20,3	4,8	0,51 (0,41–0,63)	4,6	2,8	–	2a	NR	4
trastuzumab + inhibitor aromatázy	inhibitor aromatázy	mBC	HER2+	TANDEM [21]	NS	–	–	0,63 (0,47–0,84)	2,4	2,4	–	2b	NR	3
lapatinib + kapecitabin	kapecitabin	mBC	HER2+, progresse na trastuzumabu	Geyer et al [22]	NS	–	–	0,49 (0,34–0,71)	4,4	4	–	2b	3	3
bevacizumab + paclitaxel	paclitaxel	mBC	1. linie	ECOG 2100 [23]	NS	–	–	0,60 (0,51–0,70)	5,9	5,5	–	2b	2	3
pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel	trastuzumab + paclitaxel	mBC	HER2+	CLEOPATRA [24]	0,68 (0,56–0,84)	40,8	15,7	0,62 (0,52–0,84)	12,4	6	–	2a	4	4
trastuzumab + lapatinib + kapecitabin	lapatinib + kapecitabin	mBC	HER2+	EMILIA [25]	0,68 (0,55–0,85)	25	6,8	0,65 (0,55–0,77)	6,4	3,2	+1	2a	5	5
eribulin	jiná chemoterapie	mBC	–	EMBRACE [26]	0,81 (0,66–0,99)	10,6	2,5	0,87 (0,71–1,05)	2,2	1,5	–	2a	2	2
everolimus + exemestan	exemestan	mBC	progrese po IA	BOLERO-2 [27]	NS	–	–	0,43 (0,35–0,54)	4,1	6,5	–	2b	2	3

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progresse, QoL – kvalita života, mBC – metastatický karcinom prsu, NS – statisticky nesignifikanční rozdíl v parametru, NR – neuvedeno

### Karcinom ledviny

V řadě registračních studií u metastatického renálního karcinomu (metastatic renal cell cancer – mRCC) je hodnocení OS nemožné v důsledku překřížení ramen. Navzdory tomu, že data o OS nemocných ve většině studií jsou již zralá, bylo použito hodnocení na základě PFS. Do některých studií byli zařazováni nemocní po selhání jedné nebo dvou předchozích léčebných linií. Výsledky klinické studie použité v hodnocení se tudíž

vztahují na celý soubor pacientů, ale úhradové podmínky umožňují podání jen v jedné konkrétní linii terapie.

V ČR je často volena sekvence pazopanib-sunitinib, pro kterou neexistují údaje z randomizované studie. Hodnocení přínosu sunitinibu podle zásad MCBS ve 2. linii léčby tudíž nebylo možné.

Dalším problémem klinických studií u této indikace je, že komparátorem může být lék bez prokázané účinnosti pro danou léčebnou linii, např. sorafe-

nib ve 2. linii po selhání jiného anti-VEGF léku ve studii AXIS (tab. 6) [35–41].

### Melanom

V hodnocení přínosu léků na melanom došlo k diskrepanci oproti hodnocení týmem ESMO ve dvou případech. U kombinace dabrafenib/trametinib jsme použili parametr OS, i když primárním hodnoceným parametrem studie COMBI-d bylo PFS [42]. Výsledky OS, a dokonce i výsledky 3letého OS jsou již dostupné.

Tab. 5. Karcinom plic.

Režim	Komparátor	Indikace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formulář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
erlotinib	CBDCA + gemcitabin	NSCLC, 1. linie	stadium IIIB a IV, non-squamous, EGFR+	OPTIMAL, CTONG-0802[28]	–	–	–	0,16 (0,10–0,26)	4,6	8,5	+1	2b	4	4
gefitinib	CBDCA + paclitaxel	NSCLC, 1. linie	stadium IIIB a IV, adenokarcinom, EGFR+	IPASS [29]	–	–	–	0,48 (0,34–0,67)	6,3	3,2	+1	2b	4	4
afatinib	cisplatin + pemetrexed	NSCLC, 1. linie	stadium IIIB a IV, adenokarcinom, EGFR+	LUX-Lung 3 [30]	–	–	–	0,58 (0,43–0,78)	6,9	4,2	+1	2b	4	4
crizotinib	cisplatin + pemetrexed	NSCLC, 1. linie	stadium IIIB a IV, non-squamous, ALK+	Solomon et al [31]	–	–	–	0,45 (0,35–0,60)	7	3,9	+1	2b	4	4
pemetrexed + cisplatin	cisplatin + gemcitabin	NSCLC, 1. linie	stadium IIIB a IV, non-squamous	Scagliotti et al [32]	0,81 (0,70–0,94)	10,4	1,4	–	–	–	+1	2a	4	4
pemetrexed-maintenance	placebo	NSCLC-maintenance	stadium IIIB a IV, non-squamous	Ciuleanu et al [33]	0,7 (0,56–0,88)	10,3	5,2	0,47 (0,37–0,60)	1,8	2,6	–	2a	4	4
bevacizumab + (CBDCA + paclitaxel)	CBDCA + paclitaxel	NSCLC, 1. linie	stadium IIIB a IV, non-squamous	Sandler et al [34]	0,79 (0,67–0,92)	10,3	2	0,66 (0,57–0,77)	4,5	1,7	–	2a	2	2

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progresu, QoL – kvalita života, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, NS – statisticky nesignifikantní rozdíl v parametru, NR – neuvedeno, EGFR – epidermal grow factor receptor, CBDCA – carboplatin

Po zohlednění nejnovějších výsledků studie COMBI-d a také COMBI-v [43,44] jsme pro kombinaci dabrafenib/trametininib dospěli ke skóre 5 vs. 4 uváděnému ESMO.

V našem hodnocení získal nejvyšší skóre 5 také nivolumab na základě zásadního prodloužení OS a zlepšení QoL oproti terapii dacarbazinem v populaci nemocných bez mutace *BRAF* (tab. 7) [42–49].

### Karcinom prostaty

Jak uvádí i experti ESMO, u metastatického kastrocně rezistentního karcinomu prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC) použila většina studií nové hormonální léky (androgen receptor-targeted agents – ARTA) v kontrolním rameni placebo nebo prednison. Problematiké je proto provádět nepřímé srovnání hormonálních léků s chemoterapií podle dosaženého skóre, jelikož ve studiích s cytostatiky bylo v kontrolním rameni obvykle použito jiné cytostatikum s nezanedbatelnou účinností u mCRPC.

Terapie enzalutamidem v pre-chemoindikaci, ač podpořena výsledky randomizované studie [50], zatím u nás není hrazena z veřejného zdravotního pojištění, proto ji zde neuvádíme (tab. 8) [51–55].

Terapie enzalutamidem v pre-chemoindikaci, ač podpořena výsledky randomizované studie [50], zatím u nás není hrazena z veřejného zdravotního pojištění, proto ji zde neuvádíme (tab. 8) [51–55].

### Hepatocelulární karcinom

Indikace sorafenibu u hepatocelulárního karcinomu (hepatocellular carcinoma – HCC) je založená na randomizované studii SHARP, jejímž primárním cílem bylo hodnocení PFS a doby do zhoršení QoL.



Tab. 6. Karcinom ledviny.

Režim	Komparátor	Indikace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formulář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
sunitinib	interferon- $\alpha$	mRCC, 1. linie	dobrá a střední prognóza MSKCC	Motzer et al [36]	NS	–	–	0,42 (0,32–0,54)	5	6	1	2b	4	4
pazopanib	sunitinib	mRCC, 1. linie	dobrá a střední prognóza MSKCC	COMPARZ [37]	NS	–	–	NS	–	–	1	2c	4	4
axitinib	sorafenib	mRCC, 2. linie	progrese na antiVEGF léčbě	AXIS [35]	NS	–	–	0,66 (0,55–0,81)	4,7	2	–	2b	3	3
everolimus	placebo	mRCC, 2. linie	progrese na anti-VEGF léčbě	RECORD-1 [38]	NS	–	–	0,33 (0,22–0,40)	1,9	3	–	2b	3	3
temsirrolimus	interferon- $\alpha$	mRCC, 1. linie	špatná prognóza MSKCC	Hudes et al [39]	0,73 (0,58–0,92)	7,3	3,6	NR	3,1	2,4	–	2a	4	4
bevacizumab/IFN	interferon- $\alpha$	mRCC, 1. linie	dobrá a střední prognóza MSKCC	AVOREN [40]	NS	–	–	0,63 (0,52–0,75)	5,4	4,6	–	2b	3	3
sorafenib	placebo	mRCC, 2. linie	progrese na cytokinech	TARGET [41]	0,77 (0,63–0,95)	15,9	3,4	0,44 (0,35–0,55)	2,8	2,7	–	2a	3	3

OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, QoL – kvalita života, NS – statisticky nesignifikantní rozdíl v parametru, mRCC – metastatický renální karcinom, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, NR – neuvedeno, MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre kritéria, IFN – interferon-alfa

Překřížení ramen nebylo v této studii povoleno před finální analýzou OS [56]. I když je sorafenib jediným cíleným lékem v současnosti dostupným v této indikaci, na základě hodnocení MCBS je jeho přínos relativně nízký. U některých nemocných se nicméně daří dosáhnout dlouhodobé odpovědi na léčbu sorafenibem [57]. Na tomto příkladu je vidět problém s hodnocením léku podle metodiky ESMO-MCBS, pokud se jedná o jedinou léčebnou možnost pro danou malignitu (tab. 9) [56].

#### Karcinom žaludku a gastroezofageální junkce

Podobně jako u HCC je v této indikaci hrazen jediný cílený lék, trastuzumab,

v podskupině nemocných s HER2+ nádorem. Navzdory léčbě cílené na konkrétní receptor a absenci významné přidané toxicity je přínos léku hodnoceného podle systému ESMO-MCBS vyjádřen jen hodnotou 3. V klinickém kontextu je ovšem nutné zohlednit také to, že se jedná o prognosticky mimořádně nepříznivý typ nádoru s omezenými možnostmi systémové léčby (tab. 10) [58].

#### Ovariální karcinom

Přínos bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií byl hodnocen v podskupině nemocných s vysokým rizikem, což je v souladu s úhradovým omezením bevacizumabu na základě analýzy pod-

skupin ve studii ICON7 [59]. Pro takto vymezenou indikaci bylo v hodnocení dle ESMO-MCBS dosaženo vysoké skóre (tab. 11) [59].

#### Karcinom močového měchýře

Vinflunin jako terapie 2. linie pro nemocné s metastatickým karcinomem močového měchýře je jedinou v současnosti hrazenou terapií, pro kterou je v této indikaci dostupná klinická studie prokazující prodloužení přežití [60]. Tento lék publikace ESMO nehodnotila (tab. 12) [60].

#### Diskuze

Metoda ESMO-MCBS pro hodnocení klinického benefitu léků je jednoduchá,

Tab. 7. Melanom.

Režim	Komparátor	Indikace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formulář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
vemurafenib	dacarbazin	1. linie	BRAF V600E + V600K	BRIM-3 [46]	0,7 (0,57–0,87)	9,7	3,9	0,38 (0,32–0,46)	1,6	5,3	–	2a	4	4
dabrafenib	dacarbazin	1. linie	BRAF V600E	BREAK-3 [47,48]	0,77 (0,52–1,13)	15,6	4,4	0,30 (0,18–0,51)	2,7	2,4	toxikita 1, QoL +1	2b	4	4
dabrafenib + trametinib	dabrafenib	1. linie	BRAF V600	COMBI-d [42,43]	0,71 (0,55–0,92)	18,7 *44 vs. 32 %	6,4	0,67 (0,53–0,84)	8,8	2,2	↓ kožní toxikita SCC (+1)	2a	4	5
	vemurafenib	1. linie	BRAF V600	COMBI-v [44]	0,69 (0,53–0,89)	*45 vs. 32 %	–	0,69 (0,53–0,89)	7,3	4,1	+1	2a	4	5
ipilimumab 3mg/kg ± gp 100	gp 100	2. a další linie	HLA A 0201	MDX010-020 [49]	0,69 (0,56–0,85)	6,4	3,7	–	–	–	↑ toxikita, 2,1 % úmrtí (–1)	2a	4	4
nivolumab	dacarbazin	1. linie	BRAF wild-type	Check Mate066 [45]	0,42 (0,25–0,73)	10,8	6+ měřících	0,43 (0,34–0,56)	2,2	2,9	+1	2a	4	5

\*3leté přežití

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progresu, QoL – kvalita života, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, NS – statisticky nesignifikantní rozdíl v parametru, NR – neuvedeno, SCC – skvamózní karcinom

robustní a reprodukovatelná. Její výsledky se ve velké většině případů shodují s expertním názorem na klinický přínos daného léku. Expertní tým ČOS ČLS JEP se domnívá, že skóre podle ESMO-MCBS by se mělo stát dalším hodnoceným parametrem při posuzování úhrady léku z veřejného zdravotního pojištění. Robustnost metody rovněž odpovídá požadavkům metodik HTA (Health Technology Assessment), a to zejména v tom, že není postavena na jednom podílovém indexu, ale kombinuje více dimenzí hodnoceného problému. Doporučení ČOS ČLS JEP budou postupně doplňována o tento parametr.

Metoda dosud neumožňuje hodnocení léků v některých klíčových indikacích, např. neoadjuvanci, kde často hlav-

ním hodnoceným parametrem je pCR, a u studií s jedním ramenem, na jejichž základě občas dochází k registraci nových léků pro méně časté diagnózy. Proto nebylo možné hodnotit léky imatinib v indikaci gastrointestinální stromální tumor, vismodegib v indikaci kožní basaliom nebo pazopanib v indikaci sarkomy měkkých tkání. Přitom např. v případě imatinibu u nemocných s metastatickým gastrointestinálním stromálním nádorem je zřejmé, že oproti dřívějšímu standardu, kterým byla většinou chemoterapie, imatinib prodlužuje medián OS v řádu několika let. Limitací metody ESMO-MCBS je tedy mimo jiné i to, že nemůže hodnotit ty léky, kde byl výrazný efekt zaznamenán již ve studiích časně fáze, a kde by tudíž pro-

vedení randomizované studie nebylo etické. Není možné ani hodnocení metaanalýz, které obvykle neuvádějí absolutní rozdíly v přežití, nýbrž jen HR. V současnosti expertní skupina ESMO pracuje na systému MCBS 1.1, který by měl umožnit i hodnocení ve výše uvedených situacích a případně modifikovat některé parametry hodnocení léků.

V hodnocení expertní skupina ČOS ČLS JEP mírně modifikovala metodiku ESMO-MCBS v hodnocení QoL. Podle ESMO se při zlepšení QoL díky hodnocené léčbě vůči komparátoru přidává k bodovému hodnocení 1 bod, pokud není QoL zlepšena a hodnocení je provedeno podle parametru PFS, ubere se 1 bod. V našem hodnocení jsme ubírali 1 bod jen v při-



Tab. 8. Kastrčně refrakterní karcinom prostaty.

Režim	Komparátor	Indikace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formulář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
abirateron + prednison	prednison	prechemo	–	COU-AA-302 [51]	NS*	–	–	0,53 (0,45–0,62)	8,3	8,2	–	2b	NR	3
enzalutamid	placebo	postchemo	–	AFFIRM [52]	0,63 (0,53–0,75)	13,6	4,8	0,4 (0,35–0,47)	2,9	5,4	+1	2a	4	4
abirateron + prednison	prednison	postchemo	–	de Bono et al [53]	0,65 (0,54–0,77)	10,9	3,9	0,67 (0,58–0,78)	3,6	2	–	2a	4	4
cabazitaxel	mitoxantron	progrese po docetaxelu	–	TROPIC [54]	0,70 (0,59–0,83)	12,7	2,4	0,74 (0,64–0,86)	1,4	1,4	–	2a	2	2
radium-223	standardní péče	progrese po docetaxelu	kostní bolesti, bez viscerálních metastáz	ALSYM-PCA [55]	0,70 (0,55–0,88)	11,3	3,6	0,66** (0,52–0,83)	9,8	5,8	+1	2a	5	5

\*rozdíl v OS není signifikantní na prespecifikované hladině statistické signifikance

\*\*sledovaným parametrem byla doba do symptomatické kostní příhody

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progrese, QoL – kvalita života, NS – statisticky nesignifikantní rozdíl v parametru, NR – neuvedeno

Tab. 9. Hepatocelulární karcinom (údaje přežití jsou uvedeny v týdnech).

Režim	Komparátor	Indikace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/analýza	OS HR	OS komparátor	OS gain	PFS HR	PFS komparátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formulář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
sorafenib	placebo	metastatický/inoperabilní HCC	–	SHARP [56]	0,69 (0,55–0,87)	34,4	11,9	0,58 (0,45–0,74)	12,3	11,7	–	2a	NR	3

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progrese, QoL – kvalita života, HCC – hepatocelulární karcinom, NS – statisticky nesignifikantní rozdíl v parametru, NR – neuvedeno

padě, že došlo k prokazatelnému zhoršení QoL vůči komparátoru. Důvodem této modifikace bylo, že u většiny použitých studií nejsou údaje o QoL dostupné a došlo by k znevýhodnění léků ve studiích, kde QoL hodnocena byla a rozdíl se neprokázal. QoL je u onkologických pacientů podmíněna hlavně základ-

ním onkologickým onemocněním a oddálení progrese v klinické praxi převážně jistý stupeň dyskomfortu způsobený léčbou. Tato modifikace nicméně způsobila změnu jen u dvou léků (bevacizumab a everolimus v indikaci karcinom prsu), kde je naše hodnocení o 1 bod vyšší než v publikaci Cherny et al [1].

Hodnocení přínosu léků v indikacích s mimořádně nepříznivou prognózou, jako je HCC, HER2+ karcinom žaludku a gastroezofageální junkce, a také vyšší linie terapie dalších malignit může být podle algoritmu ESMO-MCBS podhodnoceno. Existují totiž nemocní, kteří budou na léčbu dobře a dlouhodobě odpovídat. Pro-

Tab. 10. Karcinom žaludku a gastroezofageální junkce.

Režim	Kompa- rátor	Indi- kace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/ analýza	OS HR	OS kompa- rátor	OS gain	PFS HR	PFS kompa- rátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formu- lář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
trastu- zumab + cDDP + FU	cDDP + FU	mGC	HER2+	TOGA [58]	0,74	11,1 (0,60– 0,91)	2,7	0,71 (0,59– 0,85)	5,5	1,2	–	2a	NR	3

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progresu, QoL – kvalita života, mGC – metastatický karcinom žaludku, NS – statisticky nesigni-  
fikantní rozdíl v parametru, NR – neuvedeno

Tab. 11. Ovariální karcinom.

Režim	Kompa- rátor	Indi- kace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/ analýza	OS HR	OS kompa- rátor	OS gain	PFS HR	PFS kompa- rátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formu- lář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
bevacizu- mab, paclitaxel a CBDCA	paclita- xel a CBDCA	1. linie	vysoké riziko recidivy	ICON7 [59]	0,64 (0,48– 0,85)	28,80	7,80	0,68 (0,55– 0,85)	10,5	5,4	–	2a	4	4

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progresu, QoL – kvalita života, CBDCA – carboplatin, NS – statisticky nesignifikantní  
rozdíl v parametru, NR – neuvedeno

Tab. 12. Karcinom močového měchýře.

Režim	Kompa- rátor	Indi- kace	Vymezení populace	Použitá klinická studie/ analýza	OS HR	OS kompa- rátor	OS gain	PFS HR	PFS kompa- rátor	PFS gain	Vliv na QoL	Použitý formu- lář	MCBS ESMO	MCBS ČOS
vinflunin	placebo	2. linie	bez před- chozí ad- juvantní terapie atd. („eli- gible po- pulation“)	Bellmunt et al [60]	0,77 (0,61– 0,98)	4,3	2,6	0,68* (0,54– 0,86)	1,5*	1,5*	–	2a	NR	3

\*parametry související s PFS platí pro „intention-to-treat“ populaci

OS – celkové přežití, PFS – přežití do progresu, QoL – kvalita života, NS – statisticky nesignifikantní rozdíl v parametru, NR – neuvedeno

blémem je, že v současnosti není možné tyto nemocné předem identifikovat.

### Závěr

Hodnocení léků podle systému ESMO-MCBS je jednoduché, reprodukovatelné a robustní. Získané skóre ve většině případů odpovídá intuitivně hodnocenému přínosu léků v klinické praxi zku-

šenými onkology. Skóre ESMO-MCBS se může stát dalším doplňkovým parametrem při hodnocení nových onkologických léků za účelem jejich úhrady z veřejného zdravotního pojištění.

### Literatura

1. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of

clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1547–1573. doi: 10.1093/annonc/mdv249.

2. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. ESMO – Magnitude of Clinical Benefit Scale V.1.0 questions and answers. *ESMO Open* 2016; 1(5): e000100. doi: 10.1136/esmo-open-2016-000100.

3. Kiesewetter B, Raderer M, Steger GG et al. The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical

Benefit Scale in daily practice: a single institution, real-life experience at the Medical University of Vienna. *ESMO Open* 2016; 1(4): e000066. doi: 10.1136/esmo-open-2016-000066.

4. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2016; pii: mdw258. doi: 10.1093/annonc/mdw258.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691.
6. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.
7. Linkos. Klinický registr CORECT. [online]. Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, Brno. [citováno 1. ledna 2017]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/prehled-registru/klinicky-registr-corect/>.
8. Douillard JY, Tabernero J, Salvatore S et al. The PRIME study: survival outcomes in patients with KRAS/NRAS wild-type metastatic colorectal cancer and non-liver-limited disease. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 2): abstr. 0004. doi: 10.1093/annonc/mdu1644.
9. Peeters M, Oliner KS, Price TJ et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(24): 5469–5479. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0526.
10. Kim TW, Elme A, Kusic Z et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016; 115(10): 1206–1214. doi: 10.1038/bjc.2016.309.
11. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
12. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 692–700. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812.
13. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539–1544. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
14. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3499–3506. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
15. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4706–4713. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055.
16. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(1): 29–37. doi: 10.1016/S1473-0455(12)70477-1.
17. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2040–2048. doi: 10.1056/NEJMoa071834.
18. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9863): 303–312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
19. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673–1684. doi: 10.1056/NEJMoa052122.
20. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783–792. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
21. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5529–5537. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6847.
22. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(26): 2733–2743. doi: 10.1056/NEJMoa064320.
23. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676. doi: 10.1056/NEJMoa072113.
24. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 724–734. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
25. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1783–1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
26. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377(9769): 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
27. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
28. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 735–742. doi: 10.1016/S1473-0455(11)70184-X.
29. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29(21): 2866–2874. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4235.
30. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(21): 3327–3334. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
31. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167–2177. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
32. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543–3551. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
33. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374(9699): 1432–1440. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61497-5.
34. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542–2550. doi: 10.1056/NEJMoa061884.
35. Rini B, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9807): 1931–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
36. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.
37. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
38. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637): 449–456. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
39. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271–2281. doi: 10.1056/NEJMoa066838.
40. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2008; 370(9605): 2103–2111. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7.
41. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 125–134. doi: 10.1056/NEJMoa060655.
42. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9992): 444–451. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4.
43. Flaherty K, Davies MA, Grob JJ et al. Genomic analysis and 3-year efficacy and safety update of COMBI-d: A phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: abstr. 9502.
44. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): LBA40. doi: 10.1093/annonc/mdw435.37.
45. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320–330. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
46. McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15(3): 323–332. doi: 10.1016/S1473-0455(14)70012-9.
47. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839): 358–365. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
48. Hauschild J, Grob L, Demidov LV et al. An update on overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-

3. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv374–iv393. abstract 1092PD.
49. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
50. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
51. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
52. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
53. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995–2005. doi: 1056/NEJMoa1014618.
54. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
55. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213–223. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
56. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
57. Lu LC, Shao YY, Chan SY et al. Clinical characteristics of advanced hepatocellular carcinoma patients with prolonged survival in the era of anti-angiogenic targeted-therapy. *Anticancer Res* 2014; 34(2): 1047–1052.
58. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
59. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
60. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4454–4461. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534.