



IGNORANTIA NOCET

Tarceva[®] (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO I ANALIZA KLINICZNA
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 29 stycznia 2015 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wybór komparatora; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Analiza i opis wytycznych i rekomendacji ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca	20
3.1. Populacja docelowa	20
3.2. Definicja i klasyfikacja	20
3.3. Epidemiologia	22
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	24
3.5. Patomechanizm	25
3.6. Objawy.....	26
3.7. Rozpoznanie	26
3.7.1. Badania histopatologiczne oraz cytologiczne	26
3.7.2. Zaawansowanie kliniczne.....	27
3.7.3. Stan sprawności.....	29
3.7.4. Diagnostyka laboratoryjna.....	31
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	32
3.9. Leczenie	32

3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR	33
3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR	37
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR	41
3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR	42
3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	45
4. Interwencja – erlotynib.....	47
4.1. Działanie leku.....	47
4.2. Zarejestrowane wskazanie	47
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	48
5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej	48
5.1. Gefitynib.....	49
5.1.1. Działanie leku.....	50
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie	50
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	50
6. Analiza systemu refundacji	50
7. Przegląd systematyczny	52

7.1. Źródła danych	52
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	52
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	53
7.3.1. Strategia wyszukiwania	53
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	53
7.3.3. Badania włączone	54
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	57
7.4.1. Strategia wyszukiwania	57
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	58
7.4.3. Badania włączone	60
7.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie z gefitynibem	64
7.5.1. Strategia wyszukiwania	64
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	64
7.5.3. Badania włączone	66
7.6. Ocena jakości badań.....	69
7.7. Analiza statystyczna.....	69
7.8. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	72
7.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	73
7.9.1. Metodyka włączonych badań	73
7.9.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych	77
7.9.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań.....	77

7.9.4. Stosowane interwencje	77
7.9.5. Punkty końcowe	78
7.10. Ocena homogeniczności badań <i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	83
8. Ocena skuteczności erlotynibu	89
8.1. Ocena skuteczności erlotynibu względem chemioterapii w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR oraz z podtypem NDRP innym niż gruczolakorak	90
8.1.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).....	91
8.2. Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – porównanie pośrednie	92
8.2.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).....	92
8.2.2. Odpowiedź na leczenie	94
8.3. Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – badanie obserwacyjne.....	96
8.3.1. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	96
8.3.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).....	96
8.3.3. Odpowiedź na leczenie	97
8.4. Podsumowanie oceny skuteczności erlotynibu względem gefitynibu.....	97
9. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu	102
9.1. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – porównanie pośrednie	104
9.1.1. Zdarzenia niepożądane.....	104

9.1.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	106
9.1.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	108
9.1.4. Zaburzenia żołądka i jelit.....	110
9.1.5. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	113
9.1.6. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	115
9.2. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – badanie obserwacyjne	117
9.3. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu	117
9.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	123
9.4.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	123
9.4.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	127
9.4.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	128
9.4.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie URPLW MiPB.....	129
9.4.5. Podsumowanie.....	129
10. Ograniczenia.....	130
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	132
12. Dyskusja	135
13. Załączniki	138
13.1. Wyniki badania ankietowego.....	138
Ekspert nr 1	138
Ekspert nr 2.....	149

Ekspert nr 3	155
13.2. Programy lekowe	163
13.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	172
13.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	173
13.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	175
13.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	177
13.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	178
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	181
13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	191
13.10. Skale oceny jakości badań	202
14. Spis tabel	206
15. Spis rysunków	210
16. Bibliografia	211

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AFA	afatynib
AIOT	wł. <i>Associazione Italiana di Oncologia Toracica</i> , ang. <i>Italian Association of Thoracic Oncology</i> – Włoskie Towarzystwo Onkologii Klatki Piersiowej
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM)
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHEM	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIS	cisplatyna
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOC	docetaksel
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EGFR-TKI	ang. <i>epidermal growth factor receptor – tyrosine kinase inhibitors</i> – leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ERL	erlotynib
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GCP	ang. <i>Good Clinical Practices</i> – Dobra Praktyka Kliniczna
GEF	gefitynib

Skrót	Rozwinięcie
GEM	gemcytabina
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ILD	ang. <i>interstitial lung disease</i> – śródmiąższowa choroba płuc
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KAR	karboplatyna
KRAS	ang. v-Ki-ras2, <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Amerykański Narodowy Instytut Onkologii
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
PAK	paklitaksel
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
PCR	ang. <i>polimerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PEM	pemetreksed
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź na leczenie
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> - Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update reports</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	rentgenografia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SEOM	ang. <i>Servicio de Oncología Médica</i> – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
TNM	ang. <i>tumor-nodes-metastases</i> – guz-węzły chłonne-przerzuty
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Tarceva® (erlotynib) stosowanego w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji, a także przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych badania ankietowego. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla erlotynibu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Komparatorem wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego jest gefitynib, stanowiący jednocześnie refundowaną technologią opcjonalną.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono:

- ⊕ badanie randomizowane *OPTIMAL* (publikacje *Zhou 2011* i *Chen 2013*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu względem schematu karboplatyna+gemcytabina, u chorych na NDRP zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR (wyniki zaprezentowano w podziale na gruczolakoraka i podtypy inne niż gruczolakorak oraz dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie);
- ⊕ badanie randomizowane *EURTAC* (publikacja *Rosell 2012* [77]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu względem schematów chemioterapii opartych na cisplatynie lub karboplatynie (w skojarzeniu z gemcytabiną lub docetakselem) u chorych na NDRP zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR (wyniki zaprezentowano w podziale na gruczolakoraka i podtypy inne niż gruczolakorak oraz dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie);
- ⊕ badanie obserwacyjne, retrospektywne *Lim 2014* [73], porównujące efektywność praktyczną i bezpieczeństwo erlotynibu względem gefitynibu u chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

Ponieważ w badaniu *Lim 2014* (jedynym badaniu porównującym bezpośrednio erlotynib względem gefitynibu) nie podano wyników dla podgrupy chorych na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, oraz ze względu na fakt, że zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* porównanie pośrednie badań randomizowanych ma wyższą wiarygodność niż badanie obserwacyjne, zdecydowano o podjęciu próby wykonania takiego porównania z gefitynibem. Zidentyfikowano w tym celu badanie eksperymentalne, randomizowane *NEJ002* (publikacje *Maemondo 2010* oraz *Inoue 2013*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo gefitynibu względem schematu karboplatyna+paklitaksel, u chorych na NDRP zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

W badaniu tym nie przedstawiono wyników w zależności od podtypu histologicznego NDRP. Zatem niemożliwe jest wykonanie porównania pośredniego erlotynibu względem gefitynibu w populacji docelowej. Uznano jednak, że w tej sytuacji należy przeprowadzić to porównanie dla wszystkich podtypów łącznie i podjąć próbę wnioskowania na podstawie takich danych.

Ze względu na wpływ rasy badanej populacji na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowano, że porównanie pośrednie erlotynibu względem gefitynibu może być przeprowadzone na podstawie wyników badań *OPTIMAL* (publikacje *Zhou 2011* oraz *Chen 2013*) oraz badania *NEJ002* (publikacje *Maemondo 2010* i *Inoue 2013*) (oba badania przeprowadzono na populacji azjatyckiej). Z tego samego powodu zdecydowano o niewykonywaniu metaanalizy badań *OPTIMAL* i *EURTAC*.

Ocena skuteczności

Na podstawie badania *OPTIMAL* przeprowadzonego na populacji azjatyckiej odnotowano, że erlotynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) względem standardowego schematu chemioterapii opartego na karbopłatinie u chorych na NDRP o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak. Natomiast na podstawie badania *EURTAC* przeprowadzonego na populacji chorych rasy kaukaskiej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy grupami dla chorych z podtypem NDRP innym niż gruczolakorak.

Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki te dotyczą bardzo małych grup chorych, zwłaszcza w badaniu *EURTAC*, w którym dodatkowo wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup. Zatem brak istotności statystycznej w tym badaniu może wynikać z opisanych wyżej powodów.

Porównanie skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji docelowej lub zbliżonej do niej nie było możliwe, ponieważ dla gefitynibu nie odnaleziono żadnych adekwatnych doniesień, które prezentowałyby wyniki w zależności od podtypu histologicznego.

Wykonano zatem porównanie pośrednie erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych niezależnie od podtypu histologicznego, przez wspólną referencję w postaci dwulekowego schematu chemioterapii, w oparciu o wyniki badań *OPTIMAL* i *NEJ002*. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazano przewagę erlotynibu. Natomiast w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie (obiektywnej, całkowitej oraz częściowej) nie stwierdzono przewagi żadnej z porównywanych interwencji.

Należy zwrócić uwagę, że jeżeli istnieje wpływ podtypu histologicznego na wyniki uzyskiwane przez chorych, to jest on prawdopodobnie taki sam dla leczenia erlotynibem i gefitynibem. Można zatem przypuszczać, że gdyby w badaniu *NEJ002* zamieszczono wyniki dla podtypów innych niż gruczolakorak i porównano by je pośrednio z wynikami badania

OPTIMAL dla grupy docelowej, otrzymano by podobną zależność jak pomiędzy wynikami tych badań dla wszystkich podtypów łącznie. Zatem wyniki porównania erlotynibu i gefitynibu przedstawione w niniejszej analizie można traktować jako prawdopodobnie adekwatne także dla NDRP o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak.

Ocena skuteczności praktycznej

W badaniu *Lim 2014* nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą erlotynibu i grupą gefitynibu w aspekcie czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie (u chorych niezależnie od podtypu histologicznego). Jak jednak podkreślają autorzy badania, mała liczebność podgrupy chorych nowozdiagnozowanych uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na podstawie tych wyników.

Ocena bezpieczeństwa

Spośród wszystkich przeprowadzonych porównań pośrednich przewagę erlotynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) stwierdzono w odniesieniu do trombocytopenii ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia, niedokrwistości ogółem oraz wymiotów ogółem. Przewagę gefitynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) wykazano jedynie w odniesieniu do neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych, z wyjątkiem niedokrwistości ogółem, zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami kontrolnymi badań *OPTIMAL* i *NEJ002*. Wyniki te należy zatem interpretować ze znaczną ostrożnością gdyż mogą one być obarczone błędem.

W przypadku porównania wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Autorzy badania *Lim 2014* podali jedynie, że wśród wszystkich chorych nie odnotowano żadnego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc ani zgonu z powodu toksyczności leczenia.

Urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) zwracają uwagę, że stosowanie erlotynibu u chorych może wpływać na

wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak m.in.: perforacja przewodu pokarmowego, śródmiąższowa choroba płuc, wysypka, biegunka, pęcherzowe, złuszczone zmiany skórne, zaburzenia w obrębie oka, a także zapalenie trzustki, zapalenie naczyń oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania erlotynibu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że erlotynib jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Skuteczność erlotynibu w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jest wyższa w porównaniu z gefitynibem. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, porównywalny z profilem bezpieczeństwa gefitynibu. Należy jednakże pamiętać o możliwości wystąpienia u chorych perforacji przewodu pokarmowego, śródmiąższowej choroby płuc, wysypki, biegunki, pęcherzowych, złuszczonej zmian skórnych, zaburzeń w obrębie oka, zapalenia trzustki, zapalenia naczyń oraz erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, z czym wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia podczas trwania terapii.

Główne wnioski z analizy skuteczności wyciągnięto na podstawie PFS – punktu końcowego, który prawdopodobnie jest związany z istotnym klinicznie punktem końcowym (czasem przeżycia całkowitego). Analizę bezpieczeństwa oparto zaś o istotne klinicznie punkty końcowe.

Istotny jest fakt, że pomimo tego, że gefitynib jest finansowany obecnie w leczeniu NDRP o podtypie wielkokomórkowym oraz bez ustalonego podtypu, nie odnaleziono żadnych dowodów skuteczności tego leku w tak określonej lub zbliżonej populacji. Dla erlotynibu można natomiast wyodrębnić dane dla populacji zbliżonej do docelowej i dane te świadczą o efektywności tego leku.

Obecnie erlotynib jest finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)* u chorych na NDRP o podtypie gruczolowym (gruczolakorak) lub z przewagą wymienionego podtypu histologicznego. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie erlotynibu w praktyce klinicznej u chorych z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu i rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego o te podtypy.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Tarceva® (erlotynib) stosowanego w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
-

-
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
-

-
- ⊛ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊛ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla erlotynibu (ERL) określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tarceva*® [3] oraz wniosku refundacyjnego, któremu odpowiada niniejszy raport, stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, u których potwierdzono obecność mutacji w genie receptorowym nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR – ang. *epidermal growth factor receptor*) i którzy nie byli poddani chemioterapii lub terapii celowanej (I linia leczenia).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem złośliwym. Od raka drobnokomórkowego odróżnia go przede wszystkim znacznie mniejsza podatność na chemioterapię [31].

Ze względu na morfologię, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia, nowotwory płuc można klasyfikować jako:

- ⊕ typ niedrobnokomórkowy:
 - ⊕ płaskonabłonkowy (ang. *squamous cel carcinoma*) – lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach. Jest bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy. Występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. W Polsce stanowi 40% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Komórki tego raka złączają się do światła dróg oddechowych, co ułatwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny. Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno. W jego przebiegu często dochodzi do zwężenia światła oskrzeli z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym. Nierzadko powstaje centralna martwica guza;
 - ⊕ gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*) – lokalizuje się przeważnie w drobnych drogach oddechowych i stosunkowo często występuje u kobiet. W Polsce stanowi około 30% pierwotnych nowotworów płuca. Ten typ nowotworu w mniejszym stopniu związany jest z narażeniem na dym tytoniowy. Klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (m.in. rak oskrzelikowo-pęcherzykowy, określany jako rak nieinwazyjny (*in situ*));
 - ⊕ rak wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*) – najrzadszy spośród pierwotnych nowotworów płuca (10%). Zbudowany z dużych komórek, lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc;
 - ⊕ inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca, bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified, NOS*);
- ⊕ typ drobnokomórkowy – odznacza się agresywnym wzrostem i wczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych i odległych narządów. Guz pierwotny najczęściej lokalizuje się w przywnękowych częściach płuc. Jest silnie związany z paleniem tytoniu;
- ⊕ rzadkie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc [31, 27, 36, 47].

Okolo 25% przypadków raka płuca wykazuje mieszane utkanie pod względem histologicznym [47].

Przedmiotem niniejszej analizy są następujące z wyżej wymienionych podtypów histologicznych:

- rak wielkokomórkowy;
- inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca, bez ustalonego podtypu (NOS).

3.3. Epidemiologia

W Polsce nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C-34 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) jest najczęściej występującym, i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet. Szacuje się, że w ciągu roku nowotwór ten diagnozowany jest u około 20 tys. osób. W tym samym czasie odnotowuje się podobną liczbę zgonów spowodowanych rakiem oskrzela i płuca [15].

Kobiety chorują około 3 razy rzadziej niż mężczyźni, jednak odsetek zachorowań wśród kobiet stale wzrasta. Średnia wieku zachorowania wynosi 60 lat [15, 31].

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii [15] wyznaczono liczbę nowych zachorowań, a także liczbę zgonów z powodu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

Szczegółowe dane dotyczące zachorowalności i umieralności na NDRP w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca w ciągu 2011 roku w Polsce

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie odnaleziono dokładnych danych dotyczących rozpowszechnienia niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce przedstawionych w postaci wskaźnika chorobowości. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* należy przedstawić takie dane, zatem wykorzystano możliwość ich oszacowania na podstawie wielkości wskaźnika zachorowalności oraz danych dotyczących czasu przeżycia chorych.

Odnaleziono przegląd systematyczny *Gao 2012* [8], w którym podano informację, że średni czas przeżycia chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego, wynosi 2,25 roku (27 miesięcy). Biorąc pod uwagę, że długość życia chorego na NDRP w głównej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby, natomiast mniejszy wpływ ma podtyp histologiczny NDRP [31] oraz zakładając, że w Polsce rocznie NDRP miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR diagnozowany jest u 48 osób z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (dane z Tabeli 1), można oszacować, że wskaźnik chorobowości będzie wynosił 108 osób.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na NDRP należą osoby palące (występowanie tego nowotworu jest bezpośrednio zależne od ekspozycji na karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym), jak również takie, u których stwierdzono przypadki zachorowań na nowotwory w wywiadzie rodzinnym lub które są narażone na ekspozycję na przykład na azbest, nikiel, uran oraz radon. Palenie tytoniu jest jednak główną przyczyną rozwoju nowotworu płuca. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także palenia biernego. Z powodu wysokiego odsetka mężczyzn palących tytoń, chorują oni na ten nowotwór częściej niż kobiety. Obserwuje się jednak stałą tendencję wzrostową liczby nowozdiagnozowanych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, związaną ze wzrostem odsetka palących czynnie kobiet [27, 36].

3.5. Patomechanizm

Niedrobnokomórkowy rak płuca może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny (czynniki rakotwórcze) [14, 26].

Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój niedrobnokomórkowego raka płuca to m.in. EGFR i KRAS (ang. *v-Ki-ras2*, *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza) [26].

Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu jest międzybłonową glikoproteiną składającą się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand oraz domeny wewnątrzkomórkowej. Domena wychodząca do wnętrza komórki posiada aktywność kinazy tyrozynowej, biorącej udział w fosforylacji tyrozyny i aktywującej szlak przekazu sygnału komórkowego. Przekazywanie sygnału poprzez EGFR w komórkach nowotworowych pobudza mnożenie się komórek guza, hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów [14].

Najczęściej występującą mutacją naskórkowego czynnika wzrostu jest EGFR-vIII (mutacja aktywująca). Skutkiem tej mutacji jest powstanie nieprawidłowej formy receptora EGFR (EGFR-vIII) o mniejszej masie cząsteczkowej. EGFR-vIII z powodu utraty części domeny zewnątrzkomórkowej nie może przyłączyć ligandu, jednak znajduje się w stanie ciągłej aktywacji pobudzając wzrost guza. Wykazano, że zarówno amplifikacja EGFR typu dzikiego (niezmutowanego), jak i nadekspresja EGFR-vIII wiążą się z gorszym rokowaniem dla chorego [29].

Innym znanym onkogenem przyczyniającym się do powstawania niedrobnokomórkowego raka płuca jest gen KRAS, kodujący białko charakteryzujące się aktywnością guanozynotrifosfatazy. Białko KRAS uczestniczy między innymi w przekazywaniu sygnału z aktywowanego genu EGFR, a mutacje w genie KRAS prowadzą do trwałej aktywacji białka KRAS. Oznacza to, że komórka nowotworowa staje się niezależna od sygnałów z EGFR [19, 37].

3.6. Objawy

Niedrobnokomórkowy rak płuca może przebiegać bezobjawowo. Jednak u większości chorych charakterystycznym objawem jest kaszel, często wraz z odksztuszeniem wydzieliny. Również pojawienie się krwi w plwocinie, duszności oraz ból w klatce piersiowej może być objawem raka płuca [31].

Ból może pojawić się w wyniku naciekania tkanki nowotworowej, jak również z powodu zatorowości płucnej lub zapalenia płuc. Naciekanie guza na sąsiednie struktury lub przerzuty do odległych narządów powodują szereg powikłań i zaburzeń metabolicznych. Rozwojowi nowotworu może towarzyszyć osłabienie oraz utrata masy ciała [17, 31].

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak specyficzne wyłącznie dla nowotworu płuca. Cechami znacznego zaawansowania choroby mogą być: powiększenie regionalnych i odległych węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony układu nerwowego, neuropatie obwodowe lub bolesność uciskowa kości [31].

3.7. Rozpoznanie

Jednym z pierwszych badań przeprowadzanych w ramach rozpoznania raka płuca jest badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w projekcjach tylnoprzodniej i bocznej. Natomiast najważniejszym kryterium rozpoznania jest badanie histopatologiczne lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza. Warunkiem racjonalnej kwalifikacji do leczenia chorych jest dokładne ustalenie zaawansowania klinicznego nowotworu. W tym celu wykorzystuje się klasyfikację TNM (ang. *tumor-nodes-metastases* – guz-węzły chłonne-przerzuty) oraz stan sprawności (ang. *performance status*) w skalach: Karnofsky'ego i ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych opracowana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych). Oprócz powyższych, w analizowanej grupie chorych przeprowadza się badania laboratoryjne w celu stwierdzenia mutacji genu EGFR [31, 47, 48].

3.7.1. Badania histopatologiczne oraz cytologiczne

Podstawą rozpoznania raka płuca pozostaje badanie mikroskopowe. Oceny mikroskopowej można dokonać na podstawie materiału cytologicznego lub histologicznego. Materiałem do

badania cytologicznego może być płwocina, wymaz z oskrzela, popłuczyny oskrzelowe i aspiraty uzyskane drogą punkcji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub przez ścianę oskrzela. W przypadkach guzów zlokalizowanych centralnie zaleca się pobrać wymazy oskrzelowe w trakcie bronchoskopii, a metodą z wyboru w guzach zlokalizowanych obwodowo jest biopsja aspiracyjna przez ścianę klatki piersiowej. Ustalone kryteria cytomorfologiczne pozwalają na wiarygodne rozpoznanie raka płuca oraz na różnicowanie raka drobnokomórkowego i NDRP. Rozpoznając NDRP na podstawie materiału cytologicznego, podaje się również typ histologiczny, którego określenie staje się istotne w wyborze systemowego leczenia [31, 47].

3.7.2. Zaawansowanie kliniczne

Ocenę zaawansowania raka niedrobnokomórkowego dokonuje się zgodnie z klasyfikacją TNM, która obejmuje ocenę guza pierwotnego, znajdujących się wokół niego węzłów chłonnych, a także stwierdzenia obecności przerzutów do narządów odległych. W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę poszczególnych poziomów zaawansowania oraz określono stopnie tego zaawansowania [31].

Tabela 2. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), okolicznych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w raku płuca

TNM	Definicja poziomu zaawansowania
T	Guz pierwotny
T _x	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
T ₀	Brak cech guza pierwotnego
T _{is}	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T ₁	Guz o największym wymiarze ≤3 cm, otoczony mięszem płuc lub opłucną trzewną, w bronchoskopii nie nacieka oskrzeli głównych
T ₂	Guz mający przynajmniej jedną z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ średnica większa niż 3 cm; ⊗ zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej; ⊗ towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do wnęki.
T ₃	Guz każdej wielkości z naciekaniami następujących struktur anatomicznych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ściana klatki piersiowej, przepona, opłucna osierdziowa, opłucna śródpiersiowa, osierdzie, nerw przeponowy; ⊗ guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca.

TNM	Definicja poziomu zaawansowania
T4	Guz każdej wielkości naciekający jedną ze struktur: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, przełyk, ostroga główna, trzony kręgow, nerw krtaniowy wsteczny; ⊗ guz z wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym; ⊗ guz z oddzielnymi guzkami satelitarnymi w obrębie tego samego płata.
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach okołoskrzelowych i/lub wnątkowych po stronie guza lub ich naciekanie
N2	Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia górnego i/lub pod ostrogą tchawicy po stronie guza
N3	Przerzuty do węzłów wnątkowych lub śródpiersiowych po stronie przeciwnej niż guz i/lub przerzuty do węzłów nadobojczykowych
M	Przerzuty odległe
Mx	Ocena obecności przerzutów odległych jest niemożliwa
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	⊗ odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu; ⊗ ogniska raka w opłucnej lub wysięk nowotworowy w opłucnej lub osierdziu
M1b	Stwierdza się przerzuty odległe

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2012 [31]

Tabela
Stopnie zaawansowania klinicznego raka płuca

3.

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
Rak utajony	Tx, N0, M0
Stopień 0	Tis, N0, M0
Stopień IA	T1, N0, M0
Stopień IB	T2, N0, M0
Stopień IIA	T2, N0, M0
	T1-2, N1, M0
Stopień IIB	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
Stopień IIIA	T1-2, N2, M0
	T3, N1-2, M0
	T4, N0-1, M0
Stopień IIIB	T4, N2, M0
	każde T, N3, M0
Stopień IV	każde T, każde N, M1a-1b

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2012 [31]

Określenie stopnia zaawansowania choroby powinno przebiegać z dokładnym wywiadem i badaniem chorego, pobraniem płwociny do badania cytologicznego, wykonaniem RTG

(technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie (promieniowanie X)) i tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz wykonaniem bronchoskopii. W przypadku podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych lub innych narządów wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej. Dopiero po dokładnym ustaleniu zasięgu choroby, a tym samym jej stadium zaawansowania można zaplanować leczenie [14, 27].

Przedmiotem niniejszej analizy są chorzy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB – rak miejscowo zaawansowany oraz IV – rak rozsiały, u których stwierdzono mutację genu EGFR.

Zaawansowanie choroby w stopniu IIIB (T4, N2, M0) może charakteryzować się naciekami śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu kraniowego wstecznego, przełyku, trzonu kręgu lub ostrogi głównej, bądź też obecnością oddzielnego guza (guzków) w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny. Ponadto, występują przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonne) śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych (węzle chłonne) podostrogowych. Nie występują jednak przerzuty odległe [20].

W stopniu IIIB (każde T, N3, M0) zaawansowanie kliniczne choroby może charakteryzować się także obecnością guza pierwotnego definiowanego dowolnie od TX do T4, wówczas przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonne) śródpiersia lub wnęki występują po stronie przeciwnej do guza pierwotnego, w węzle chłonnym pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej [20].

Z kolei rakiem rozsiałym nazywamy nowotwór w stopniu IV (każde T, każde N, M1), gdzie guz pierwotny oraz regionalne węzły chłonne mogą być zdefiniowane dowolnie (TX-T4 oraz NX-N3) przy obecnym przerzucie odległym [20].

3.7.3. Stan sprawności

Stan sprawności chorych na nowotwór oceniany jest za pomocą skal: Karnofsky'ego oraz ECOG. Na podstawie wyników w powyższych skalach oceniana jest możliwość zastosowania chemioterapii, konieczność dostosowania dawek, a w badaniach klinicznych oceniana jest jakość życia chorych [27, 37].

Skala Karnofsky'ego przedstawiona jest w procentach, 0% oznacza zgon, natomiast 100% brak jakichkolwiek objawów choroby. Skalę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Skala sprawności Karnofsky'ego

4.

Stopień sprawności (%)	Definicja
100	Brak objawów choroby
90	Chory jest zdolny do normalnego funkcjonowania, obecnych kilka objawów choroby
80	Chory jest zdolny do normalnej aktywności, jednak z pewną trudnością, obecne niektóre objawy choroby
70	Chory może dbać o siebie samodzielnie, jednak nie jest zdolny do normalnej aktywności lub pracy
60	Chory wymaga pomocy, może samodzielnie sprostać tylko najbardziej osobistym potrzebom
50	Chory często wymaga pomocy oraz opieki medycznej
40	Chory jest niepełnosprawny, wymaga szczególnej opieki i pomocy
30	Znaczny stopień niepełnosprawności, chory wymaga przyjęcia do szpitala nie ma jednak ryzyka zgonu
20	Bardzo zły stan chorego, wymaga pilnego przyjęcia do szpitala, konieczne są środki wspomagające lub leczenie
10	Agonia, szybko postępująca choroba, nasilenie procesów prowadzących do zgonu
0	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie Yates 1980 [37]

Stan sprawności chorych oceniany jest także w sześciostopniowej skali ECOG, której charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela
Skala sprawności ECOG

5.

Stopień sprawności	Definicja
0	Brak objawów choroby; chory w pełni aktywny, jest w stanie wykonywać bez ograniczeń wszystkie czynności sprzed choroby
1	Obecne objawy choroby; ograniczenie wysiłku fizycznego, leczenie ambulatoryjne, zdolność do wykonywania lekkich prac w domu lub pracy biurowej
2	Obecne objawy choroby; mniej niż pół dnia chory przebywa w łóżku, leczenie ambulatoryjne, chory jest zdolny do samodzielnej opieki, niezdolny do wysiłku fizycznego i pracy
3	Obecne objawy choroby; więcej niż pół dnia chory przebywa w łóżku, ograniczona zdolność samodzielnej opieki
4	Obecne objawy choroby; chory przebywa cały czas w łóżku, całkowita niepełnosprawność, chory jest niezdolny do samodzielnej opieki
5	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie Rzyman 2008 [27]

3.7.4. Diagnostyka laboratoryjna

Wstępne badania laboratoryjne obejmują morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu oraz podstawowe badania biochemiczne oceniające wydolność wątroby i nerek. Ponadto, u chorych na raka płuca stwierdza się zwiększone stężenie niektórych markerów nowotworowych [31].

Ponadto, ponieważ występowaniu NDRP często towarzyszy mutacja w genie EGFR (w szczególności w postaciach dobrze zróżnicowanych), wykonuje się testy molekularne w celu zidentyfikowania tych mutacji [26, 37, 47]. Mogą być one wykrywane za pomocą testów immunohistochemicznych, techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub przy użyciu reakcji PCR (ang. *polymerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy) [10].

Technika PCR polega na wielokrotnej amplifikacji wybranego odcinka kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, ang. *deoxyribonucleic acid*) przy użyciu mieszaniny zawierającej wszystkie niezbędne enzymy (w tym polimerazę rozplatającą podwójną nić DNA, dołączającą nukleotydy na zasadzie komplementarności do istniejącej nici itd.), nukleotydy oraz substancje stabilizujące i inne charakterystyczne dla poszczególnych typów reakcji składniki. Wielokrotne podgrzewanie i ochładzanie mieszaniny reakcyjnej podczas której następuje denaturacja, hybrydyzacja przy użyciu starterów i wydłużanie łańcucha DNA prowadzi do uzyskania wiernych kopii interesującego odcinka, w ilości pozwalającej na dalszą obróbkę. Kolejnym krokiem po uzyskaniu produktu PCR może być jego sekwencjonowanie, wykonywane z reguły w celu określenia miejsca występowania i typu mutacji [24, 32].

Za pomocą techniki FISH możliwa jest m.in. ocena amplifikacji EGFR lub analiza zmian genetycznych na poziomie chromosomalnym. Metoda ta polega na tworzeniu dwuniciowych kompleksów pomiędzy specjalnie przygotowaną (wyznakowaną) sondą molekularną a badanym, jednolicowym fragmentem DNA lub kwasu rybonukleinowego (RNA, ang. *ribonucleic acid*) (zgodnie z regułą komplementarności) [18, 24].

Podczas oceny nowotworu wykonywanej techniką FISH otrzymywane są wyniki tzw.:

- ⊕ „negatywne” (czyli takie, w których zaobserwowano brak lub niewielkie zwielokrotnienie liczby kopii genu): charakteryzujące się obecnością co najmniej 4 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród mniej niż 40% zbadanych komórek;
-

- ⊕ „pozytywne” (czyli takie, w których obecne jest zwielenokrotnienie liczby kopii genu): charakteryzujące się występowaniem co najmniej 4 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród co najmniej 40% komórek lub z „amplifikacją genu” (wyniki charakteryzowane przez wąskie klastry genetyczne oraz stosunek liczby kopii genu do liczby chromosomów na komórkę wynoszący co najmniej 2; lub powyżej 15 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród co najmniej 10% komórek [12].

Kilka głównych badań klinicznych odnosi wynik oceny tkanki nowotworowej dokonanej w oparciu o przedstawiony system do wyników leczenia przy wykorzystaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI, ang. *epidermal growth factor receptor – tyrosine kinase inhibitors*). Wszystkie podkreślają klinicznie istotną korzyść zastosowania takiej interwencji wśród osób, u których stwierdzono zwielenokrotnioną liczbę kopii genu EGFR [12].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi w NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, stan sprawności oraz ubytek masy ciała. Ponieważ od momentu pojawienia się pierwszych oznak choroby do postawienia diagnozy może minąć dość długi czas, nierzadko nowozdiagnozowane przypadki NDRP zaliczane są do III, a nawet IV stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM. Jest to główną przyczyną złego rokowania chorych na NDRP, gdyż zaawansowane stadium choroby uniemożliwia podjęcie radykalnego (operacyjnego) leczenia. W stadium miejscowo zaawansowanym odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 10% natomiast wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku [17, 27, 31].

3.9. Leczenie

U chorych z zaawansowanym stadium NDRP (IIIB lub IV stopień) przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego (wycięcie guza) lub radykalnej radioterapii nie jest już możliwe. Podstawową metodą leczenia (lecz mało skuteczną w przypadku NDRP) pozostaje chemioterapia oparta na schematach dwulekowych, zawierających pochodną platyny tj. cisplatynę (CIS) lub karboplatynę (KAR) w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami tj. paklitaksel (PAK) lub docetaksel (DOC), gemcytabiną (GEM) lub pemetreksedem (PEM). Postępowanie takie nazywane jest chemioterapią I linii leczenia. Z uwagi na toksyczność chemioterapii można ją stosować u chorych z dobrym stanem sprawności, bez istotnego

ubytku masy ciała i poważnych chorób towarzyszących. Stosuje się na ogół 3-4 cykle chemioterapii, jeśli wcześniej nie doszło do nasilonej toksyczności lub progresji [31, 47, 48].

W celu zwiększenia miejscowego efektu napromieniowania oraz obniżenia ryzyka rozsiewu krwiopochodnego stosuje się radioterapię skojarzoną z chemioterapią. Możliwe są trzy sposoby kojarzenia chemioterapii i radioterapii: chemioterapia poprzedzająca napromienianie (indukcyjna), chemioterapia stosowana po napromienianiu (konsolidująca) oraz równoczesna chemioradioterapia [47].

Ponadto, w I linii leczenia chorych na NDRP ze zdiagnozowaną mutacją genu EGFR stosowana jest terapia celowana inhibitorem kinazy tyrozynowej – **erlotynibem** (ERL), **gefitynibem** (GEF) lub **afatynibem** (AFA), których mechanizm działania polega na hamowaniu procesu fosforylacji w obrębie wewnętrznej domeny receptora EGFR [31, 47].

Stosowanie EGFR-TKI (**gefitynibu**, **erlotynibu** lub **afatynibu**) jest korzystniejsze u chorych, u których wykryto aktywujące mutacje genu EGFR lub zwiększoną liczbę kopii tego genu oraz u tych, u których nie występuje mutacja KRAS. Ponadto, ważnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania odpowiedzi na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej jest brak narażenia na dym tytoniowy, a także w mniejszym stopniu: rasa żółta czy płeć żeńska. Wiadomo także, że EGFR-TKI wykazują większą aktywność w gruczolakorakach niż w rakach płaskonabłonkowych [31, 47].

3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR:

- ⊕ Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z 2015 roku dotyczące leczenia NDRP [54];
- ⊕ Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2014, dotyczące rozsianego NDRP [58];

-
- ⊗ Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej) z 2014 roku dotyczące postępowania w raku płuca [62];
 - ⊗ Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2014, dotyczące systemowej chemioterapii I linii zaawansowanego NDRP [41];
 - ⊗ Wytyczne CCO z roku 2014, dotyczące stosowania inhibitorów EGFR w leczeniu NDRP [42];
 - ⊗ Wytyczne *National Cancer Institute* (NCI – amerykański narodowy instytut onkologii) z roku 2014, dotyczące leczenia chorych na NDRP IV stopnia [49];
 - ⊗ Wytyczne *Servicio de Oncología Médica* (SEOM – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2013, dotyczące leczenia NDRP [40];
 - ⊗ Wytyczne *Alberta Health Services* (AHS – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2013 roku, dotyczące NDRP IV stopnia [38];
 - ⊗ Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z roku 2011 (stanowiące uaktualnioną wersję opracowanych w 2009 roku wytycznych), dotyczące terapii NDRP IV stopnia [39];
 - ⊗ Wytyczne *Italian Association of Thoracic Oncology* (wł. *Associazione Italiana di Oncologia Toracica*, AIOT – włoskie towarzystwo onkologii klatki piersiowej) z roku 2011, dotyczące leczenia zaawansowanego NDRP [43];
 - ⊗ Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE - agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2011, dotyczące rozpoznania i leczenia raka płuca [53].

Stosowanie EGFR-TKI w populacji chorych na NDRP z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji genu EGFR zalecane jest przez najnowsze wytyczne wydane przez NCCN 2015, ESMO 2014, SIGN 2014, NCI 2014, SEOM 2013 oraz ASCO 2011. Wytyczne wydane przez AHS 2013 oraz AIOT 2011 zalecają stosowanie w wyżej wymienionym wskazaniu gefitynibu. Wytyczne NCCN 2014 uwzględniają również terapię afatynibem u chorych z mutacją genu EGFR.

Posumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia I linii zaawansowanego lub rozsiazonego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
NCCN 2015 [54]	U chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR zalecane jest stosowanie erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu.	1
	Rekomendowane jest wykonywanie testów na obecność mutacji EGFR.	1
ESMO 2014 [58]	Leczenie NDRP w stadium IV u chorych o stanie sprawności (ECOG) 0-2: wybór strategii leczenia powinien być oparty na wynikach badania histologicznego, określeniu molekularnej patologii guza, wieku, stanu sprawności, chorób współistniejących oraz preferencji chorego.	A/I
	U chorych ze stwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie EGFR-TKI (erlotynibu lub gefitynibu).	A/I
SIGN 2014 [62]	Rekomenduje się stosowanie EGFR-TKI u chorych z mutacją w genie EGFR. Skojarzenie EGFR-TKI z chemioterapią nie przynosi dodatkowych korzyści i nie jest zalecane.	A
CCO 2014a [41]	U chorych w stanie sprawności w skali ECOG 0-1 lub 2 nie rekomenduje się stosowania EGFR-TKI w skojarzeniu z dwulekowymi schematami chemioterapii poza badaniami klinicznymi (do czasu uzyskania wystarczających dowodów ich skuteczności w poszczególnych grupach chorych).	b/d
CCO 2014b [42]	Stosowanie EGFR-TKI u chorych niewyselekcjonowanych (bez stosowania testu na obecność mutacji EGFR) lub wyselekcjonowanych na podstawie czynników klinicznych nie jest rekomendowane. W takiej grupie chorych skuteczność EGFR jest niższa niż schematów chemioterapii opartych na pochodnych platyny. Nie jest zalecane selekcjonowanie chorych na podstawie takich czynników jak rasa azjatycka, płeć żeńska, gruczolakorak, niepalenie lub palenie w małym zakresie (strategia taka nie pozwala na wybranie chorych z mutacją EGFR).	
	U chorych z potwierdzoną mutacją EGFR, zalecane jest stosowanie erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu, jako opcji bardziej skutecznej niż schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny. Nie ma dowodów na wyższą skuteczność jednego z EGFR-TKI, więc decyzja o wyborze spośród tych leków powinna być oparta o spodziewaną toksyczność leczenia oraz koszt.	
NCI 2014 [49]	Nieoperacyjny guz w stadium IV: <ul style="list-style-type: none"> inhibitory EGFR-TKI wykazują skuteczność u chorych z mutacją genu EGFR i są zalecane u tych chorych do stosowania w monoterapii. 	b/d
SEOM 2013 [40]	IV stadium zaawansowania: <ul style="list-style-type: none"> u chorych z mutacją genu EGFR zaleca się terapię inhibitorami EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib). 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
AHS 2013 [38]	<p>IV stadium zaawansowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dla chorych z mutacją genu EGFR w pierwszej linii zalecany jest gefitynib. <p>Testy na obecność mutacji genu EGFR powinny być rutynowo wykonywane u wszystkich chorych ze zdiagnozowanym zaawansowanym NDRP (o histologii gruczolakoraka lub gruczolako-płaskonabłonkowej), u których rozważane jest rozpoczęcie terapii I linii gefitynibem (niezależnie od płci, rasy czy palenia tytoniu).</p>	b/d
ASCO 2011 [39]	<p>U chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie gefitynibu lub erlotynibu w I linii leczenia;</p> <p>U chorych z guzem bez mutacji genu EGFR lub z mutacją o nieznanym statusie zaleca się stosowanie chemioterapii cytotoksycznej; brak jest wystarczających dowodów na skuteczność stosowania gefitynibu lub erlotynibu w monoterapii, poza tym nie zaleca się stosowania u tych chorych połączenia terapii celowanej z chemioterapią cytotoksyczną.</p> <p>Cetuksymab z cisplatyną/winorelbiną można stosować u chorych ze stwierdzoną ekspresją genu EGFR, określoną za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC). Cetuksymab może być stosowany dopóki jest dobrze tolerowany lub do progresji choroby.</p>	b/d
AIOT 2011 [43]	<p>U chorych o stanie sprawności 2 z potwierdzoną mutacją genu EGFR z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym zalecane jest stosowanie gefitynibu.</p>	IB/A
AIOT 2011 [43]	<p>U chorych z mutacją genu EGFR w pierwszej kolejności należy rozważyć podanie gefitynibu. Zaleca się badanie obecności mutacji genu EGFR, w szczególności wśród chorych z odpowiednimi cechami klinicznymi i patologicznymi predysponującymi do tej mutacji (osoby nigdy niepalące lub obecnie niepalące, gruczolakorak).</p> <p>W przypadku chorych starszych (powyżej 70. roku życia) z potwierdzoną mutacją genu EGFR zalecane jest podanie gefitynibu.</p>	IA/A
NICE 2011 [53]	<p>Wytyczne stosowania erlotynibu oraz gefitynibu odwołują się do rekomendacji wydanych przez NICE odpowiednio w 2008 oraz 2010 roku (rekomendacja dla erlotynibu została zmodyfikowana w 2012 roku i razem z rekomendacją dla gefitynibu z 2010 roku zostały opisane w rozdziale poniżej).</p>	b/d

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne NCCN 2014:

Poziomy rekomendacji:

Poziom 1 - rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

Wytyczne ESMO 2014:

Poziomy rekomendacji:

Poziom A – rekomendacja oparta na silnych dowodach naukowych, udowodniona skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, terapia silnie rekomendowana

Siła dowodu:

I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, metodologicznie poprawnego przeprowadzonego badania randomizowanego (o potencjalnie niskim błędzie systematycznym – ang. *bias*) lub metaanaliza dobrze zaprojektowanych homogenicznych randomizowanych badań

Wytyczne SIGN 2014:

Poziomy rekomendacji:

Poziom A – rekomendacja oparta na co najmniej jednej metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub badaniu randomizowanym z bardzo niskim ryzykiem błędu o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową

lub

rekomendacja oparta na metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub badaniach randomizowanych z niskim ryzykiem błędu, o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową, wykazujących wysoką spójność;

Poziom B – rekomendacja oparta na wysokiej jakości przeglądzie systematycznym badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych, lub na takich badaniach o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim prawdopodobieństwie wykazania związku przyczynowego, o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową, wykazujących wysoką spójność

lub

ekstrapolacja wyników z metaanaliz, przeglądów systematycznych lub badań randomizowanych o bardzo niskim lub niskim ryzyku błędu;

Poziom C - rekomendacja oparta na badaniach kliniczno-kontrolnych i kohortowych o niskim ryzyku błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwie wykazania związku przyczynowego, o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową, wykazujących wysoką spójność

lub

ekstrapolacja wyników z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych, lub na takich badaniach o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim prawdopodobieństwie wykazania związku przyczynowego;

Poziom D – rekomendacja oparta na opisach przypadków lub opinii eksperta

lub ekstrapolacja wyników z badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych o niskim ryzyku błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwie wykazania związku przyczynowego

Wytyczne AIOT 2011:

Poziomy rekomendacji:

IA – rekomendacja oparta na dowodach pochodzących z przeglądów systematycznych i metaanaliz randomizowanych badań z grupą kontrolną

IB – rekomendacja oparta na dowodach z co najmniej jednego randomizowanego badania z grupą kontrolną

Siły dowodu:

A – dowody pochodzące z przeglądów systematycznych i metaanaliz randomizowanych badań z grupą kontrolną

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [38, 39, 40, 41, 43, 49, 54,58]

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR:

Rekomendacje dotyczące finansowania erlotynibu:

- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z 2013 roku [56];
- ⊗ Rekomendacja Komisji Przejrzystości *Haute Autorité de Santé* (HAS – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2012 roku [46];
- ⊗ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE - agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) nr 258 z 2012 roku [51];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2011 roku [64];

Rekomendacje dotyczące finansowania gefitynibu:

- ⊗ Rekomendacja PBAC z 2013 roku [57];
- ⊗ Rekomendacja NICE nr 192 z 2010 roku [52];
- ⊗ Rekomendacje SMC z 2010 roku [65];
- ⊗ Rekomendacja HAS z 2009 roku [45].

Rekomendacje dotyczące finansowania afatynibu:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2014 roku [44];
- ⊗ Rekomendacja NICE nr 310 z 2014 roku [50];
- ⊗ Rekomendacja PBAC z 2013 roku [55];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2013 roku [63];

Erlotynib uzyskał pozytywną rekomendację PBAC w 2013 roku, HAS w 2012 roku oraz SMC w 2011 roku w leczeniu nowozdiagnozowanych chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR (w przypadku rekomendacji PBAC dodatkowo z podtypem innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu). Natomiast pozytywna rekomendacja NICE z 2012 roku uwarunkowana została zapewnieniem odpowiedniego poziomu odpłatności przez producenta.

Gefitynib uzyskał pozytywną rekomendację PBAC w 2013 roku oraz HAS z 2009 roku jako opcja terapeutyczna u chorych na NDRP, u których test na obecność mutacji genu EGFR dał

wynik dodatni. Rekomendacja PBAC z 2013 roku podobnie jak w przypadku afatynibu i erlotynibu odnosi się do zawężonej populacji chorych z podtypem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu. NICE w 2010 roku również wydał pozytywną rekomendację dla gefitynibu jednakże jak w przypadku afatynibu i erlotynibu jest ona uwarunkowana zagwarantowaniem przez producenta odpowiedniej ceny leku. Natomiast SMC w 2010 roku wydało negatywną rekomendację dla gefitynibu stwierdzając, że terapia jest zbyt kosztowna w odniesieniu do uzyskiwanych po jej zastosowaniu korzyści zdrowotnych.

Afatynib uzyskał pozytywne rekomendacje PBAC i SMC w 2013 roku w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR wcześniej nieleczonych. Rekomendacja PBAC z 2013 roku odnosi się do zawężonej populacji chorych z podtypem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu. Pozytywne rekomendacje dotyczące afatynibu wydały również HAS oraz NICE w 2014 roku przy czym rekomendacja HAS uwarunkowana jest dostosowaniem wielkości opakowań przez producenta w stosunku do liczby przyjmowanych tabletek w praktyce klinicznej, a rekomendacja NICE uwarunkowana jest zagwarantowaniem przez producenta odpowiedniej ceny leku.

Szczegółowe podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w I linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Erlotynib		
PBAC 2013 [58];	Pozytywna	Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie ERL w monoterapii w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR, z podtypem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu. Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia, po zapewnieniu przez producenta odpowiednio niskiej ceny leku
Komisja Przejrzystości HAS 2012 [46]	Pozytywna	Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie ERL w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR. Powód: wynik oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
NICE 2012 [51]	Pozytywna warunkowa	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie ERL w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik testu na obecność mutacji genu EGFR u chorego musi być pozytywny; ⊗ producent leku musi zagwarantować ustaloną obniżoną cenę leku. <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia</p>
SMC 2011 [64]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie ERL w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR.</p> <p>Powód: U chorych z zaawansowanym lub rozsialegim NDRP z mutacją genu EGFR stosowanie erlotynibu wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do stosowania 2-lekowego schematu chemioterapii. Brakuje wystarczających danych świadczących o wpływie leku na czas przeżycia całkowitego.</p>
Gefitynib		
PBAC 2013 [57]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie GEF w monoterapii w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR, z podtypem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu.</p> <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia</p>
NICE 2010 [52]	Pozytywna warunkowa	<p>Rekomendacja: GEF jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik testu na obecność mutacji genu EGFR u chorego musi być pozytywny; ⊗ producent leku musi zagwarantować ustaloną cenę leku. <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia</p>
SMC 2010 [65]	Negatywna	<p>Rekomendacja: GEF nie jest rekomendowany do finansowania w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR.</p> <p>Powód: koszty stosowania leku w porównaniu do korzyści zdrowotnych związanych z jego stosowaniem nie zostały wystarczająco uzasadnione przez producenta.</p>
Komisja Przejrzystości HAS 2009 [45]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: GEF jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR.</p> <p>Powód: wynik oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa</p>
Afatynib		
Komisja Przejrzystości HAS 2014 [44]	Pozytywna warunkowa	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie AFA w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR.</p> <p>Warunek: W związku z nieodpowiednią wielkością opakowań leku, Komisja zaleca ich dostosowanie ich wielkości do zalecanego okresu przyjmowania leku (30 dni).</p> <p>Powód: wynik oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
NICE 2014 [50]	Pozytywna warunkowa	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie AFA w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u dorosłych chorych.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik testu na obecność mutacji genu EGFR u chorego musi być pozytywny; ⊗ chory nie mógł być wcześniej leczony inhibitorami EGFR-TKI; ⊗ producent leku musi zagwarantować ustaloną cenę leku. <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia</p>
PBAC 2013 [55]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie AFA w monoterapii w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR, z podtypem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy lub bez ustalonego podtypu.</p> <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia</p>
SMC 2013 [63]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie AFA w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR.</p> <p>Powód: U chorych na NDRP z podtypem histologicznym gruczolakorak, z mutacją genu EGFR stosowanie afatynibu wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do stosowania standardowego schematu chemioterapii. Brakuje wystarczających danych świadczących o wpływie leku na czas przeżycia całkowitego. Rekomendacja jest uzależniona od dostępu chorego do możliwości skorzystania z aktualnego programu lekowego w Szkocji.</p>

AFA – afatynib, ERL – erlotynib, GEF – gefitynib;

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w I linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR [44, 45, 46, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 63, 64, 65]

3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR:

- ⊗ Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 roku dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia) [48];

-
- ⊗ Zalecenia Grupy Ekspertów z 2014 roku, dotyczące systemowego leczenia chorych na NDRP [47].

Według najnowszych Wytycznych PTOK z 2013 roku u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i z mutacją genu EGFR zaleca się zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynibu lub gefitynibu) zamiast standardowej chemioterapii. Leczenie ERL lub GEF należy prowadzić do momentu wystąpienia progresji choroby lub zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających ich dalsze przyjmowanie [48].

W dokumencie opracowanym przez *Grupę Ekspertów* wskazano, że nie należy stosować równocześnie EGFR-TKI i chemioterapii I linii w zaawansowanym NDRP. W przypadku mutacji genu EGFR leczenie EGFR-TKI jest postępowaniem z wyboru. Natomiast stosowanie tych leków u chorych bez mutacji genu EGFR w komórkach nowotworu jest niezalecane. W dokumencie tym nie zaleca się także rutynowego stosowania cetuksymabu, ze względu na brak jednoznacznych dowodów na jego skuteczność oraz brak rejestracji w Unii Europejskiej we wskazaniu zaawansowany NDRP [47].

3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii I linii miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), opisujące rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące finansowania leków stosowanych w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR:

- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 20 mg, Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 30 mg, Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 40 mg, jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) genu EGFR - I linia leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)” [59];
-

-
- ⊕ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva®, erlotynib, tab. powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach programu lekowego Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [61];
 - ⊕ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 37/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego [60].

Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania:

- ⊕ afatynibu w I linii leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP z mutacją genu EGFR w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34) pod warunkiem, zapewnienia przez producenta niższej ceny leku gwarantującej, że jego koszty będą porównywalne do kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP;
- ⊕ erlotynibu w leczeniu dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP z mutacją genu EGFR w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego w odrębnej grupie limitowej (nie rekomenduje natomiast utworzenia nowego programu lekowego: „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”);
- ⊕ gefitynibu w I linii leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP z mutacją genu EGFR w ramach świadczeń gwarantowanych;

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu I linii NDRP przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

8.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Prezes AOTM 2014 [59]	AFA	Pozytywna warunkowa	<p>Rekomendacja: Prezes rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 20 mg, EAN 5909991083397; Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 30 mg, EAN 5909991083434; Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 40 mg, EAN 5909991083465; jako monoterapii w leczeniu dorosłych chorych nieleczonych wcześniej lekami z grupy TKI EGFR na NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”. Uzasadnienie: Prezes przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości co do zasadności refundacji produktu Giotrif® pod warunkiem, że produkt leczniczy będzie dostarczany przez producenta po niższej niż proponowana cenie, gwarantującej, że koszty terapii afatynibem będą porównywalne do kosztów terapii finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia NDRP. Zapewnienie dostępu do inhibitorów kinazy tyrozynowej pacjentom z NDRP z mutacją EGFR w I linii leczenia jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady, iż proponowany instrument podziału ryzyka nie jest wystarczający.</p>
Prezes AOTM 2012 [61]	ERL	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes rekomenduje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie (nie rekomenduje natomiast utworzenia nowego programu lekowego: „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”). Uzasadnienie: Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości co do zasadności finansowania produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Prezes Agencji przychyliła się do zdania przywołanego w stanowisku Rady Przejrzystości odnośnie uwzględnienia w kryteriach kwalifikacji do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ braku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; ⊗ upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Prezes AOTM 2011 [60]	GEF	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®) w I linii leczenia” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Gefitynib jest nowatorskim lekiem stosowanym w leczeniu celowanym w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Terapia ta skierowana jest do wąskiej populacji chorych, a czynnikiem predykcyjnym stosowania leku jest diagnostycznie potwierdzona obecność mutacji genu EGFR. U pacjentów z mutacją EGFR gefitynib wykazuje wyższą skuteczność pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe.</p> <p>Ponadto, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji podkreśla, iż badanie diagnostyczne identyfikujące mutację aktywującą EGFR powinno być finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

AFA – afatynib, ERL – erlotynib, GEF – gefitynib;

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR [59, 60, 61]

3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.9.5.1. Opis programu lekowego

Obecnie leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)* (pemetreksed, erlotynib oraz gefitynib), *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C.34)* oraz w ramach chemioterapii, we wskazaniu: *Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C34)*.

Z uwagi na przedmiot niniejszego opracowania przedstawione zostaną jedynie informacje dotyczące I linii leczenia chorych z mutacją genu EGFR.

Lekami stosowanymi w I linii zawartymi w programie lekowym są pemetreksed, gefitynib, afatynib oraz erlotynib. Do leczenia w ramach Programu Lekowego kwalifikują się dorośli chorzy z zaawansowanym stadium choroby (stopień IIIB lub IV) oraz z dobrym stanem

sprawności (0-1 wg skali ECOG). W przypadku stosowania AFA, GEF lub ERL konieczne jest potwierdzenie mutacji w genie EGFR. Do terapii pemetreksedem nie jest konieczne potwierdzenie tej mutacji.

Erlotynib finansowany jest u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą tego typu histologicznego. Gefitynib oraz afatynib finansowane są natomiast we wskazaniu raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (NOS).

Szczegóły dotyczące tego programu lekowego (I linia leczenia) znajdują się w Załączniku 13.1. Przedstawiono jedynie te części programu, które dotyczą leków stosowanych u chorych z potwierdzoną mutacją EGFR.

3.9.5.2. Wyniki badania ankietowego

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce w 2011 roku przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 13.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku.

Należy zaznaczyć, że badanie to zostało przeprowadzone w 2011 roku, w związku z czym niektóre uzyskane informacje mogą być w chwili obecnej nieaktualne.

[Redacted text block]

4. Interwencja – erlotynib

Produkt leczniczy Tarceva® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 19 września 2005 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited.

¹ [Redacted footnote text]

Produkt Tarceva® dostępny jest w postaci tabletek zawierających 25, 100 i 150 mg erlotynibu w postaci chlorowodorku erlotynibu [3].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) erlotynib należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L 01 XE 03 [3].

4.1. Działanie leku

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR/receptora typu 1. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR, co prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i/lub jej śmierci [3].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Erlotynib zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazany jest w:

- ⊗ leczeniu pierwszego rzutu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR;
- ⊗ monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny;
- ⊗ leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii;
- ⊗ leczeniu chorych na raka trzustki z przerzutami, w skojarzeniu z gemcytabiną [3].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Przed zastosowaniem produktu Tarceva® w leczeniu pierwszego rzutu chorych na zaawansowanego lub z przerzutami NDRP, którzy nie przyjmowali chemioterapii, należy wykonać badanie na obecność mutacji genu EGFR [3].

Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku [3].

5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

Agencja Oceny Technologii Medycznych [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [25] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [33] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w I linii leczenia u chorych na NDRP z mutacją EGFR, jak również na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)*, *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C.34)* i *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.*, regulowanego *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*

Wszystkie odnalezione wytyczne zagraniczne, jak i polskie, w przypadku I linii leczenia chorych na zaawansowanego lub rozsiańego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR zalecają stosowanie leków z grupy EGFR-TKI, tj. erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu. Leki te są zarejestrowane w tak zdefiniowanej populacji. Zagraniczne rekomendacje dotyczące

finansowania tych leków są pozytywne, z wyjątkiem jednej rekomendacji dla gefitynibu, która była negatywna ze względu na koszt leku. Także rekomendacje Prezesa AOTM były pozytywne dla wszystkich tych trzech leków.

Obecnie erlotynib finansowany jest u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą tego typu histologicznego. Gefitynib i afatynib finansowane są natomiast we wskazaniu raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (NOS). Uwzględniając fakt, iż *Program lekowy* dla afatynibu wprowadzono z dniem 1 listopada br., uznano, że nie stanowił on komparatora w niniejszej analizie, ponieważ nie został jeszcze rozpowszechniony w praktyce klinicznej w Polsce.

Inne leki, finansowane w ramach programu lekowego (pemetreksed) lub katalogu chemioterapii (leki wchodzące w skład schematów opartych na pochodnych platyny), nie są zarejestrowane w wyszczególnionej populacji chorych z potwierdzoną mutacją EGFR i nie są zalecane u takich chorych. Zatem nie stanowią one komparatorów w niniejszej analizie.

Biorąc pod uwagę powyższą analizę, należy uznać, że komparatorem dla erlotynibu w populacji chorych na NDRP, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), z potwierdzoną mutacją EGFR jest finansowany obecnie w tym wskazaniu **gefitynib**.

5.1. Gefitynib

Gefitynib jest substancją czynną produktu leczniczego Iressa®. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 24 czerwca 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AstraZeneca AB. Produkt jest dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawce 250 mg [2].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej gefitynib należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L 01 XE 02 [2].

5.1.1. Działanie leku

Gefitynib jest wybiórczym, małocząsteczkowym, niekompetycyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. Naskórkowy czynnik wzrostu i jego receptor odpowiadają za procesy

wzrostu i podziału zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych. Mutacja aktywująca EGFR w komórce nowotworowej jest istotnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, zahamowującym jej apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów [2].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Gefitynib wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z uaktywnioną mutacją EGFR-TKI [2].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Gefitynib zalecany jest u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w dawce 250 mg (1 tabletka) na dobę. Lek powinien być przyjmowany o stałej porze, z lub bez posiłku. W razie pominięcia dawki zaleca się jej jak najszybsze zażycie (jeśli czas do zastosowania następnej dawki nie jest krótszy niż 12 godzin). Poza standardową drogą podania dopuszczalne jest wypicie jak również podanie przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię zawiesiny powstałej po rozpuszczeniu tabletki w wodzie (natychmiast po sporządzeniu zawiesiny) [2].

Leczenie powinno przebiegać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków z tej grupy ATC [2].

6. Analiza systemu refundacji

Jak wspomniano wcześniej, afatynib jest finansowany obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C.34)*. W niniejszej analizie nie został on uznany za komparator, ze względu na to, iż wspomniany Program lekowy wprowadzono z dniem 1 listopada br., w związku z czym afatynib nie został jeszcze rozpowszechniony w praktyce klinicznej w Polsce.

Jak wspomniano wcześniej, zarówno gefitynib, jak i erlotynib są finansowane obecnie w I linii leczenia NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)*. Erlotynib jest jednak obecnie finansowany wyłącznie w gruczolakoraku, natomiast gefitynib jest finansowany także w podtypach wielkokomórkowym oraz bez ustalonego

podtypu (NOS). Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3.9.5.

Wnioskowanym sposobem finansowania erlotynibu w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiażonego NDRP, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), z potwierdzoną mutacją EGFR jest *Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)* (rozszerzenie obecnych kryteriów włączenia do programu o wymienione podtypy histologiczne).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania erlotynibu i gefitynibu.

Tabela 9. Szczegóły dotyczące finansowania erlotynibu i gefitynibu ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Erlotinib	Tarceva®, tabletki powlekane, 25 mg	30 tabletek powlekanych	1085.0, Erlotinib	2 231,83	2 343,42	1 586,03	Bezpłatne
	Tarceva®, tabletki powlekane, 100 mg	30 tabletek powlekanych	1085.0, Erlotinib	7 752,66	8 140,29	6 344,10	Bezpłatne
	Tarceva®, tabletki powlekane, 150 mg	30 tabletek powlekanych	1085.0, Erlotinib	9 063,00	9 516,15	9 516,15	Bezpłatne
Gefitynibum	Iressa®, tabletki powlekane, 250 mg	30 tabletek powlekanych	1087.0, Gefitynibum	8 748,00	9 185,40	9 185,40	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Ovid),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa erlotynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Publikacje odnalezione w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MK, DL). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

analitka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2 i 7.4.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (nowozdiagnozowani chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami) oraz interwencji badanej (erlotynib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.6.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem*

² przeglądy spełniające kryteria Cook [6]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane

MZ w sprawie minimalnych wymagań [25]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊕ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, wcześniej niepoddani chemioterapii lub terapii celowanej;
 - ⊕ w przypadku braku opracowań w ww. populacji, do analizy włączane będą opracowania wtórne dla populacji chorych na NDRP w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, bez względu na podtyp histologiczny;
- ⊕ **interwencja:** erlotynib w postaci tabletek, 150 mg/dobę, przyjmowany doustnie;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; publikacje nie starsze niż opublikowane w 2010 r.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy poddani wcześniej chemioterapii (co najmniej II linia leczenia);
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

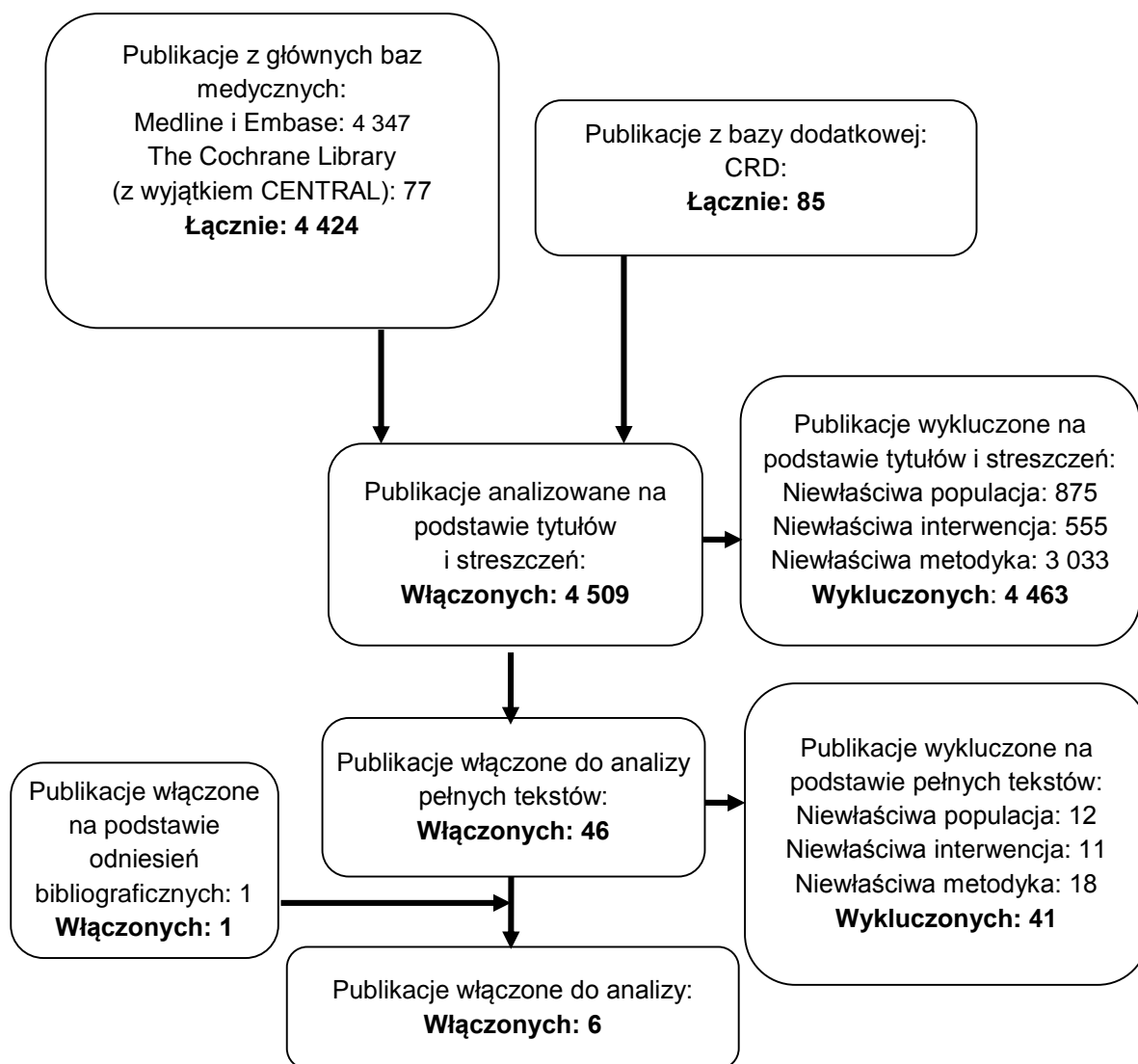
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 509 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 85 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Haaland 2014* [70], *Haspringer 2014* [71], *Paz-Ares 2014* [75], *Pilotto 2014* [76], *Zhang 2014* [79] i *Gao 2012* [69]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 1.1, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 13.7. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż wyniki zawarte w przeglądach przedstawiono dla populacji chorych bez rozróżnienia na podtyp histologiczny NDRP. Uznano zatem, że należy sprawdzić, czy w badaniach pierwotnych nie podano danych dla chorych na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.9.

Rysunek **1.**
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [23]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 7.3.1.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących erlotynib z gefitynibem lub, w przypadku braku takich badań, badań porównujących erlotynib z jakąkolwiek inną interwencją, które to mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiała wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla erlotynibu w porównaniu do gefitynibu w populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tych leków.

Jak wspomniano powyżej, zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem lub w przypadku ich braku, badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.6.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

⊕ **populacja:**

- ⊙ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, wcześniej niepoddani chemioterapii lub terapii celowanej³;
- ⊙ w przypadku braku badań w ww. populacji, do analizy włączane będą badania przeprowadzone z udziałem chorych na NDRP w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, bez względu na podtyp histologiczny (podtyp ten może mieć wpływ na skuteczność leczenia, jednak jeżeli będzie to jedyna możliwa opcja jej oceny, podjęta zostanie próba wnioskowania na podstawie takich danych; natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć założenie, że podtyp histologiczny nie ma wpływu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych);

- ⊕ **interwencja:** erlotynib w postaci tabletek, 150 mg/dobę, przyjmowany doustnie;

³ ponieważ niniejsza analiza odpowiada wnioskowi o rozszerzenie refundacji o podtypy histologiczne inne niż gruczolakorak, bez zmiany pozostałych kryteriów programu lekowego (w tym kryterium włączenia ECOG 0-1) włączano badania, w których chorzy ze stanem sprawności ECOG równym 0 lub 1 stanowili co najmniej 80% chorych z grupy

-
- ⊕ **komparator:**
 - ⊙ gefitynib w postaci tabletek, 250 mg/dobę, przyjmowany doustnie;
 - ⊙ dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, w celu wykonania porównań pośrednich;
 - ⊙ brak w przypadku badań jednoramiennych (włączanych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa);
 - ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁴), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy poddani wcześniej chemioterapii (co najmniej II linia leczenia);
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊙ niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;
 - ⊙ w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator oraz dla badań jednoramiennych kryterium to nie będzie uwzględniane;
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy⁵;

⁴ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

⁵ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

-
- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, doniesienia konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania erlotynibu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Włączano doniesienia dotyczące profilu bezpieczeństwa erlotynibu. Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia doniesień były zgodne z wyżej przedstawionymi.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 568 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 86 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 27 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 8 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji.

Nie odnaleziono żadnych badań randomizowanych porównujących bezpośrednio skuteczność i/lub bezpieczeństwo erlotynibu i gefitynibu.

Odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące efektywność praktyczną i bezpieczeństwo erlotynibu i gefitynibu u chorych na NDRP miejscowo zaawansowany lub

przerzutowy, z potwierdzoną mutacją genu EGFR – obserwacyjne, retrospektywne badanie *Lim 2014* [73]. Autorzy zamieścili w nim wyodrębniony wynik dla podgrupy chorych nowozdiagnozowanych. Pomimo, iż w badaniu tym nie podano wyniku dla chorych na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, zdecydowano o jego włączeniu, gdyż jest to jedyne doniesienie naukowe dostarczające danych na temat bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu.

Ponieważ w badaniu *Lim 2014* nie podano wyników dla podgrupy chorych z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), oraz ze względu na fakt, że zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* porównanie pośrednie badań randomizowanych ma wyższą wiarygodność niż badanie obserwacyjne, zdecydowano o podjęciu próby wykonania takiego porównania.

Zidentyfikowano następujące badania eksperymentalne, randomizowane, które mogą posłużyć do wykonania porównań pośrednich:

- ⊗ badanie *OPTIMAL* (publikacje *Zhou 2011* [80] i *Chen 2013* [66]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu względem schematu karboplatyna+gemcytabina, u chorych na NDRP zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR;
- ⊗ badanie *EURTAC* (publikacja *Rosell 2012* [77]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu względem schematów chemioterapii opartych na cisplatynie lub karboplatynie w skojarzeniu z gemcytabiną lub docetakselem u chorych na NDRP zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

W obu badaniach przedstawiono wyniki porównania skuteczności erlotynibu względem chemioterapii, także z wyróżnieniem wyników dla podgrupy chorych z NDRP o podtypach histologicznych innych niż gruczolakorak (w tym w badaniu *OPTIMAL*: 40% płaskonabłonkowy, 10% oskrzelikowo-pęcherzykowy, 50% rak o innej histologii; w badaniu *EURTAC*: 15,4% oskrzelikowo-pęcherzykowy, 30,8% wielkokomórkowy, 7,7% płaskonabłonkowy, 7,7% pleomorficzny, 7,7% gruczolowo-płaskonabłonkowy oraz 30,8% niezróżnicowany). Wyniki te nie odpowiadają zatem dokładnie populacji docelowej raportu, lecz są one najbardziej adekwatnymi istniejącymi danymi. Wyżej opisany fakt stanowi jednak ograniczenie analizy i powoduje, że wyniki mogą wiązać się z niepewnością. Wyniki

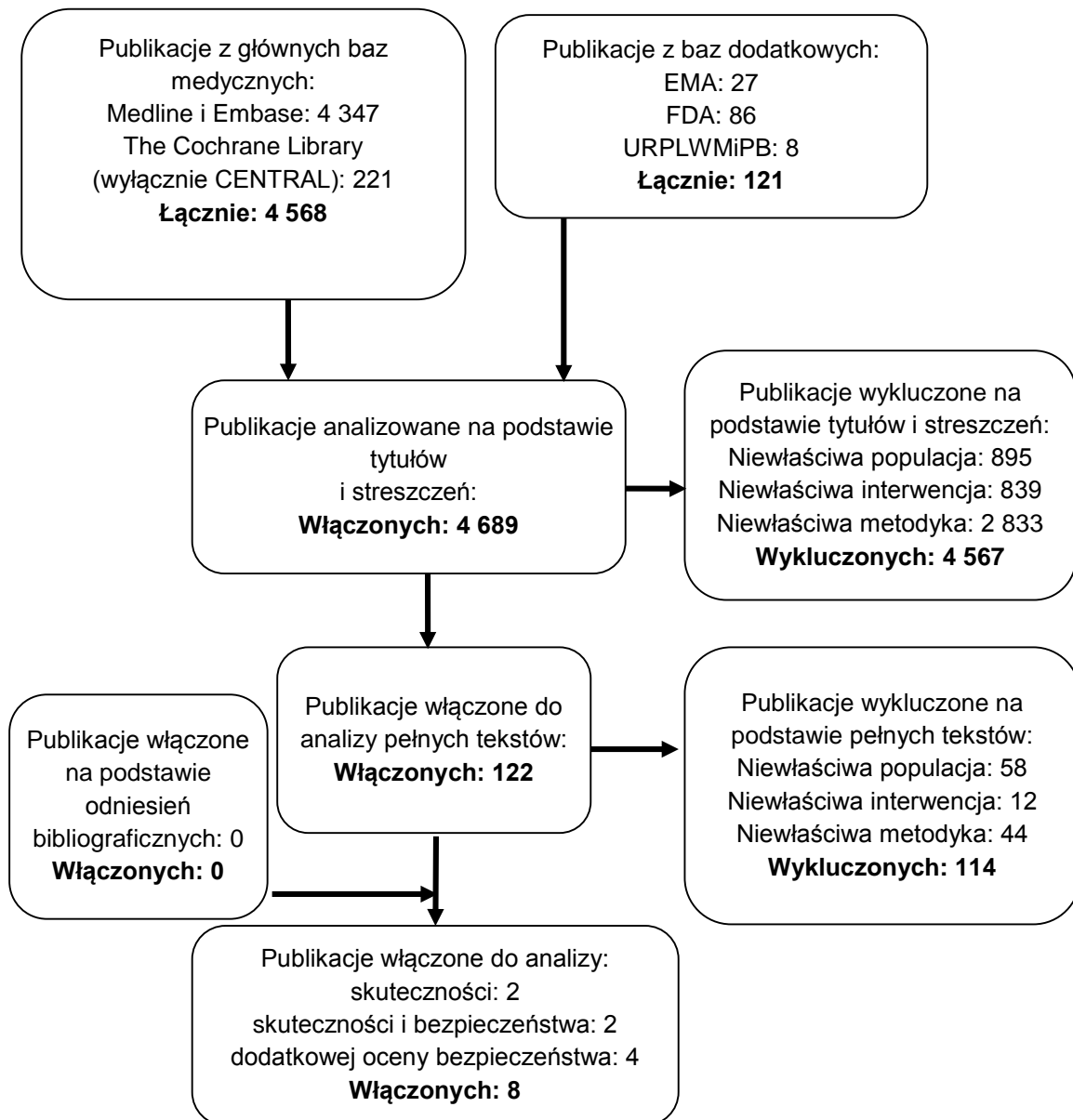
oceny bezpieczeństwa zaprezentowano natomiast dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Przyjęto jednak założenie, że podtyp histologiczny nie ma znaczącego wpływu na profil bezpieczeństwa stosowanego leku, i zdecydowano o podjęciu próby oceny bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu z wykorzystaniem badania *OPTIMAL* i *EURTAC*.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 4 doniesienia dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono jedną publikację opisującą zakończone (nieopublikowane) badanie kliniczne. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 1.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.9.

Rysunek **2.**
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [23]

7.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie z gefitynibem

7.5.1. Strategia wyszukiwania

III etap przeglądu systematycznego przeprowadzono w celu odnalezienia badań porównujących gefitynib z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w populacji docelowej, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem badania *OPTIMAL* i/lub *EURTAC*. Przyjęto bowiem założenie, że wspólną referencją do porównania pośredniego mogą być jakiegokolwiek dwulekowe schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, a nie konkretny schemat chemioterapii. Założenie ma swoje uzasadnienie w rekomendacjach Grupy Ekspertów z 2014 roku [47], w których podano, że w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego NDRP wszystkie schematy chemioterapii z lekami trzeciej generacji, w skojarzeniu z pochodnymi platyny, wykazują zbliżoną skuteczność.

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (nowozdiagnozowani chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami) oraz interwencji badanej (gefitynib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.5.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊕ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu bądź o podtypie innym niż gruczolakorak (zgodnie z tym, jak zaprezentowano wyniki w badaniach *OPTIMAL* i *EURTAC*), z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, wcześniej niepoddani chemioterapii lub terapii celowanej⁶;
 - ⊕ w przypadku braku badań w ww. populacji, do analizy włączane będą badania przeprowadzone z udziałem chorych na NDRP w stadium zaawansowanym lub z przerzutami bez względu na podtyp histologiczny NDRP (podtyp ten może mieć wpływ na skuteczność leczenia, jednak jeżeli będzie to jedyna możliwa opcja jej oceny, podjęta zostanie próba wnioskowania na podstawie takich danych; natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć założenie, że podtyp histologiczny nie ma wpływu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych);
- ⊕ **interwencja:** gefitynib w postaci tabletek, 250 mg/dobę, przyjmowany doustnie;
- ⊕ **komparator:** dwulekowy schemat chemioterapii, oparty na pochodnych platyny;
- ⊕ **punkty końcowe:** zbieżne z punktami końcowymi z badań *OPTIMAL* i *EURTAC*;
- ⊕ **metodyka:** badania randomizowane, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy poddani wcześniej chemioterapii (co najmniej II linia leczenia);

⁶ ponieważ niniejsza analiza odpowiada wnioskowi o rozszerzenie refundacji o podtypy histologiczne inne niż gruczolakorak, bez zmiany pozostałych kryteriów programu lekowego (w tym kryterium włączenia ECOG 0-1) włączano badania, w których chorzy ze stanem sprawności ECOG równym 0 lub 1 stanowili co najmniej 80% chorych z grupy

-
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊕ **komparator:** niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;
 - ⊕ **punkty końcowe:** inne niż w badaniach *OPTIMAL* i *EURTAC*;
 - ⊕ **metodyka:** badania inne niż randomizowane, doniesienia konferencyjne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 6 335 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje.

Włączono badanie eksperymentalne, randomizowane *NEJ002* (publikacje *Maemondo 2010* [74] oraz *Inoue 2013* [72]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo gefitynibu względem schematu karboplatyna+paklitaksel, u chorych na NDRP zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

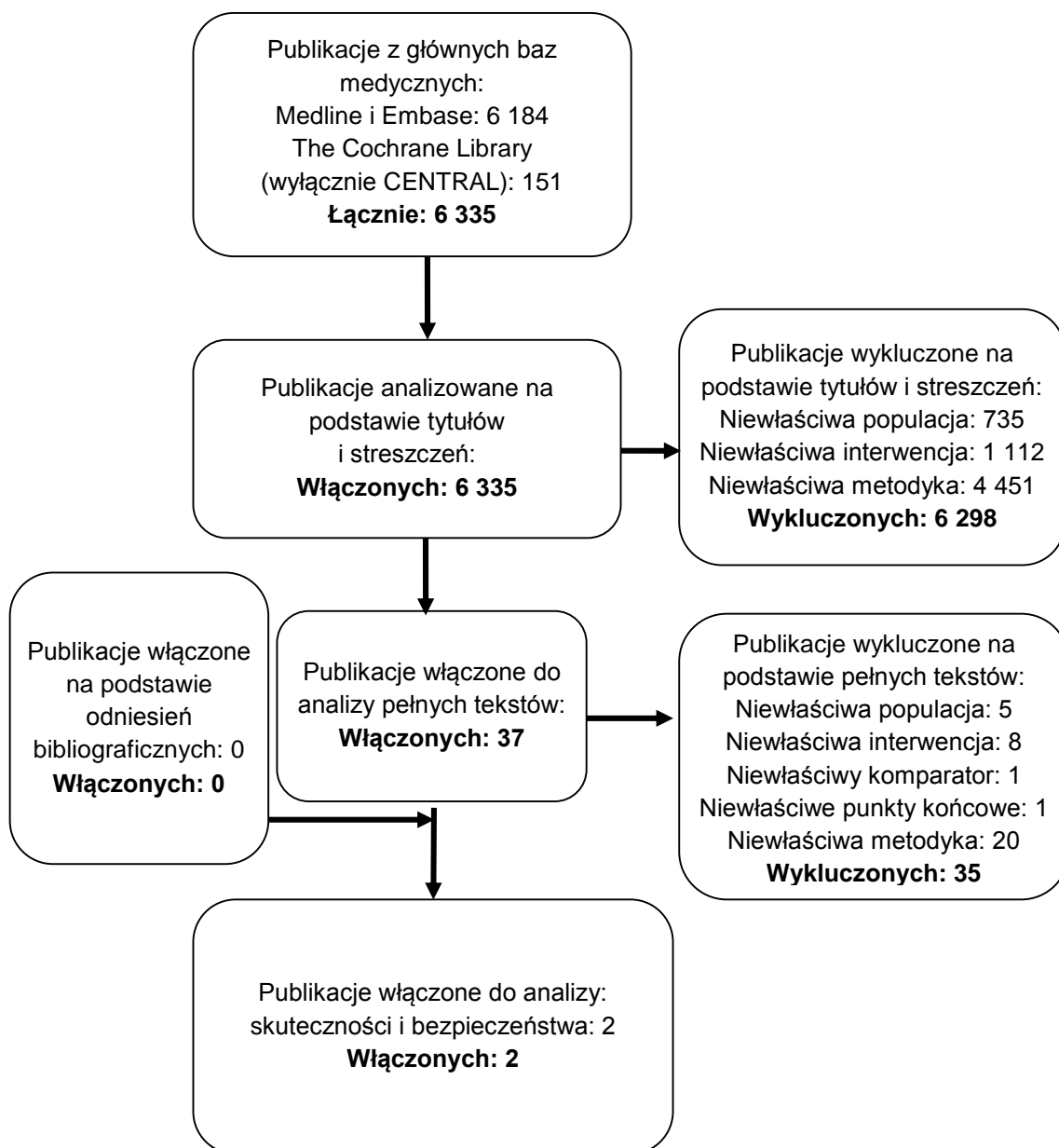
W badaniu tym nie przedstawiono wyników w zależności od podtypu histologicznego NDRP. Zatem niemożliwe jest wykonanie porównania pośredniego erlotynibu względem gefitynibu w populacji docelowej. Uznano jednak, że w tej sytuacji należy przeprowadzić to porównanie dla wszystkich podtypów łącznie i podjąć próbę wnioskowania na podstawie takich danych.

Na tym etapie rozważano także wykonanie porównania pośredniego z wykorzystaniem badań uprzednio wykluczonych w II etapie przeglądu systematycznego, tj. badania *Seto 2014* [197] (erlotynib vs. erlotynib+bewacyzumab), *Chen 2012* [135] (erlotynib vs. winorelbina) oraz *TORCH (Gridelli 2012b)* [140] (erlotynib vs. chemioterapia). Zostały one wykluczone, ponieważ nie zawierały danych dla chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR w populacji o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS). Wykonanie takich porównań pośrednich nie było jednak możliwe, w przypadku badania *Seto 2014* ze względu na brak badania porównującego gefitynib z erlotynibem podawanym w skojarzeniu z bewacyzumabem, badania *Chen 2012* ze względu na brak badania porównującego gefitynib z winorelbina, a w przypadku badania *TORCH* – na fakt, że

w badaniu tym brali udział głównie chorzy rasy kaukaskiej, a w badaniu potencjalnie kwalifikującym się do porównania pośredniego *NEJ002* uczestniczyli chorzy rasy azjatyckiej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.9.

Rysunek **3.**
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [23]

7.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [6]. W załączniku 13.10 w tabeli (Tabela 43) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [13]. W załączniku 13.10 przedstawiono wzór skali (Tabela 44).

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) (Tabela 45) [34].

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [9] (wzór skali w załączniku 13.10 Tabela 46).

7.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania erlotynibu oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak odpowiedzi na leczenie) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolny od progresji choroby) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)⁷ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

⁷ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [35].

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne

7.8. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Haaland 2014* [70], *Haspringer 2014* [71], *Paz-Ares 2014* [75], *Pilotto 2014* [76], *Zhang 2014* [79], oraz *Gao 2012* [69]. Celem przeglądów *Haaland 2014*, *Haspringer 2014* oraz *Zhang 2014* i było porównanie skuteczności leków z grupy EGFR-TKI względem chemioterapii lub względem siebie, przeglądu *Paz-Ares 2014* ocena czasu wolnego od progresji choroby u chorych leczonych inhibitorami EGFR-TKI lub chemioterapią, przeglądu *Pilotto 2014* - ocena skuteczności inhibitorów EGFR-TKI, w zależności od czynników demograficznych i molekularnych, natomiast celem przeglądu *Gao 2012* ogólna ocena skuteczności erlotynibu. W przeglądach, *Haaland 2014*, *Haspringer 2014*, *Pilotto 2014* oraz *Gao 2012* oceniano terapię stosowaną w I linii leczenia, natomiast w przeglądach *Zhang 2014* i *Paz-Ares 2014* oceniano terapię we wszystkich liniach leczenia, podając odrębne wyniki w zależności od linii. We wszystkich odnalezionych przeglądach populację stanowili chorzy na zaawansowanego NDRP, z mutacją genu EGFR (co najmniej część chorych z włączonych badań) bez wyróżnienia podtypów histologicznych. Jak jednak opisano w rozdziale 7.3.2., z powodu braku opracowań wtórnych dotyczących podtypu wielkokomórkowego lub NOS, zdecydowano o przedstawieniu opracowań, które obejmują wszystkie podtypy histologiczne.

Odnalezione przeglądy *Zhang 2014*, *Pilotto 2014*, *Haaland 2014* oraz *Paz-Ares 2014* spełniają 4 na 5 (brak oceny krytycznej włączonych badań), natomiast przeglądy *Haspringer 2014* oraz *Gao 2012* spełniały wszystkie kryteria systematyczności Cook. W badaniach oceniano m.in. skuteczność erlotynibu w I linii leczenia dorosłych chorych na NDRP z mutacją genu EGFR w porównaniu do 2-lekowego schematu chemioterapii opartej na platynie oraz w porównaniu do gefitynibu bądź afatynibu. Spośród wszystkich włączonych badań w przeglądach opisano 2 badania randomizowane analizujące skuteczność erlotynibu u chorych nowozdiagnozowanych (badania *EURTAC* oraz *OPTIMAL*). Na podstawie przedstawionych wyników stwierdzono, że erlotynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz istotnie zwiększa częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do 2-lekowego schematu chemioterapii

opartej na platynie. Ponadto w przeglądzie *Paz-Ares 2014* zestawiono zbiorcze wyniki PFS dla chorych leczonych erlotynibem z wynikami dla chorych leczonych gefitynibem. Uogólniona mediana wyniku PFS dla chorych leczonych w pierwszej linii ERL wynosiła 12,0 miesięcy, natomiast dla GEF 9,7 miesięcy. Na podstawie porównań pośrednich, wykonanych w ramach przeglądu systematycznego *Haspringer 2014* stwierdzono, że erlotynib, gefitynib i afatynib mają porównywalną skuteczność, ale różnią się w zakresie profilu bezpieczeństwa.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 13.7

7.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

W poniższych rozdziałach przedstawiono ogólną charakterystykę włączonych do analizy badań. Szczegółowy opis wraz z oceną krytyczną znajduje się w załączniku (Rozdział 13.8).

7.9.1. Metodyka włączonych badań

Do analizy zostały włączone trzy badania randomizowane: *EURTAC* (publikacja *Rosell 2012* [77]), *OPTIMAL* (publikacje *Zhou 2011* [80] i *Chen 2013* [66]) oraz badanie *NEJ002* (publikacje *Maemondo 2010* [74] oraz *Inoue 2013* [72]). Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad, na podstawie której badania: *EURTAC* i *OPTIMAL* otrzymały 3 punkty (brak zaślepienia) natomiast badanie *NEJ002* uzyskało 2 punkty (brak zaślepienia i brak opisu metody randomizacji) spośród 5 możliwych do uzyskania. Badania zostały zakwalifikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

Do analizy włączono również 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne z metodą dobieranych par (ang. *matched pair design*) (*Lim 2014* [73]) dotyczące porównania skuteczności erlotynibu z gefitynibem w leczeniu zaawansowanego, rozsianego lub nawrotowego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR. Jakość danych w badaniu *Lim 2014* oceniono za pomocą kwestionariusza NOS, w którym dobór próby oceniono na 4 gwiazdki, porównywalność na 2 gwiazdki oraz punkty końcowe na 3 gwiazdki (najwyższa możliwa ocena). Badanie to zostało zakwalifikowane do kategorii IIIE wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

Badanie *EURTAC* zostało przeprowadzone w 42 ośrodkach we Francji, Włoszech i Hiszpanii, badanie *OPTIMAL* w 22 ośrodkach w Chinach, w badaniu *NEJ002* w 43 ośrodkach w Japonii, natomiast badanie *Lim 2014* przeprowadzono w jednym ośrodku w Korei. Największa liczba chorych uczestniczyła w badaniu *Lim 2014* i wynosiła 242 chorych. W badaniu *NEJ002* wzięło udział 228 chorych, w badaniu *EURTAC* – 173 chorych, natomiast w badaniu *OPTIMAL* – 154 chorych.

Mediana okresu obserwacji w badaniu *EURTAC* w grupie ERL wyniosła 18,9 miesiąca, natomiast w grupie chemioterapii (CHEM) – 14,4 miesiąca. Mediany okresów obserwacji pozostałych badań wynosiły: w badaniu *OPTIMAL* – 15,6 miesiąca (publikacja *Zhou 2011*) oraz 19,8 miesiąca (publikacja *Chen 2013*), natomiast w badaniu *NEJ002* okres obserwacji wynosił około 17 miesięcy (publikacja *Maemondo 2010*) oraz około 23,5 miesiąca (publikacja *Inoue 2013*). W badaniu *Lim 2014* analizowano rejestry medyczne chorych leczonych od sierpnia 2007 roku do grudnia 2011 roku. Chorzy z grupy badanej przyjmowali erlotynib przez około 10,8 28-dniowych cykli, a w grupie kontrolnej chorzy przyjmowali gefitynib przez około 12,7 28-dniowych cykli (wartości te dotyczą wszystkich chorych z badania, także chorych wcześniej leczonych).

Metodyka włączonych badań została szczegółowo przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela
Metodyka badań włączonych do analizy

11.

Badania	<i>EURTAC</i>	<i>OPTIMAL</i> (publikacje <i>Zhou 2011, Chen 2013</i>)	<i>NEJ002</i> (publikacje <i>Maemondo 2010, Inoue 2013</i>)	<i>Lim 2014</i>
Metodyka	Randomizowane, niezaślepiene, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Randomizowane, niezaślepiene, wieloośrodkowe	Randomizowane, niezaślepiene, wieloośrodkowe	Obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne z metodą dobieranych par
Okres obserwacji (mediana)	⊗ w grupie ERL – 18,9 m-ca; ⊗ w grupie CHEM – 14,4 m-ca.	⊗ publikacja <i>Zhou 2011</i> – 15,6 m-ca; ⊗ publikacja <i>Chen 2013</i> – 19,8 m-ca.	⊗ publikacja <i>Maemondo 2010</i> – 17 m-cy (527 dni); ⊗ publikacja <i>Inoue 2013</i> – 23,5 m-ca (704 dni).	⊗ w grupie ERL – 10,8 28-dniowych cykli; ⊗ w grupie GEF – 12,7 28-dniowych cykli.
Liczba chorych	⊗ w grupie ERL – 86; ⊗ w grupie CHEM – 87.	⊗ w grupie ERL – 82; ⊗ w grupie KAR+GEM – 72.	⊗ w grupie GEF – 114; ⊗ w grupie KAR+PAK – 114.	⊗ w grupie ERL – 121; ⊗ w grupie GEF – 121.
Interwencja badana	Erlotynib	Erlotynib	Gefitynib	Erlotynib
Interwencja kontrolna	Schemat chemioterapii: cisplatyna + docetaksel cisplatyna + gemcytabina karboplatyna + docetaksel karboplatyna + gemcytabina	Schemat chemioterapii: karboplatyna + gemcytabina	Schemat chemioterapii: karboplatyna + paklitaksel	Gefitynib
Skala Jadad/ Skala NOS	Skala Jadad: 3/5	Skala Jadad: 3/5	Skala Jadad: 2/5	Skala NOS: ⊗ dobór próby: ****; ⊗ porównywalność: **; ⊗ punkt końcowy: **;
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA	IIA	IIIE

Badania	<i>EURTAC</i>	<i>OPTIMAL</i> (publikacje <i>Zhou 2011, Chen 2013</i>)	<i>NEJ002</i> (publikacje <i>Maemondo 2010, Inoue 2013</i>)	<i>Lim 2014</i>
Sponsor	Spanish Lung Cancer Group	Hoffmann-La Roche Ltd.; Science and Technology Commission of Shanghai Municipality	Japan Society for Promotion of Science, Japanese Foundation for the Multidisciplinary Treatment of Cancer	Biomedical Research Institute Grant
Liczba ośrodków	42 (Francja, Włochy, Hiszpania)	22 (Chiny)	43 (Japonia)	1 (Korea)
Podejście do testowanej hipotezy	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	n/d

CHEM – chemioterapia, ERL – erlotynib, GEF – gefitynib; GEM – gemcytabina, KAR – karboplatyna, PAK – paklitaksel

Źródło: opracowanie własne

7.9.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych

Do wszystkich analizowanych badań włączano chorych powyżej 18. roku życia z potwierdzonym histopatologicznie NDRP w stopniu IIIB lub IV, z mutacją genu EGFR. W badaniach *OPTIMAL* i *NEJ002* jako kryterium włączenia przedstawiono wymagany stan sprawności chorych w skali ECOG – w badaniu *OPTIMAL* wynosił on od 0 do 2, natomiast w badaniu *NEJ002* od 0 do 1. Kryteriami wykluczenia wspólnymi dla badań *OPTIMAL* i *NEJ002* było wcześniejsze leczenie chemioterapią, a także obecność przerzutów do mózgu. W badaniu *EURTAC* istotny był brak przebytego leczenia chemioterapią z wyjątkiem leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego zakończonego minimum 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Dopuszczano możliwość włączenia chorych z przerzutami do mózgu, jednak wyłącznie w przypadku ich stabilizacji i kontroli.

7.9.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań

W badaniu *EURTAC* wszyscy chorzy byli rasy kaukaskiej, natomiast w badaniu *OPTIMAL* i w badaniu *Lim 2014* uczestniczyli w większości chorzy rasy azjatyckiej. W badaniu *NEJ002* nie przedstawiono szczegółowych danych na ten temat, jednak biorąc pod uwagę, że badanie to zostało przeprowadzone w 43 japońskich centrach badawczych, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że większość lub wszyscy uczestnicy byli rasy azjatyckiej. Gruczolakorak został zdiagnozowany u około 90% chorych w obydwu grupach we wszystkich czterech badaniach. Spośród pozostałych podtypów histologicznych występował rak wielkokomórkowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy, płaskonabłonkowy lub niedrobnokomórkowy rak płuca o nieokreślonej histopatologii.

7.9.4. Stosowane interwencje

Interwencją badaną w badaniach *EURTAC*, *OPTIMAL* oraz *Lim 2014* był erlotynib w dawce 150 mg podawany doustnie, natomiast w badaniu *NEJ002* gefitynib w dawce 250 mg podawany doustnie. Interwencją kontrolną w badaniu *Lim 2014* był gefitynib w dawce 250 mg podawany doustnie, w *EURTAC* był to schemat chemioterapii oparty na cisplatynie lub karboplatynie w skojarzeniu z docetakselem lub gemcytabiną. Interwencją kontrolną w badaniach *OPTIMAL* i *NEJ002* była chemioterapia dwulekowa oparta na karboplatynie przy czym, w badaniu *OPTIMAL* zastosowano schemat z gemcytabiną a w badaniu *NEJ002* –

z paklitakselem. Substancje podawane w ramach schematów chemioterapeutycznych we wszystkich badaniach podawane były w postaci wlewów dożylnych.

7.9.5. Punkty końcowe

W niniejszej analizie podjęto próbę oceny wyników dla populacji docelowej, jaką są chorzy na NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, o podtypie histologicznym wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS). Dla zbliżonej do określonej populacji docelowej (podtypów innych niż gruczolakorak) w badaniu *EURTAC* oraz w badaniu *OPTIMAL* odnaleziono wyniki jedynie dla punktu końcowego:

- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*).

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność gefitynibu, w którym podane byłyby wyniki dla tak zdefiniowanej grupy chorych. Postanowiono zatem, że przedstawione zostaną wyniki porównań pośrednich dla chorych o wszystkich podtypach histologicznych łącznie.

W ramach porównania pośredniego analizie poddano wszystkie wspólne dla badań *OPTIMAL* i *NEJ002* punkty końcowe:

- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie:
 - ⊕ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. *objective response rate*);
 - ⊕ całkowita odpowiedź na leczenie (CR – ang. *complete response*);
 - ⊕ częściowa odpowiedź na leczenie (PR – ang. *partial response*);
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Ponadto we włączonym do analizy badaniu obserwacyjnym *Lim 2014*, dla podgrupy chorych nowozdiagnozowanych oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego (OS - ang. *overall survival*);
 - ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby;
 - ⊕ odpowiedź na leczenie:
 - ⊕ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. *objective response rate*);
 - ⊕ profil bezpieczeństwa.
-

Podsumowując, jedynie w badaniu *Lim 2014* podano wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego (OS), czyli czasu od rozpoczęcia leczenia EGFR-TKI do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Punktem końcowym analizowanym we wszystkich włączonych badaniach jest czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), przy czym w badaniach randomizowanych był on definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast w badaniu obserwacyjnym *Lim 2014* – jako czas od rozpoczęcia leczenia EGFR-TKI do progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby.

Oprócz tego w badaniach włączonych do analizy podano odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) (CR i PR łącznie). Odpowiedzi te były określane w oparciu o system RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. *severity*) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 3.0.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych wraz z definicjami i interpretacją.

Siłę interwencji określano przyjmując arbitralnie założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT podaje się dla określonego okresu czasu, zatem przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością ze względu na pewne rozbieżności w okresie obserwacji badań *OPTIMAL* i *NEJ002*.

Tabela **12.**
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań: EURTAC, OPTIMAL, NEJ002 oraz Lim 2014

Punkt końcowy	Badanie					Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
	EURTAC	OPTIMAL		NEJ002				Lim 2014
		Publikacja Zhou 2011	Publikacja Chen 2013	Publikacja Maemondo 2010	Publikacja Inoue 2013			
Skuteczność – oceniane punkty końcowe								
Czas przeżycia całkowitego	Nie oceniano w niniejszej analizie (brak wyników dla podtypu wielkokomórkowego lub NOS)	Nie oceniano (nie osiągnięto mediany w żadnej z grup)	Nie oceniano	Nie oceniano w niniejszej analizie (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z badaniem OPTIMAL)		Oceniano w trakcie trwania badania (badanie retrospektywne)	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Oceniano w trakcie trwania badania, w grupie ERL – 18,9 m-ca, w grupie CHEM – 14,4 m-ca, definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu	Definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu		Definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.		Oceniano w trakcie trwania badania (badanie retrospektywne)	Im później wystąpiła progresja choroby lub zgon, tym skuteczniejsze było leczenie	Ponieważ w określeniu PFS uwzględnia się zgon chorego może on być powiązany z wynikami dla czasu przeżycia całkowitego [20]. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
		Oceniano w czasie 15,6 miesiąca.	Oceniano w czasie 19,8 miesiąca.	Oceniano w czasie 17 miesięcy.	Oceniany w czasie 23,5 miesiąca.			

Punkt końcowy		Badanie					Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<i>EURTAC</i>	<i>OPTIMAL</i>		<i>NEJ002</i>			
			Publikacja Zhou 2011	Publikacja Chen 2013	Publikacja Maemondo 2010	Publikacja Inoue 2013		
Odpowiedź na leczenie	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Nie oceniano w niniejszej analizie (brak wyników dla podtypu wielkokomórkowego lub NOS)	Obiektywna odpowiedź na leczenie określana jako suma całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie			Oceniano w trakcie trwania badania (badanie retrospektywne)	Odpowiedź na leczenie (zarówno odpowiedź obiektywna, całkowita i odpowiedź częściowa) są zdarzeniami korzystnymi (wzrost ich liczby jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Istotność kliniczną odpowiedzi na leczenie można rozpatrywać łącznie z czasem trwania odpowiedzi oraz towarzyszącym jej zmianom w objawach [20]. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Nie oceniano w niniejszej analizie (brak wyników dla podtypu wielkokomórkowego lub NOS)	Oceniano w czasie 15,6 miesiąca		Oceny dokonywano co 2 miesiące, za pomocą tomografii komputerowej przez niezależnych badaczy.	Nie oceniano		
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Nie oceniano w niniejszej analizie (brak wyników dla podtypu wielkokomórkowego lub NOS)			Oceniano w czasie 17 miesięcy.			

Punkt końcowy	Badanie					Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
	EURTAC	OPTIMAL		NEJ002				Lim 2014
		Publikacja Zhou 2011	Publikacja Chen 2013	Publikacja Maemondo 2010	Publikacja Inoue 2013			
Profil bezpieczeństwa								
Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano w niniejszej analizie (brak wyników dla podtypu wielkokomórkowego lub NOS i brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla wszystkich podtypów histologicznych)	<p>Według Cochrane Handbook [11] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE wersja 3.0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach: 1 - łagodny; 2 - umiarkowany; 3 - ciężki; 4 - zagrażający życiu; 5 - śmiertelny.</p> <p>Związek z badanym lekiem był oceniany przez lokalnego badacza lub specjalistę ds. bezpieczeństwa także wg kryteriów CTCAE: Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p>				Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie [5].	
		Oceniano w czasie 15,6 miesiąca	Oceniano w czasie 17 miesięcy	Oceniano w trakcie trwania badania (badanie retrospektywne)				

Źródło: opracowanie własne

7.10. Ocena homogeniczności badań *OPTIMAL* i *NEJ002*

Według publikacji *Saijo 2010* [28], wyniki skuteczności dla populacji azjatyckiej w porównaniu do populacji kaukaskiej są lepsze w przypadku odpowiedzi na leczenie oraz całkowitego przeżycia. Toksyczność leku odnotowywana jest jednak częściej w populacji azjatyckiej niż w populacji kaukaskiej. Ponadto, w badaniu *EURTAC* wspomniane jest o wpływie rasy na wyniki skuteczności leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca – wyniki dla progresji choroby są korzystniejsze w populacji azjatyckiej niż w populacji kaukaskiej.

Ze względu na wpływ rasy badanej populacji na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowano, że wyniki dla populacji rasy kaukaskiej w badaniach oceniających gefitynib w porównaniu z chemioterapią powinny zostać zestawione z wynikami badania *EURTAC*, natomiast wyniki dla rasy azjatyckiej powinny być zestawione z odpowiednimi wynikami badania *OPTIMAL*. Z powyższych względów porównanie pośrednie erlotynibu względem gefitynibu przeprowadzono na podstawie wyników badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011* oraz *Chen 2013*) oraz badania *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010* oraz *Inoue 2013*), gdyż oba badania przeprowadzono na populacji azjatyckiej. Z tego samego powodu zdecydowano o niewykonywaniu metaanalizy badań *OPTIMAL* i *EURTAC*.

Możliwość wykonania porównania pośredniego dopuszczono przy następujących założeniach:

- 1) okresy obserwacji są zbliżone, tzn. przyjęta w badaniu *OPTIMAL* mediana okresu obserwacji wynosi 15,6 (publikacja *Zhou 2011*) oraz 19,8 miesięcy (publikacja *Chen 2013*), a w badaniu *NEJ002*– 17 miesięcy (publikacja *Maemondo 2010*) oraz 23,5 miesiąca (publikacja *Inoue 2013*);
- 2) różnice w schematach chemioterapii nie będą znacząco wpływać na wyniki porównania. W obydwu przypadkach są to schematy oparte na karboplatynie. Założono, że wspólną referencją jest chemioterapia dwulekowa oparta na karboplatynie, a nie konkretny schemat chemioterapii.

Drugie założenie ma swoje uzasadnienie w rekomendacjach Grupy Ekspertów z 2014 roku [47], w których podano, że w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego NDRP wszystkie schematy chemioterapii z lekami trzeciej generacji, w skojarzeniu z pochodnymi platyny, wykazują zbliżoną skuteczność.

Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia do porównania pośredniego erlotynibu z gefitynibem przez wspólną referencję.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego wyników dla erlotynibu względem gefitynibu dokonano oceny homogeniczności badań *OPTIMAL* i *NEJ002*.

W pierwszym z nich interwencją badaną był erlotynib, natomiast w drugim gefitynib. Interwencją kontrolną w obydwu badaniach jest schemat chemioterapii oparty na karboplatynie oraz:

- gemcytabinie w badaniu *OPTIMAL*;
- paklitakselu w badaniu *NEJ002*.

Ze względu na różnice w podawanych schematach chemioterapii uznano, że homogeniczność badań pod względem wspólnej referencji jest średnia (lecz zgodnie z wyżej opisanymi założeniami różnica ta nie uniemożliwia wykonania porównania pośredniego).

Populacja chorych w obydwu badaniach została uznana za wysoce homogeniczną, co potwierdzają wyniki porównania wspólnych cech w zakresie charakterystyki populacji. Różnice pomiędzy chorymi z grup badanych oraz grup kontrolnych w badaniu *OPTIMAL* i *NEJ002* w większości przypadków nie są statystycznie istotne.

Metodyka badań *OPTIMAL* i *NEJ002* jest zbliżona. Obydwa badania były randomizowane i wieloośrodkowe. Okresy obserwacji w obydwu badaniach były podobne (15,6 oraz 19,8 miesięcy dla badania *OPTIMAL* oraz 17 oraz 23,5 miesiąca dla badania *NEJ002*).

W obydwu badaniach skuteczność terapii była oceniana na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- ⊗ całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- ⊗ częściowa odpowiedź na leczenie (PR).

Bezpieczeństwo było oceniane na podstawie częstości występowania:

- ⊗ zdarzeń niepożądanych ogółem i w stopniu 3. i 4.;
 - ⊗ neutropenii;
 - ⊗ trombocytopenii;
 - ⊗ niedokrwistości;
-

-
- ⊕ infekcji;
 - ⊕ wysypki;
 - ⊕ biegunki;
 - ⊕ zapalenia jamy ustnej;
 - ⊕ wymiotów;
 - ⊕ zaparcie;
 - ⊕ zmęczenia.

Na podstawie porównania badań pod względem metodyki, populacji, zastosowanych interwencji, a także punktów końcowych, oceniono ich homogeniczność jako średnią.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy homogeniczności uznano za zasadne przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu.

Szczegółową ocenę homogeniczności pod względem cech populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela **13.**
Porównanie cech populacji uczestników badań OPTIMAL (publikacja Zhou 2011) i NEJ002

Porównywane badania		OPTIMAL ERL N=82	NEJ002 GEF N=114	Różnica	IS
Parametr (SD)					
		mediana (zakres):	mediana (zakres):		
Wiek		57 (10,75)	63,9 (7,7)	-6,90 (-9,62; -4,18)	TAK
		n (%)	n (%)		
Mężczyźni		34 (41,5)	42 (36,8)	0,05 (-0,09; 0,18)	NIE
Typ mutacji EGFR	Delecja eksonu 19.	43 (52,4)	58 (50,9)	0,02 (-0,13; 0,16)	NIE
	Mutacja L858R	39 (47,6)	49 (43,0)	0,05 (-0,10; 0,19)	NIE
Stan sprawności wg ECOG	0-1	75 (91,5)	113 (91,1)	-0,08 (-0,14; -0,01)	TAK
	2	7 (8,5)	1 (0,9)	0,08 (0,01; 0,14)	TAK
Typ histologiczny nowotworu	Gruczolakorak	72 (87,8)	103 (90,4)	-0,03 (-0,11; 0,06)	NIE
	Inny	10 (12,2)	8 (7,0)	0,05 (-0,03; 0,14)	NIE
Stadium choroby	IIIB	11 (13,4)	15 (13,2)	0,002 (-0,09; 0,10)	NIE
	IV	71 (86,6)	88 (77,2)	0,09 (-0,01; 0,20)	NIE
Palenie tytoniu	Chorzy palący	23 (28,0)	39 (34,2)	-0,06 (-0,19; 0,07)	NIE
	Chorzy niepalący	59 (72,0)	75 (65,8)	0,06 (-0,07; 0,19)	NIE
		OPTIMAL KAR+GEM N=72	NEJ002 KAR+PAK N=114		
		mediana (SD)	mediana (SD)		
Wiek		59 (10,5)	62,6 (8,9)	-3,60 (-6,52; -0,68)	TAK
		n (%)	n (%)		
Mężczyźni		29 (40,3)	41 (36,0)	0,04 (-0,10; 0,19)	NIE
Typ mutacji EGFR	Delecja eksonu 19.	39 (54,2)	59 (51,8)	0,02 (-0,12; 0,17)	NIE
	Mutacja L858R	33 (45,8)	48 (42,1)	0,04 (-0,11; 0,18)	NIE
Stan sprawności wg ECOG	0-1	69 (95,8)	112 (98,2)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
	2	3 (4,2)	2 (1,8)	0,02 (-0,03; 0,08)	NIE
Typ histologiczny nowotworu	Gruczolakorak	62 (86,1)	110 (96,5)	-0,10 (-0,19; -0,02)	TAK
	Inny	10 (13,9)	2 (1,8)	0,12 (0,04; 0,20)	TAK
Stadium choroby	IIIB	5 (6,9)	21 (18,4)	-0,11 (-0,21; -0,02)	TAK
	IV	67 (93,1)	84 (73,3)	0,19 (0,09; 0,29)	TAK
Palenie tytoniu	Chorzy palący	22 (30,5)	48 (42,1)	-0,12 (-0,26; 0,02)	NIE
	Chorzy niepalący	50 (69,4)	66 (57,9)	0,12 (-0,02; 0,26)	NIE

Źródło: opracowanie własne

W celu weryfikacji, czy w analizowanych badaniach nie występują różnice w efektach zdrowotnych uzyskiwanych dla wspólnej referencji, wykonano porównanie wyników dla grup kontrolnych. Brak znaczących różnic świadczy o fakcie, że grupy kontrolne z badań *OPTIMAL* i *NEJ002* mogą być traktowane jako wspólna referencja i wykonanie porównania pośredniego jest postępowaniem prawidłowym. W przypadku punktów końcowych, dla których różnica pomiędzy grupami kontrolnymi obu badań jest istotna statystycznie, wykonano porównania pośrednie, ale wnioskowanie na ich podstawie może być obarczone niepewnością.

Szczegółowe wyniki tej oceny zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 14.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby w grupach kontrolnych badań *OPTIMAL* i *NEJ002*

Punkt końcowy	OPTIMAL (CHEM) mediana okresu obserwacji – 15,6 m-cy/19,8 m-cy		NEJ002 (CHEM) mediana okresu obserwacji – 17 m-cy/23,5 m-cy		Różnica median [m-ce]	IS
	Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]	N		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby						
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	4,6	72	5,4	114	0,8	b/d

Źródło: opracowanie własne

Tabela 15.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w grupach kontrolnych badań *OPTIMAL* i *NEJ002*

Punkt końcowy	OPTIMAL (CHEM) mediana okresu obserwacji – 15,6 m-cy		NEJ002 (CHEM) mediana okresu obserwacji – 17 m-cy		OR (95% CI)	RD (95%CI)	IS
	n	N	n	N			
Odpowiedź na leczenie							
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	26 (36,1)	72	35 (30,7)	114	1,28 (0,68; 2,38)	0,05 (-0,09; 0,19)	NIE
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0 (0,0)	72	0 (0,0)	114	OR nie możliwy do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	26 (36,1)	72	35 (30,7)	114	1,28 (0,68; 2,38)	0,05 (-0,09; 0,19)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela **16.**
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych badań OPTIMAL i NEJ002

Punkt końcowy	OPTIMAL (CHEM) mediana okresu obserwacji – 15,6 m-cy		NEJ002 (CHEM) mediana okresu obserwacji – 17 m-cy		OR (95% CI)	RD (95%CI)	IS
	n	N	n	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Zdarzenia niepożądane ogółem	69 (95,8)	72	110 (97,3)	113	0,63 (0,12; 3,20)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
Zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia	47 (65,3)	72	81 (71,7)	113	0,74 (0,39; 1,40)	-0,06 (-0,20; 0,07)	NIE
Infekcje							
Infekcje ogółem	7 (9,7)	72	6 (5,3)	113	1,92 (0,62; 5,96)	0,04 (-0,04; 0,12)	NIE
Infekcje w 3. i 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	72	4 (3,5)	113	0,19 (0,02; 1,44)	-0,04 (-0,08; 0,01)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Neutropenia ogółem	50 (69,4)	72	87 (77,0)	113	0,68 (0,35; 1,32)	-0,08 (-0,21; 0,06)	NIE
Neutropenia w 3. i 4. stopniu nasilenia	30 (41,7)	72	74 (65,5)	113	0,38 (0,20; 0,69)	-0,24 (-0,38; -0,09)	TAK
Trombocytopenia ogółem	46 (63,9)	72	32 (28,3)	113	4,48 (2,38; 8,42)	0,36 (0,22; 0,49)	TAK
Trombocytopenia w 3. i 4. stopniu nasilenia	29 (40,3)	72	4 (3,5)	113	18,38 (6,10; 55,40)	0,37 (0,25; 0,49)	TAK
Niedokrwistość ogółem	52 (72,2)	72	73 (64,6)	113	1,42 (0,75; 2,71)	0,08 (-0,06; 0,21)	NIE
Niedokrwistość w 3. i 4. stopniu nasilenia	9 (12,5)	72	6 (5,3)	113	2,55 (0,87; 7,49)	0,07 (-0,01; 0,16)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit							
Biegunka ogółem	4 (5,6)	72	7 (6,2)	113	0,89 (0,25; 3,16)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE
Biegunka w 3. i 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	72	0 (0,0)	113	OR niemożliwy do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
Zapalenie jamy ustnej ogółem	1 (1,4)	72	4 (3,5)	113	0,38 (0,04; 3,50)	-0,02 (-0,07; 0,02)	NIE
Zapalenie jamy ustnej w 3. i 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	72	0 (0,0)	113	OR niemożliwy do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Punkt końcowy	OPTIMAL (CHEM) mediana okresu obserwacji – 15,6 m-cy		NEJ002 (CHEM) mediana okresu obserwacji – 17 m-cy		OR (95% CI)	RD (95%CI)	IS
	n	N	n	N			
Wymioty ogółem	33 (45,8)	72	18 (16,0)	113	4,47 (2,25; 8,86)	0,30 (0,17; 0,43)	TAK
Wymioty w 3. i 4. stopniu nasilenia	1 (1,4)	72	1 (0,9)	113	1,58 (0,10; 25,62)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
Zaparcia ogółem	11 (15,3)	72	24 (21,2)	113	0,67 (0,31; 1,47)	-0,06 (-0,17; 0,05)	NIE
Zaparcia w 3. i 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	72	1 (0,9)	113	0,19 (0,004; 10,83)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Wysypka ogółem	14 (19,4)	72	25 (22,1)	113	0,85 (0,41; 1,77)	-0,03 (-0,15; 0,09)	NIE
Wysypka w 3. i 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	72	3 (2,7)	113	0,19 (0,02; 1,97)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Zmęczenie ogółem	17 (23,6)	72	31 (27,4)	113	0,82 (0,41; 1,62)	-0,04 (-0,17; 0,09)	NIE
Zmęczenie w 3. i 4. stopniu nasilenia	1 (1,4)	72	1 (0,9)	113	1,58 (0,10; 25,62)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8. Ocena skuteczności erlotynibu

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD. Dla żadnego z punktów końcowych parametr RD nie był istotny statystycznie, dlatego nie obliczano NNT/NNH.

Podawano także parametr HR, jeżeli był on analizowany w badaniu. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. obiektywna odpowiedź na leczenie), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1, wynik wskazuje na różnicę na korzyść interwencji badanej. Jednakże w przypadku gdy przedział ufności zawiera 1, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Przykładowo, dla punktu końcowego wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie parametr OR wyniósł 1,36 (95% CI: 0,53; 3,50), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ERL jest 1,36 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na

podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest jednak istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,04 (95% CI: -0,14; 0,22), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 4% większe w grupie leczonej ERL niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei w przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jego wartość wyniosła 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91) i oznacza, że podanie chorym ERL istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 47% w porównaniu z zastosowaniem GEF.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów HR, OR, RD zamieszczono w rozdziale 7.7.

8.1. Ocena skuteczności erlotynibu względem chemioterapii w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR oraz z podtypem NDRP innym niż gruczolakorak

W ramach oceny skuteczności erlotynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją genu EGFR oraz z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu odnaleziono 2 badania (badania *OPTIMAL* i *EURTAC*), w których porównano erlotynib względem 2-lekowego podstawowego schematu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, dla chorych z podtypem histologicznym innym niż gruczolakorak (w tym w badaniu *OPTIMAL*: 40% płaskonabłonkowy, 10% oskrzelikowo-pęcherzykowy, 50% rak „o innej histologii”; w badaniu *EURTAC*: 15,4% oskrzelikowo-pęcherzykowy, 30,8% wielkokomórkowy, 7,7% płaskonabłonkowy, 7,7% pleomorficzny, 7,7% gruczolowo-płaskonabłonkowy oraz 30,8% niezróżnicowany). Wyniki te nie odpowiadają dokładnie populacji docelowej, jednak są najlepszymi dostępnymi dowodami. Należy bowiem uznać, że część chorych na NDRP „o innej histologii” lub niezróżnicowanego można zaklasyfikować jako NOS [7]. Zatem wyniki dla takiej populacji mogą odzwierciedlać w pewnym stopniu skuteczność erlotynibu we wnioskowanej populacji.

Jednocześnie nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym przedstawiony byłby analogiczny wynik dla porównania gefitynibu z chemioterapią, które można byłoby wykorzystać do wykonania porównania pośredniego. W tej sytuacji zdecydowano o zaprezentowaniu wyników z badań *OPTIMAL* i *EURTAC*, pomimo porównania z technologią inną niż komparator.

8.1.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Na podstawie badania *OPTIMAL* przeprowadzanego na populacji azjatyckiej odnotowano, że erlotynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby względem standardowego schematu chemioterapii opartej na platynach podczas około 19,8-miesięcznego okresu obserwacji. Natomiast na podstawie badania *EURTAC* przeprowadzanego na populacji chorych rasy kaukaskiej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy grupami.

Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki te dotyczą bardzo małych grup chorych, zwłaszcza w badaniu *EURTAC*, w którym dodatkowo wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup, zatem brak istotności statystycznej w tym badaniu może wynikać z opisanych wyżej powodów. Warto także zwrócić uwagę, że sama wartość parametru HR jest niska (co świadczy o wysokiej skuteczności względem grupy kontrolnej), jednak przedział ufności jest na tyle szeroki, że cały wynik nie jest statystycznie istotny.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań *OPTIMAL* (publikacja Chen 2013) i *EURTAC* (publikacja Rosell 2012)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [m-ce]	ERL		CHEM		HR (95% CI)	IS
		Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]	N		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby							
<i>OPTIMAL</i> (Chen 2013)	19,8 m-cy*	b/d	10	b/d	10	0,22 (0,07; 0,74)	TAK
<i>EURTAC</i> (Rosell 2012)	ERL 18,9 m-cy* CHEM 14,4 m-cy*	b/d	4	b/d	9	0,27 (0,05; 1,44)	NIE

*okres obserwacji dotyczy wszystkich chorych z badania, niezależnie od podtypu histologicznego (nie podano okresu obserwacji dla podgrupy chorych z podtypem histologicznym innym niż gruczolakorak)
Źródło: opracowanie własne

8.2. Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – porównanie pośrednie

Jak opisano wcześniej, z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, zdecydowano o zaprezentowaniu takiego porównania dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie.

Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego badań *OPTIMAL* (publikacje *Zhou 2011* oraz *Chen 2013*) i badanie *NEJ002* (publikacje *Maemondo 2010* oraz *Inoue 2013*) dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- ⊗ całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- ⊗ częściowa odpowiedź na leczenie (PR).

8.2.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia wolny od progresji choroby był oceniany w badaniach *OPTIMAL* (publikacje *Zhou 2011* i *Chen 2013*) i badanie *NEJ002* (publikacje *Maemondo 2010* i *Inoue 2013*). Na podstawie analizy danych w nich zawartych wykazano, że erlotynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby względem gefitynibu w czasie około 16 miesięcy (w przypadku porównania z wykorzystaniem danych z publikacji *Zhou 2011* i *Maemondo 2010*), około 18 miesięcy (z wykorzystaniem publikacji *Chen 2013* i *Maemondo 2010*) oraz około 22 miesięcy (z wykorzystaniem publikacji *Chen 2013* i *Inoue 2013*). Okresy obserwacji w publikacjach *Maemondo 2010* i *Inoue 2013* (badanie *NEJ002*) są w podobnym stopniu zbliżone do okresu obserwacji w publikacji *Chen 2013* (badanie *OPTIMAL*). Dlatego też dane z publikacji *Chen 2013* zestawiono w porównaniu pośrednim z danymi z obu tych publikacji. W ten sposób wykazano, że niezależnie od tego, dane z których okresów obserwacji zostaną uwzględnione, istnieje przewaga w skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w aspekcie PFS. W poniższej tabeli zestawiono wyniki tych porównań.

Tabela **18.**
Porównanie pośrednie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań OPTIMAL (publikacje Zhou 2011 i Chen 2013) i NEJ002 (publikacje Maemondo 2010 i Inoue 2013)

OPTIMAL					NEJ002					Wynik porównania pośredniego	
ERL		CHEM		HR (95% CI)	GEF		CHEM		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]	N		Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]	N			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby											
15,6 miesięcy (publikacja Zhou 2011)					17 miesięcy (publikacja Maemondo 2010)					ok. 16 miesięcy	
13,1	82	4,6	72	0,16 (0,10; 0,26)	10,8	114	5,4	114	0,30 (0,22; 0,41)	0,53 (0,30; 0,94)	TAK
19,8 miesięcy (publikacja Chen 2013)					17 miesięcy (publikacja Maemondo 2010)					ok. 18 miesięcy	
13,7	82	4,6	72	0,16 (0,11; 0,26)	10,8	114	5,4	114	0,30 (0,22; 0,41)	0,53 (0,31; 0,91)	TAK
19,8 miesięcy (publikacja Chen 2013)					23,5 miesiąca (publikacja Inoue 2013)					ok. 22 miesięcy	
13,7	82	4,6	72	0,16 (0,11; 0,26)	10,8	114	5,4	114	0,32 (0,24; 0,44)	0,50 (0,30; 0,85)	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań OPTIMAL i NEJ002

8.2.2. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie porównania pośredniego wyników z badań *OPTIMAL* oraz *NEJ002* przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie w czasie około 16 miesięcy. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy erlotynibem i gefitynibem w odniesieniu do częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela **19.**
Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie na podstawie badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*)

OPTIMAL (publikacja Zhou 2011)					NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)					Wynik porównania pośredniego	
ERL		CHEM		OR, RD (95% CI)	GEF		CHEM		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
15,6 miesięcy					17 miesięcy					ok. 16 miesięcy	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)											
68 (82,9)	82	26 (36,1)	72	OR=8,59 (4,06; 18,19)	84 (73,7)	114	35 (30,7)	114	OR=6,32 (3,55; 11,25)	OR=1,36 (0,53; 3,50)	NIE
				RD=0,47 (0,33; 0,61)					RD=0,43 (0,31; 0,55)	RD=0,04 (-0,14; 0,22)	
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)											
2 (2,4)	82	0 (0,0)	72	OR=6,62 (0,41; 107,47)	5 (4,4)	114	0 (0,0)	114	OR=7,66 (1,31; 44,91)	OR=0,86 (0,03; 23,38)	NIE
				RD=0,02 (-0,02; 0,07)					RD=0,04 (0,003; 0,08)	RD=-0,02 (-0,08; 0,04)	
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)											
66 (80,5)	82	26 (36,1)	72	OR=7,30 (3,53; 15,11)	79 (69,3)	114	35 (30,7)	114	OR=5,09 (2,90; 8,94)	OR=1,43 (0,57; 3,60)	NIE
				RD=0,44 (0,30; 0,58)					RD=0,39 (0,27; 0,51)	RD=0,05 (-0,13; 0,23)	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*)

8.3. Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – badanie obserwacyjne

Na podstawie badanie obserwacyjnego, retrospektywnego *Lim 2014* oceniono skuteczność praktyczną erlotynibu względem gefitynibu. Należy jednak zaznaczyć, że sami autorzy podkreślają, że liczebność grupy nowozdiagnozowanych chorych w tym badaniu była na tyle mała (20 chorych w grupie ERL, 43 chorych w grupie GEF), że możliwość wnioskowania na podstawie jej wyników jest ograniczona.

8.3.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie erlotynibu nie została osiągnięta, podczas gdy dla grupy gefitynibu wynosiła ona 24,5 (95% CI: 8,6; 40,4) miesięcy. Na podstawie takich danych nie można określić, czy istniała statystycznie istotna różnica pomiędzy tymi grupami.

Wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela **20.**
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *Lim 2014*

Badanie (publikacja)	ERL		GEF	
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N
Czas przeżycia całkowitego				
<i>Lim 2014</i>	nie osiągnięto	20	24,5 (8,6; 40,4)	43

Zródło: opracowanie własne

8.3.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą erlotynibu i grupą gefitynibu pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Niemniej można zauważyć, że mediana tego czasu była dłuższa w grupie erlotynibu. Istnieje pewne prawdopodobieństwo, że brak istotności statystycznej w tym przypadku jest spowodowany małą liczbą chorych oraz dysproporcją w liczebności poszczególnych grup.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela **21.**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania *Lim 2014*

Badanie (publikacja)	ERL		GEF		p-wartość	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby						
<i>Lim 2014</i>	14,5 (8,7; 20,4)	20	11,7 (6,7; 16,7)	43	0,507	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.3.3. Odpowiedź na leczenie

Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła w grupie erlotynibu u 90,0% chorych, natomiast w grupie gefitynibu u 76,6%. Różnica nie jest jednak statystycznie istotna, co może być także spowodowane małą i zróżnicowaną liczebnością grup.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela **22.**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania *Lim 2014*

Badanie (publikacja)	ERL		GEF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	p-wartość	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)								
<i>Lim 2014</i>	18 (90,0)	20	33 (76,6)	43	2,73 (0,54; 13,82)	0,13 (-0,05; 0,31)	0,431	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.4. Podsumowanie oceny skuteczności erlotynibu względem gefitynibu

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania erlotynibu względem gefitynibu oceniono według zaleceń GRADE [9].

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna w przypadku czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, a wysoka w przypadku odpowiedzi na leczenie. Natomiast jakość tych punktów końcowych uznano jako niską dla wyników badań *OPTIMAL* i *EURTAC* dotyczących chorych na NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak (obniżono jakość za brak zaślepienia oraz za małą liczebność grup) oraz bardzo niską dla pozostałych danych. Ocena bardzo niska wynika z następujących przyczyn:

-
- ⊗ w przypadku wyników porównania pośredniego:
 - ⊗ brak zaślepienia obu badań randomizowanych;
 - ⊗ metodyka samego porównania pośredniego;
 - ⊗ brak dokładnej zgodności schematu stanowiącego wspólną referencję;
 - ⊗ ryzyko wynikające z możliwej rozbieżności okresów obserwacji;
 - ⊗ w przypadku badania obserwacyjnego, retrospektywnego:
 - ⊗ metodyka samego badania obserwacyjnego;
 - ⊗ znaczna różnica w wielkości grupy badanej i kontrolnej dla podgrupy chorych nowozdiagnozowanych.

W niniejszej analizie przedstawiono jedyne dostępne dane dotyczące chorych z populacji zbliżonej do docelowej, tj. chorych z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak, z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Są to wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z badań *OPTIMAL* i *EURTAC*, oba dla porównania erlotynibu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny. Nie odnaleziono bowiem danych dotyczących skuteczności gefitynibu w takiej populacji. W przypadku pierwszego z tych badań wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść erlotynibu, w drugim zaś – brak statystycznie istotnych różnic. Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki te dotyczą bardzo małych grup chorych, zwłaszcza w badaniu *EURTAC*, w którym dodatkowo wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup, zatem brak istotności statystycznej w tym badaniu może wynikać z opisanych wyżej powodów.

Na podstawie badań *OPTIMAL* (publikacje *Zhou 2011* oraz *Chen 2013*) i *NEJ002* (publikacje *Maemondo 2010* oraz *Inoue 2013*) dokonano porównania pośredniego skuteczności erlotynibu względem gefitynibu na podstawie następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- ⊗ całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
- ⊗ częściowa odpowiedź na leczenie (PR).

Wyniki te dotyczyły chorych niezależnie od podtypu histologicznego, jednak postanowiono o ich przedstawieniu i próbie wnioskowania na ich podstawie (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).

W przypadku PFS wykazano przewagę erlotynibu. Natomiast w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie (obiektywnej, całkowitej oraz częściowej) nie stwierdzono przewagi żadnej z porównywanych interwencji. Należy jednak zauważyć, że w przypadku ORR i PR, odsetek odpowiedzi był wyraźnie wyższy w grupie erlotynibu niż w grupie gefitynibu.

Ponadto do analizy włączono badanie obserwacyjne *Lim 2014*, które posłużyło do oceny efektywności praktycznej. Nie odnotowano w nim statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą erlotynibu i grupą gefitynibu. Jak jednak podkreślają autorzy badania, mała liczebność podgrupy chorych nowozdiagnozowanych uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na podstawie tych wyników.

Szczegółowe zestawienie wyników porównania pośredniego skuteczności erlotynibu względem gefitynibu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela **23.**
Podsumowanie skuteczności dla porównania erlotynibu względem gefitynibu na podstawie badań EURTAC, OPTIMAL i NEJ002 (porównanie pośrednie) oraz Lim 2014

Punkt końcowy	Badanie	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga CHEM/GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR (95% CI)	NNT (95% CI)	HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD/HR (95% CI)		
ERL vs. CHEM								
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	OPTIMAL	0,22 (0,07; 0,74)	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
	EURTAC	n/d	n/d	n/d	n/d	0,27 (0,05; 1,44)	Niska	Krytyczna
ERL vs. GEF								
Czas przeżycia całkowitego (OS)	Lim 2014	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	Bardzo niska	Krytyczna
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	OPTIMAL i NEJ002	0,53 (0,30; 0,94) (ok. 16 m-cy) / 0,53 (0,31; 0,91) (ok. 18 m-cy) / 0,50 (0,30; 0,85) (ok. 22 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Bardzo niska	Wysoka
	Lim 2014	n/d	n/d	n/d	n/d	p-wartość=0,507	Bardzo niska	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga CHEM/GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR (95% CI)	NNT (95% CI)	HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD/HR (95% CI)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,36 (0,53; 3,50) RD=0,04 (-0,14; 0,22)	Bardzo niska	Wysoka
	Lim 2014	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,73 (0,54; 13,82) RD=0,13 (-0,05; 0,31)	Bardzo niska	Wysoka
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,86 (0,03; 23,38) RD=-0,02 (-0,08; 0,04)	Bardzo niska	Wysoka
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,43 (0,57; 3,60) RD=0,05 (-0,13; 0,23)	Bardzo niska	Wysoka

Źródło: opracowanie własne

9. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu

Według Cochrane Handbook [11] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)).

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT i NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku gdy wartość parametru OR wynosi poniżej 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na przewagę interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania trombocytopenii ogółem w czasie około 16 miesięcy parametr OR wyniósł 0,11 (95% CI: 0,03; 0,38), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej erlotynibem stanowi 11% tej szansy w grupie leczonej gefitynibem. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,39 (95% CI: -0,54; -0,24), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 39% niższe w grupie leczonej ERL niż w grupie leczonej GEF. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 5), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu erlotynibem zamiast gefitynibem, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku trombocytopenii w czasie około 16 miesięcy. Parametr NNT należy obliczać wyłącznie dla znanego i jasno określonego okresu obserwacji. Należy wyraźnie podkreślić, że okres około 16 miesięcy jest wypadkową okresów obserwacji badań *OPTIMAL* i *NEJ002*. Choć okresy te są zbliżone (odpowiednio 15,6 i 17 miesięcy)

istnieje pewne ryzyko, że ich rozbieżność wpływa na wyniki porównania pośredniego. Zatem wyniki te należy traktować z ostrożnością.

W przypadku gdy wartość OR wynosi więcej niż 1, a przedział ufności nie zawiera 1 wskazuje to na istotną statystycznie różnicę (częstsze występowanie zdarzeń w grupie badanej).

Przykładowo, dla punktu końcowego neutropenia w 3 i 4 stopniu nasilenia w czasie około 16 miesięcy obserwacji wartość parametru OR wyniosła 14,00 (95% CI: 1,67; 117,52) co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej erlotynibem jest 14 razy większa w porównaniu do grupy kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wyniosła 0,23 (95% CI: 0,08; 0,38), co oznacza że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% większe w grupie ERL w porównaniu do grupy GEF. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 4 (95% CI: 2; 11). Oznacza to, że poddanie 4 chorych terapii erlotynibem zamiast gefitynibem, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku neutropenii w 3 i 4 stopniu nasilenia w czasie około 16 miesięcy.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT, NNH zamieszczono w rozdziale 7.7.

Ponieważ nie odnaleziono żadnych badań, w których podane byłyby wyniki dotyczące bezpieczeństwa erlotynib u chorych z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu oraz z potwierdzoną mutacją EGFR, przyjęto założenie, że podtyp histologiczny nie wpływa znacząco na profil bezpieczeństwa stosowanego leku. Przeprowadzono zatem analizę bezpieczeństwa erlotynib w porównaniu z gefitynibem w populacji nowozdiagnozowanych chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego.

9.1. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – porównanie pośrednie

Oceny bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu dokonano porównując pośrednio wyniki badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*) poprzez wspólną referencję, za którą uznano dwulekowy schemat chemioterapii oparty na karboplatynie. Podane w wyżej wymienionych publikacjach dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia;
- ⊗ częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

9.1.1. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane raportowano u ponad 90% chorych stosujących zarówno erlotynib jak i gefitynib. Na podstawie wyników badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy erlotynibem i gefitynibem w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela **24.**
Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*)

OPTIMAL (publikacja Zhou 2011)				NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)						Wynik porównania pośredniego	
ERL		CHEM		OR, RD (95% CI)	GEF		CHEM		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
15,6 miesięcy				17 miesięcy						ok. 16 miesięcy	
Zdarzenia niepożądane ogółem											
77 (92,8)	83	69 (95,8)	72	OR=0,56 (0,13; 2,32)	108 (94,7)	114	110 (97,3)	113	OR=0,49 (0,12; 2,01)	OR=1,14 (0,15; 8,58)	NIE
				RD=-0,03 (-0,10; 0,04)					RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	RD=0,00 (-0,09; 0,09)	
Zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu											
14 (16,9)	83	47 (65,3)	72	OR=0,11 (0,05; 0,23)	47 (41,2)	114	81 (71,7)	113	OR=0,28 (0,16; 0,48)	OR=0,39 (0,15; 1,01)	NIE
				RD=-0,48 (-0,62; -0,35)					RD=-0,30 (-0,43; -0,18)	RD=-0,18 (-0,36; 0,004)	

Zródło: opracowanie własne

9.1.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W odniesieniu do częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych (infekcje ogółem oraz infekcji w 3. i 4. stopniu nasilenia) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy erlotynibem i gefitynibem.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela **25.**
Porównanie pośrednie częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*)

<i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>)				<i>NEJ002</i> (publikacja <i>Maemondo 2010</i>)						Wynik porównania pośredniego	
ERL		CHEM		OR, RD (95% CI)	GEF		CHEM		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
15,6 miesięcy				17 miesięcy						ok. 16 miesięcy	
Infekcje ogółem											
14 (16,9)	83	7 (9,7)	72	OR=1,88 (0,72; 4,96) RD=0,07 (-0,03; 0,18)	3 (2,6)	114	6 (5,3)	113	OR=0,48 (0,12; 1,98) RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	OR=3,92 (0,71; 21,48) RD=0,10 (-0,02; 0,22)	NIE
Infekcje w 3. i 4. stopniu nasilenia											
1 (1,2)	83	0 (0,0)	72	OR=6,47 (0,13; 329,41) RD=0,01 (-0,02; 0,05)	2 (1,8)	114	4 (3,5)	113	OR=0,49 (0,09; 2,71) RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	OR=13,20 (0,18; 946,83) RD=0,03 (-0,02; 0,08)	NIE

Zródło: opracowanie własne

9.1.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Spośród zaburzeń krwi i układu chłonnego w ocenianych badaniach raportowano przypadki neutropenii (ogółem oraz w stopniu 3. i 4.), trombocytopenii (ogółem oraz w stopniu 3. i 4.) oraz niedokrwistości (ogółem, w stopniu 3. i 4.)

W grupie chorych stosujących erlotynib raportowano istotnie niższą częstość występowania trombocytopenii ogółem oraz 3. i 4. stopniu nasilenia oraz niedokrwistości ogółem w czasie około 16 miesięcy w porównaniu do grupy chorych przyjmujących gefitynib. Z kolei w odniesieniu do częstości występowania neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia w grupie chorych stosujących erlotynib odnotowano istotnie częstsze występowanie tego zdarzenia w porównaniu do grupy chorych leczonych gefitynibem. Wobec pozostałych raportowanych zaburzeń krwi i układu chłonnego nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku zaburzeń takich jak neutropenia 3. i 4. stopnia, trombocytopenia ogółem oraz 3. i 4. stopnia, zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami kontrolnymi badań *OPTIMAL* i *NEJ002*. Istotne statystycznie różnice w wyżej opisanych wynikach mogą więc wynikać z tego faktu. Należy to podkreślić tym bardziej, że w przypadku obu tych zaburzeń, w grupie erlotynibu nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia. Wyniki te należy zatem interpretować ze znaczną ostrożnością.

Zestawienie szczegółowych wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela **26.**
Porównanie pośrednie częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań OPTIMAL (publikacja Zhou 2011) i NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)

OPTIMAL (publikacja Zhou 2011)				NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)				Wynik porównania pośredniego				
ERL		CHEM		OR, RD (95% CI)	GEF		CHEM		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
15,6 miesięcy				17 miesięcy				ok. 16 miesięcy				
Neutropenia ogółem												
5 (6,0)	83	50 (69,4)	72	OR=0,03 (0,01; 0,08) RD=-0,63 (-0,75; -0,52)	7 (6,1)	114	87 (77,0)	113	OR=0,02 (0,01; 0,05) RD=-0,71 (-0,80; -0,62)	OR=1,50 (0,40; 5,59) RD=0,08 (-0,07; 0,23)	n/d	NIE
Neutropenia w 3. i 4. stopniu nasilenia												
0 (0,0)	83	30 (41,7)	72	OR=0,07 (0,03; 0,16) RD=-0,42 (-0,53; -0,30)	1 (0,9)	114	74 (65,5)	113	OR=0,005 (0,0006; 0,03) RD=-0,65 (-0,74; -0,56)	OR=14,00 (1,67; 117,52) RD=0,23 (0,08; 0,38)	NNH=4 (2; 12)	TAK
Trombocytopenia ogółem												
3 (3,6)	83	46 (63,9)	72	OR=0,02 (0,01; 0,07) RD=-0,60 (-0,72; -0,48)	8 (7,0)	114	32 (28,3)	113	OR=0,19 (0,08; 0,44) RD=-0,21 (-0,31; -0,12)	OR=0,11 (0,03; 0,38) RD=-0,39 (-0,54; -0,24)	NNT=3 (2; 5)	TAK
Trombocytopenia w 3. i 4. stopniu nasilenia												
0 (0,0)	83	29 (40,3)	72	OR=0,07 (0,03; 0,16) RD=-0,40 (-0,52; -0,29)	0 (0,0)	114	4 (3,5)	113	OR=0,13 (0,02; 0,94) RD=-0,04 (-0,07; 0,002)	OR=0,54 (0,07; 4,39) RD=-0,36 (-0,48; -0,24)	NNT=3 (3; 5)	TAK
Niedokrwistość ogółem												
4 (4,8)	83	52 (72,2)	72	OR=0,02 (0,01; 0,06) RD=-0,67 (-0,79; -0,56)	21 (18,4)	114	73 (64,6)	113	OR=0,12 (0,07; 0,23) RD=-0,46 (-0,58; -0,35)	OR=0,17 (0,06; 0,49) RD=-0,21 (-0,37; -0,05)	NNT=5 (3; 20)	TAK
Niedokrwistość w 3. i 4. stopniu nasilenia												
0 (0,0)	83	9 (12,5)	72	OR=0,10 (0,03; 0,40) RD=-0,13 (-0,20; -0,05)	0 (0,0)	114	6 (5,3)	113	OR=0,13 (0,03; 0,65) RD=-0,05 (-0,10; -0,01)	OR=0,77 (0,10; 5,74) RD=-0,08 (-0,17; 0,01)	n/d	NIE

9.1.4. Zaburzenia żołądka i jelit

Spośród zaburzeń żołądka i jelit w obu analizowanych badaniach raportowano częstość występowania biegunki, zapalenia jamy ustnej, wymiotów oraz zaparc (ogółem oraz w stopniu 3. i 4.).

W grupie chorych stosujących erlotynib istotnie rzadziej raportowano występowanie wymiotów ogółem w czasie około 16 miesięcy w porównaniu do chorych stosujących gefitynib. W odniesieniu do pozostałych raportowanych zaburzeń żołądka i jelit nie wykazano istotnych różnic między grupami.

Istotne jest jednak, że przy ocenie homogeniczności badań odnotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania wymiotów pomiędzy grupami kontrolnymi badań *OPTIMAL* i *NEJ002*. Z tego powodu wyżej opisany wynik może być obarczony błędem i należy go interpretować z ostrożnością.

Zestawienie szczegółowych wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela **27.**
Porównanie pośrednie częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*)

OPTIMAL (publikacja Zhou 2011)				NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)						Wynik porównania pośredniego		
ERL		CHEM		OR, RD (95% CI)	GEF		CHEM		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
15,6 miesięcy				17 miesięcy						ok. 16 miesięcy		
Biegunka ogółem												
21 (25,3)	83	4 (5,6)	72	OR=5,76 (1,87; 17,71) RD=0,20 (0,09; 0,30)	39 (34,2)	114	7 (6,2)	113	OR=7,87 (3,34; 18,56) RD=0,28 (0,18; 0,38)	OR=0,73 (0,18; 3,01) RD=-0,08 (-0,23; 0,07)	n/d	NIE
Biegunka w 3. i 4. stopniu nasilenia												
1 (1,2)	83	0 (0,0)	72	OR=6,47 (0,13; 329,41) RD=0,01 (-0,02; 0,05)	1 (0,9)	114	0 (0,0)	113	OR=7,32 (0,15; 369,15) RD=0,01 (-0,02; 0,03)	OR=0,88 (0,003; 223,23) RD=0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zapalenie jamy ustnej ogółem												
11 (13,3)	83	1 (1,4)	72	OR=10,85 (1,36; 86,24) RD=0,12 (0,04; 0,20)	11 (9,7)	114	4 (3,5)	113	OR=2,91 (0,90; 9,43) RD=0,06 (-0,003; 0,13)	OR=3,73 (0,34; 40,46) RD=0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
Zapalenie jamy ustnej w 3. i 4. stopniu nasilenia												
1 (1,2)	83	0 (0,0)	72	OR=6,47 (0,13; 329,41) RD=0,01 (-0,02; 0,05)	0 (0,0)	114	0 (0,0)	113	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,02; 0,02)	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Wymioty ogółem												
1 (1,2)	83	33 (45,8)	72	OR=0,01 (0,002; 0,11) RD=-0,45 (-0,56; -0,33)	7 (6,1)	114	18 (16,0)	113	OR=0,35 (0,14; 0,86) RD=-0,10 (-0,18; -0,02)	OR=0,03 (0,003; 0,26) RD=-0,35 (-0,49; -0,21)	3 (2; 5)	TAK

OPTIMAL (publikacja Zhou 2011)				NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)					Wynik porównania pośredniego			
ERL		CHEM		OR, RD (95% CI)	GEF		CHEM		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Wymioty w 3. i 4. stopniu nasilenia												
0 (0,0)	83	1 (1,4)	72	OR=0,12 (0,002; 5,91) RD=-0,01 (-0,05; 0,02)	1 (0,9)	114	1 (0,9)	113	OR=0,99 (0,06; 16,04) RD=-0,0001 (-0,02; 0,02)	OR=0,12 (0,001; 15,89) RD=-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Zaparcia ogółem												
0 (0,0)	83	11 (15,3)	72	OR=0,10 (0,03; 0,34) RD=-0,15 (-0,24; -0,07)	8 (7,0)	114	24 (21,2)	113	OR=0,28 (0,12; 0,65) RD=-0,14 (-0,23; -0,05)	OR=0,36; (0,08; 1,57) RD=-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE
Zaparcia w 3. i 4. stopniu nasilenia												
0 (0,0)	83	0 (0,0)	72	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,03; 0,03)	0 (0,0)	114	1 (0,9)	113	OR=0,13 (0,003; 6,76) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

9.1.5. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W odniesieniu do częstości występowania raportowanych zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (wysypka ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela

28.

Porównanie pośrednie częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*)

OPTIMAL (publikacja Zhou 2011)					NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)					Wynik porównania pośredniego	
ERL		CHEM		OR, RD (95% CI)	GEF		CHEM		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
15,6 miesięcy					17 miesięcy					ok. 16 miesięcy	
Wysypka ogółem											
61 (73,5)	83	14 (19,4)	72	OR=11,49 (5,37; 24,57) RD=0,54 (0,41; 0,67)	81 (71,1)	114	25 (22,1)	113	OR=8,64 (4,74; 15,67) RD=0,49 (0,38; 0,60)	OR=1,33 (0,51; 3,50) RD=0,05 (-0,12; 0,22)	NIE
Wysypka w 3. i 4. stopniu nasilenia											
2 (2,4)	83	0 (0,0)	72	OR=6,55 (0,40; 106,44) RD=0,02 (-0,02; 0,07)	6 (5,3)	114	3 (2,7)	113	OR=2,04 (0,50; 8,35) RD=0,03 (-0,02; 0,08)	OR=3,21 (0,14; 73,20) RD=-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE

Źródło: opracowanie własne

9.1.6. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W odniesieniu do częstości występowania raportowanych zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (zmęczenie ogółem oraz w 3. i 4 .stopniu nasilenia) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela **29.**
Porównanie pośrednie częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań OPTIMAL (publikacja Zhou 2011) i NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)

OPTIMAL (publikacja Zhou 2011)				NEJ002 (publikacja Maemondo 2010)					Wynik porównania pośredniego		
ERL		CHEM		OR, RD (95% CI)	GEF		CHEM		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
15,6 miesięcy				17 miesięcy					ok. 16 miesięcy		
Zmęczenie ogółem											
4 (4,8)	83	17 (23,6)	72	OR=0,16 (0,05; 0,51) RD=-0,19 (-0,30; -0,08)	12 (10,5)	114	31 (27,4)	113	OR=0,31 (0,15; 0,64) RD=-0,17 (-0,27; -0,07)	OR=0,52 (0,13; 2,03) RD=-0,02 (-0,17; 0,13)	NIE
Zmęczenie w 3. i 4. stopniu nasilenia											
0 (0,0)	83	1 (1,4)	72	OR=0,12 (0,002; 5,91) RD=-0,01 (-0,05; 0,02)	3 (2,6)	114	1 (0,9)	113	OR=3,03 (0,31; 29,55) RD=0,02 (-0,02; 0,05)	OR=0,04 (0,0004; 3,94) RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE

Zródło: opracowanie własne

9.2. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – badanie obserwacyjne

W badaniu obserwacyjnym *Lim 2014* nie podano szczegółowych danych odnośnie podgrupy chorych nowozdiagnozowanych. Podano jednak, że wśród wszystkich chorych nie odnotowano żadnego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc ani zgonu z powodu toksyczności leczenia.

Wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Lim 2014*

Badanie (publikacja)	ERL		GEF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Śródmiąższowa choroba płuc							
<i>Lim 2014</i>	0 (0,0)	20	0 (0,0)	43	Nieвозмоżliwy do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
Zgony z powodu toksyczności leczenia							
<i>Lim 2014</i>	0 (0,0)	20	0 (0,0)	43	Nieвозмоżliwy do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE

Źródło: opracowanie własne

9.3. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach *OPTIMAL* (*Zhou 2011*) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010*) włączonych do porównania pośredniego stosowania erlotynibu względem gefitynibu oceniono według zaleceń GRADE [9].

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowaną w badaniach częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (wszystkich stopni) oraz w stopniu 3. i 4.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, natomiast ich jakość uznano za bardzo niską. Wynika to między innymi z następujących przyczyn:

- ⊗ w przypadku wyników porównania pośredniego:
 - ⊗ brak zaślepienia obu badań randomizowanych;
 - ⊗ metodyka samego porównania pośredniego;
 - ⊗ brak dokładnej zgodności schematu stanowiącego wspólną referencję;
 - ⊗ ryzyko wynikające z możliwej rozbieżności okresów obserwacji;
- ⊗ w przypadku badania obserwacyjnego, retrospektywnego:
 - ⊗ metodyka samego badania obserwacyjnego;
 - ⊗ znaczna różnica w wielkości grupy badanej i kontrolnej dla podgrupy chorych nowozdiagnozowanych.

Spośród wszystkich przeprowadzonych porównań pośrednich przewagę erlotynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania trombocytopenii ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia, niedokrwistości ogółem oraz wymiotów ogółem. Przewagę gefitynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) wykazano jedynie w odniesieniu do częstości występowania neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych, z wyjątkiem niedokrwistości ogółem, zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami kontrolnymi badań OPTIMAL i NEJ002. Jest to ważne tym bardziej, że w przypadku trombocytopenii i neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia w grupie erlotynibu nie odnotowano wystąpienia żadnego z tych zdarzeń. Wyniki te należy zatem interpretować ze znaczną ostrożnością gdyż mogą one być obarczone błędem.

W przypadku porównania wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Z badania obserwacyjnego wynika zaś, że u żadnego chorego z obu grup nie wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc ani zgon z powodu toksyczności leczenia.

Szczegółowe zestawienie wyników porównania bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela **31.**
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania erlotynibu względem gefitynibu na podstawie badań *OPTIMAL* i *NEJ002* (porównanie pośrednie) oraz *Lim 2014*

Punkt końcowy	Badanie	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,14 (0,15; 8,58) RD=0,06 (-0,24; 0,36)	Bardzo niska	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia	<i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,39 (0,15; 1,01) RD=-0,18 (-0,36; 0,004)	Bardzo niska	Krytyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Infekcje ogółem	<i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,92 (0,71; 21,48) RD=0,10 (-0,02; 0,22)	Bardzo niska	Krytyczna
Infekcje w 3 i 4 stopniu nasilenia	<i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=13,20 (0,18; 946,83) RD=2,63 (-28,83; 34,09)	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Trombocytopenia ogółem	<i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	OR=0,11 (0,03; 0,38) RD=-0,39 (-0,54; -0,24)	NNT=3 (2; 5)	n/d	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Trombocytopenia w 3. i 4. stopniu nasilenia	<i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	OR=0,54 (0,07; 4,39) RD=-0,36 (-0,48; -0,24)	NNT=3 (3; 5)	n/d	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Niedokrwistość ogółem	OPTIMAL i NEJ002	OR=0,17 (0,06; 0,49) RD=-0,21 (-0,37; -0,05)	NNT=5 (3; 22)	n/d	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Neutropenia w 3. i 4. stopniu nasilenia	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	OR=14,00 (1,67; 117,52) RD=0,23 (0,08; 0,38)	NNH=4 (2; 11)	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Neutropenia ogółem	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,50 (0,40; 5,59) RD=0,08 (-0,07; 0,23)	Bardzo niska	Krytyczna
Niedokrwistość w 3. i 4. stopniu nasilenia	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,77 (0,10; 5,74) RD=-0,08 (-0,17; 0,01)	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit								
Wymioty ogółem	OPTIMAL i NEJ002	OR=0,03 (0,003; 0,26) RD=-0,35 (-0,49; -0,21)	NNT=3 (2; 5)	n/d	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Biegunka ogółem	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,73 (0,18; 3,01) RD=-0,08 (-0,23; 0,07)	Bardzo niska	Krytyczna
Biegunka w 3. i 4. stopniu nasilenia	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,88 (0,003; 223,23) RD=0,00 (-0,04; 0,04)	Bardzo niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zapalenie jamy ustnej ogółem	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,73 (0,34; 40,46) RD=0,06 (-0,04; 0,16)	Bardzo niska	Krytyczna
Zapalenie jamy ustnej w 3. i 4. stopniu nasilenia	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,01 (-0,03; 0,05)	Bardzo niska	Krytyczna
Wymioty w 3. i 4. stopniu nasilenia	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,12 (0,001; 15,89) RD=-0,01 (-0,05; 0,03)	Bardzo niska	Krytyczna
Zaparcia ogółem	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,36; (0,08; 1,57) RD=-0,01 (-0,13; 0,11)	Bardzo niska	Krytyczna
Zaparcia w 3. i 4. stopniu nasilenia	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR niemożliwe do obliczenia RD=0,01 (-0,03; 0,05)	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Wysypka ogółem	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,33 (0,51; 3,50) RD=0,05 (-0,12; 0,22)	Bardzo niska	Krytyczna
Wysypka w 3. i 4. stopniu nasilenia	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,21 (0,14; 73,20) RD=-0,01 (-0,08; 0,06)	Bardzo niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Zmęczenie ogółem	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,52 (0,13; 2,03) RD=-0,02 (-0,17; 0,13)	Bardzo niska	Krytyczna
Zmęczenie w 3. i 4. stopniu nasilenia	OPTIMAL i NEJ002	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,004 (0,00004; 0,39) RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	Bardzo niska	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego								
Śródmiąższowa choroba płuc	Lim 2014	n/d	n/d	n/d	n/d	OR niemożliwy do obliczenia RD=0,00 (-0,07; 0,07)	Bardzo niska	Krytyczna
Zgony z powodu toksyczności								
Zgony z powodu toksyczności	Lim 2014	n/d	n/d	n/d	n/d	OR niemożliwy do obliczenia RD=0,00 (-0,07; 0,07)	Bardzo niska	Krytyczna

Zródło: opracowanie własne

9.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkową analizę bezpieczeństwa erlotynibu przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Tarceva®* oraz na podstawie 3 innych dokumentów, wydanych przez EMA, FDA i URPLW MiPB.

9.4.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Tarceva®* [3] zamieszczono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przedstawione poniżej. Należy podkreślić, że informacje w nich zawarte pochodzą z badań klinicznych dla wszystkich wskazań leku. W związku z tym mogą one nie być adekwatne dla populacji docelowej w niniejszej analizie.

9.4.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Ocena statusu mutacji EGFR

W ocenie statusu mutacji EGFR u chorego istotne jest zastosowanie poprawnie zwalidowanej i wiarygodnej metody, aby uniknąć fałszywie ujemnego lub fałszywie dodatniego wyniku [3].

Stosowanie u palaczy tytoniu

Osobom palącym tytoniu należy doradzić, aby zaprzestały palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w osoczu zdrowych osób palących może być znacznie mniejsze niż u osób niepalących. Prawdopodobnie stopień zmniejszenia stężenia ma znaczenie kliniczne [3].

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*)

U chorych otrzymujących produkt Tarceva® z powodu NDRP, raka trzustki lub z powodu innych zaawansowanych nowotworów litych, donoszono o niezbyt częstych przypadkach śródmiąższowej choroby płuc lub stanach o podobnym obrazie chorobowym, w tym również przypadkach śmiertelnych. U chorych, u których podejrzewano przypadki podobne do ILD, zgłaszano następujące rozpoznania: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obliteracyjne zapalenie oskrzelików, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie pęcherzyków płucnych i nacieki w płucach. Początek objawów występował po kilku dniach do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Tarceva®. Często towarzyszyły im czynniki zakłócające lub współdziałające, takie jak jednocześnie lub

uprzednio stosowana chemioterapia, uprzednia radioterapia, występujące uprzednio zmiany mięszkowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc. Większą częstość występowaniaILD (około 5%, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym 1,5%) zaobserwowano wśród chorych populacji azjatyckiej. U chorych, u których nagle wystąpią nowe i (lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva® do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. W przypadku rozpoznaniaILD, produkt Tarceva® należy odstawić i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie [3].

Biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitów i zaburzenia czynności nerek

Biegunka (w tym bardzo rzadkie przypadki zakończone zgonem) występowała u około 50 % chorych przyjmujących produkt Tarceva®. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva® i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu. Rzadko donoszono o przypadkach hipokaliemii i niewydolności nerek (w tym z przypadkami zgonów). Niektóre z nich były spowodowane ciężkim odwodnieniem wywołanym biegunką, wymiotami i (lub) jadłowstrętem, podczas gdy inne były następstwem 5 równocześnie otrzymywanej chemioterapii. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki lub w przypadkach prowadzących do odwodnienia, szczególnie w grupach pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka (w szczególności równoczesne przyjmowanie chemioterapii i innych leków, predysponujące objawy, choroby lub inne czynniki, w tym podeszły wiek), leczenie produktem Tarceva® należy przerwać i podjąć odpowiednie działania w celu intensywnego nawodnienia chorych drogą dożylną. Ponadto, u chorych zagrożonych odwodnieniem należy monitorować czynność nerek oraz stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenie potasu [3].

Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Rzadko donoszono o przypadkach niewydolności wątroby (w tym z przypadkami zgonów) występujących podczas przyjmowania produktu Tarceva®. Czynniki sprzyjającymi były istniejąca wcześniej choroba wątroby czy równoczesne przyjmowanie leków działających toksycznie na wątrobę. Dlatego, u tych chorych należy rozważyć okresowe przeprowadzanie badań kontrolnych funkcji wątroby. Stosowanie produktu Tarceva® należy przerwać, gdy

wystąpią ciężkie zmiany czynności wątroby. Nie należy stosować produktu Tarceva® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [3].

Perforacja przewodu pokarmowego

U chorych otrzymujących produkt Tarceva® istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, obserwowanych niezbyt często (łącznie z przypadkami zakończonymi zgonem). Zwiększone ryzyko dotyczy chorych przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenezy, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i (lub) chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także chorych z wrzodem trawiennym lub chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie. U chorych, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva® [3].

Pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne

Zgłaszano występowanie pęcherzowych i złuszczonej zmian skórnych oraz zmian o charakterze pryszczycy, w tym bardzo rzadkich przypadków przypominających zespół Stevensa-Johnsona/ martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu. Jeśli u chorego wystąpią nasilone zmiany skórne pęcherzowe, złuszczone lub o charakterze pryszczycy, należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva®. Chorzy z pęcherzowymi oraz złuszczonej zmianami skórnymi powinni być badani pod kątem zakażenia skóry i leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [3].

Zaburzenia w obrębie oka

Chorzy z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub pogarszające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka powinni zostać niezwłocznie skonsultowani przez okulistę. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, leczenie produktem Tarceva® należy przerwać lub zakończyć. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego stosowania produktu Tarceva®. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania produktu Tarceva® u osób chorujących wcześniej na zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki lub ciężką postać suchości oka. Stosowanie soczewek kontaktowych jest również czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki oraz owrzodzenia. Podczas stosowania produktu Tarceva® zgłaszano występowanie bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki [3].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem [3].

Inne rodzaje interakcji

Erlotynib charakteryzuje się zmniejszeniem rozpuszczalności przy pH powyżej 5. Produkty lecznicze, które zmieniają pH górnego odcinka przewodu pokarmowego, jak: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂ czy leki zobojętniające kwas solny w żołądku mogą upośledzać rozpuszczalność erlotynibu oraz ograniczać jego biodostępność. Zwiększenie dawki produktu leczniczego Tarceva® podawanego razem ze wspomnianymi lekami, nie jest w stanie zrekompensować utraty ekspozycji na lek. Należy unikać jednoczesnego leczenia erlotynibem i inhibitorami pompy protonowej. Jeżeli podczas leczenia produktem Tarceva®, konieczne jest podanie leków zobojętniających kwas solny w żołądku, należy zastosować je co najmniej 4 godziny przed lub 2 godziny po dobowej dawce produktu Tarceva®.

Tabletki produktu Tarceva® zawierają laktozę i nie należy ich podawać u chorych z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy [3].

Okres ciąży i laktacji

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania erlotynibu u kobiet w okresie ciąży. Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane. Nie wiadomo, czy erlotynib przenika do mleka matki. Z uwagi na możliwość szkodliwego wpływu na niemowlę, należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania produktu Tarceva® [3].

9.4.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Występowanie zdarzeń/działań niepożądanych u chorych na NDRP leczonych produktem Tarceva® zostało przedstawione na podstawie badania RCT w leczeniu drugiego rzutu choroby.

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi obserwowanymi u tych chorych były wysypka i biegunka (we wszystkich stopniach, odpowiednio 75% i 57%). Większość z tych reakcji była o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie wymagała interwencji. Wysypka i biegunka w 3. stopniu nasilenia wystąpiły, odpowiednio, u 9% i 4% chorych. Nie

zaobserwowano przypadków wysypki ani biegunki w 4. stopniu nasilenia. Wysypka i biegunka były przyczyną odstawienia erlotynibu u 1% chorych. Zmiany dawkowania (przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki) z powodu wysypki wymagało 11% chorych, a z powodu biegunki — 7% chorych [3].

9.4.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

W dokumencie opracowanym przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) w 2012 roku, odnaleziono informację, że podczas stosowania erlotynibu u chorych raportowano przypadki wystąpienia:

- ⊗ zapalenia trzustki – na podstawie pojedynczych zdarzeń raportowanych przez Brytyjską Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia oraz danych zawartych w internetowej bazie raportowanych zdarzeń niepożądanych EMA (EudraVigilance);
- ⊗ zapalenia naczyń – na podstawie 35 przypadków zgłoszonych w bazie EudraVigilance;
- ⊗ objawów erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej – na podstawie 3 zdarzeń raportowanych przez Brytyjską Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia oraz danych zawartych w bazie EudraVigilance [67].

Jedynie w przypadku występowania objawów erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej komitet uznał, za zasadne zamieszczanie tej informacji w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Tarceva®* [3]. W stosunku do pozostałych wymienionych zdarzeń (zapalenie trzustki oraz zapalenie naczyń) komitet nie podjął takiej decyzji, natomiast uznał za zasadne przedstawienie ich zbiorczych zestawień w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa (PSUR, ang. *periodic safety update reports*) z danych zebranych do dnia 17 listopada 2012 roku [67].

9.4.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Tarceva®, wydanym przez FDA w 2014 roku [68], umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku:

- ⊕ śródmiąższowa choroba płuc – raportowana u 1,1% chorych. W przypadku wystąpienia ostrych, nowych lub narastających, niewyjaśnionych objawów ze strony płuc tj. duszność, kaszel lub gorączka należy wstrzymać podawanie leku. RozpoznanieILD kwalifikuje chorego do przerywania terapii lekiem Tarceva®;
- ⊕ niewydolność nerek – u chorych z ryzykiem odwodnienia należy monitorować funkcje nerek oraz poziom elektrolitów. W przypadku ciężkiej toksyczności nerek należy wstrzymać stosowanie leku;
- ⊕ hepatotoksyczność z lub bez upośledzenia czynności wątroby włączając niewydolność wątroby oraz zespół wątrobowo-nerkowy – wskazane jest monitorowanie funkcji wątroby oraz wstrzymanie lub zakończenie podawania leku Tarceva® chorym z ciężkimi lub niepokojącymi wynikami testów wątrobowych;
- ⊕ perforacje przewodu pokarmowego – zaleca się przerwanie podawania leku Tarceva®;
- ⊕ zaburzenia w obrębie oka – należy przerwać terapię lekiem Tarceva® w przypadku wystąpienia perforacji rogówki, owrzodzeń lub ciężkiego zapalenia rogówki opornego na leczenie;
- ⊕ krwotoki u chorych stosujących warfarynę – należy monitorować wskaźniki krzepliwości krwi u chorych stosujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn;
- ⊕ toksyczny wpływ na zarodek oraz płód – produkt Tarceva® może powodować uszkodzenie płodu, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć stosunek potencjalnych korzyści nad ryzykiem związanym ze stosowaniem tego leku na płód. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym [68].

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) u chorych na NDRP z mutacją genu EGFR stosujących produkt Tarceva® w I linii są biegunka, astenia, wysypka, kaszel, duszności oraz zmniejszenie apetytu. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4. była wysypka oraz biegunka [68].

9.4.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie URPLWMiPB

W dokumencie wydanym przez URPLWMiPB 25 maja 2009 roku [78], umieszczono ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa preparatu Tarceva®:

- ⊗ u chorych otrzymujących produkt Tarceva® istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego;
- ⊗ zwiększone ryzyko dotyczy chorych przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenenzy, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także chorych z wrzodem trawiennym czy chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie;
- ⊗ u chorych, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva®;
- ⊗ stosowanie produktu Tarceva® wiąże się również z ryzykiem wystąpienia pęcherzowych, pryszczących oraz złuszczących się zmian skórnych, w tym bardzo rzadkich (mniej niż 1 na 10 000 chorych) przypadków przypominających zespół Stevens-Johnsona/ martwicę toksyczno-rozplywną naskórka;
- ⊗ podczas stosowania produktu Tarceva® zgłaszano występowania bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki (mniej niż 1 na 10 000 chorych). W trakcie leczenia obserwowano również inne zaburzenia dotyczące gałki ocznej, w tym nieprawidłowy wzrost rzęs, suche zapalenie rogówki i spojówki lub zapalenie rogówki [78].

W przypadku wystąpienia powyższych objawów u chorego zaleca się przerwanie lub całkowite zaprzestanie leczenia erlotynibem [78].

9.4.5. Podsumowanie

Zgodnie z dokumentami włączonymi do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa w szczególności zwraca się uwagę, że stosowanie erlotynibu u chorych może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak m.in.: perforacja przewodu pokarmowego, śródmiąższowa choroba płuc, wysypka, biegunka, pęcherzowe oraz złuszczące zmiany skórne, zaburzenia w obrębie oka, a także erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie trzustki oraz zapalenie naczyń. W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia

podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania erlotynibu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

10. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ nie odnaleziono żadnych badań dla gefitynibu, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z erlotynibem w populacji zdefiniowanej w niniejszym raporcie, tj. chorych z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu. W związku z tym przeprowadzono takie porównanie niezależnie od podtypu histologicznego. Należy mieć jednak na uwadze, że we włączonych badaniach gruczolakorak i rak płaskonabłonkowy stanowiły ponad 90% przypadków ;
 - ⊗ dla populacji chorych z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu przedstawiono jedyne dostępne dane dla populacji zbliżonej, tj. dla chorych o podtypie innym niż gruczolakorak: wyniki czasu wolnego od progresji choroby dla porównania erlotynibu z chemioterapią (badania *OPTIMAL* i *EURTAC*). Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki te dotyczą bardzo małych grup chorych, zwłaszcza w badaniu *EURTAC*, w którym dodatkowo wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup, zatem brak istotności statystycznej w tym badaniu może wynikać z opisanych wyżej powodów;
 - ⊗ wyżej opisane wyniki z badań *OPTIMAL* i *EURTAC* dotyczyły chorych z NDRP o podtypach histologicznych innych niż gruczolakorak. Wyniki te nie odpowiadają dokładnie populacji docelowej raportu, lecz są one najbardziej adekwatnymi istniejącymi danymi;
 - ⊗ w badaniu *EURTAC* dopuszczalna była wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, o ile zakończyła się co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania;
 - ⊗ badanie *EURTAC*, *OPTIMAL* i *NEJ002* są badaniami niezaślepienymi;
 - ⊗ odnalezione dane nie umożliwiły porównania erlotynibu względem gefitynibu w aspekcie czasu przeżycia całkowitego (OS). Należy także zaznaczyć, że żadne z
-

włączonych do analizy badań randomizowanych nie było zaprojektowane w celu wykazania różnic w OS (we wszystkich punktem końcowym, dla którego projektowano badanie, był czas przeżycia wolny od progresji choroby);

- ⊗ wykonanie porównania pośredniego erlotynibu i gefitynibu było możliwe jedynie na podstawie badań, w których uczestnikami byli chorzy rasy żółtej;
 - ⊗ jako wspólną referencję w porównaniu pośrednim przyjęto chemioterapię opartą na karboplatynie w schemacie dwulekowym a nie konkretny schemat chemioterapii. Przyjęto bowiem założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie wszystkich takich schematów (na podstawie rekomendacji Grupy Ekspertów z 2014 roku);
 - ⊗ okresy obserwacji badań wykorzystanych do porównania pośredniego są zbliżone, tzn. w badaniu *OPTIMAL* mediana okresu obserwacji wynosi 15,6 (publikacja *Zhou 2011*) oraz 19,8 miesięcy (publikacja *Chen 2013*), a w badaniu *NEJ002* – 17 miesięcy (publikacja *Maemondo 2010*) oraz 23,5 miesiąca (publikacja *Inoue 2013*); istnieje jednak pewne ryzyko, że rozbieżność tych okresów wpływa na wyniki analizy;
 - ⊗ w przypadku kilku punktów końcowych różnica pomiędzy grupami kontrolnymi badań *OPTIMAL* i *NEJ002* jest istotna statystycznie. Mimo tego wykonano porównania pośrednie dla tych punktów końcowych, ale mogą być one obarczone błędem, zatem ich interpretacja powinna być bardzo ostrożna;
 - ⊗ w badaniu *Lim 2014* nie wykluczano chorych z przerzutami do mózgu;
 - ⊗ 6,5% chorych z badania *OPTIMAL*, 13,9% chorych z badania *EURTAC*, 1,3% chorych z badania *NEJ002* i 10% chorych z badania *Lim 2014*, miało stan sprawności ≥ 2 w skali ECOG (obecny program lekowy dopuszcza włączenie chorych w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG);
 - ⊗ w badaniu *Lim 2014* podgrupa chorych wcześniej nieleczonych była na tyle mała i zróżnicowana pomiędzy grupami erlotynibu i gefitynibu, że wnioskowanie na podstawie jej wyników jest utrudnione.
-

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono żadnych dowodów umożliwiających porównanie skuteczności i/lub bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu w populacji docelowej. Nie istnieją bowiem żadne doniesienia naukowe dla gefitynibu stosowanego u chorych z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, bądź też, jak w przypadku erlotynibu, u chorych o podtypie innym niż gruczolakorak. Z tego powodu zdecydowano o ocenie skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu:

- ⊕ w porównaniu z dwulekowym schematem chemioterapii opartym na karboplatynie, u chorych z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak (populacja najbardziej zbliżona do docelowej), z potwierdzoną mutacją genu EGFR:
 - ⊗ bezpośrednio, na podstawie badań *OPTIMAL* i *EURTAC*;
- ⊕ w porównaniu z gefitynibem u chorych z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego, z potwierdzoną mutacją genu EGFR:
 - ⊗ pośrednio, na podstawie dwóch badań randomizowanych (*OPTIMAL* i *NEJ002*);
 - ⊗ bezpośrednio, na podstawie badania obserwacyjnego *Lim 2014*.

Ocena skuteczności

Na podstawie badania *OPTIMAL* przeprowadzanego na populacji azjatyckiej odnotowano, że erlotynib istotnie statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby względem standardowego schematu chemioterapii opartej na karboplatynie u chorych z NDRP o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak. Natomiast na podstawie badania *EURTAC* przeprowadzanego na populacji chorych rasy kaukaskiej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy grupami (także dla chorych z podtypem NDRP innym niż gruczolakorak). Należy zauważyć, że pomimo tego, że gefitynib jest finansowany obecnie w leczeniu NDRP o podtypie wielkokomórkowym oraz bez ustalonego podtypu, nie odnaleziono żadnych dowodów skuteczności tego leku w tak określonej lub zbliżonej populacji. Dla erlotynibu można natomiast wyodrębnić dane dla populacji zbliżonej do docelowej i dane te świadczą o efektywności tego leku.

Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki te dotyczą bardzo małych grup chorych, zwłaszcza w badaniu *EURTAC*, w którym dodatkowo wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup, zatem brak istotności statystycznej w tym badaniu może wynikać z opisanych wyżej powodów.

Porównanie pośrednie erlotynibu względem gefitynibu przez wspólną referencję w postaci dwulekowego schematu chemioterapii opartego na karboplatynie zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki badań *OPTIMAL* i *NEJ002* (dla populacji chorych niezależnie od podtypu histologicznego). W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazano przewagę erlotynibu. Natomiast w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie (obiektywnej, całkowitej oraz częściowej) nie stwierdzono przewagi żadnej z porównywanych interwencji.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *OPTIMAL* zarówno w populacji chorych na NDRP o podtypie innym niż gruczolakorak, jak i u wszystkich chorych niezależnie od podtypu, czas przeżycia wolny od progresji choroby był znacząco dłuższy w grupie erlotynibu w porównaniu z grupą chemioterapii. Wyniki te nie odbiegają od siebie znacząco (odpowiednio 0,22; 95% CI: 0,07; 0,74 oraz 0,16; 95% CI: 0,11; 0,26). Jeżeli istnieje jednak wpływ podtypu histologicznego na wyniki uzyskiwane przez chorych, to jest on najprawdopodobniej taki sam dla leczenia erlotynibem i gefitynibem. Można zatem przypuszczać, że gdyby w badaniu *NEJ002* zamieszczono wyniki dla podtypów innych niż gruczolakorak i porównano by je pośrednio z wynikami badania *OPTIMAL* dla grupy docelowej, otrzymano by podobną zależność jak pomiędzy wynikami tych badań dla wszystkich podtypów łącznie. Zatem wyniki porównania erlotynibu i gefitynibu przedstawione w niniejszej analizie można traktować jako prawdopodobnie adekwatne także dla NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS).

Podobne wnioskowanie można przeprowadzić dla wpływu rasy na wyniki. W niniejszej analizie możliwe było przedstawienie porównania skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu jedynie dla rasy azjatyckiej. Jednak z wyżej opisanych powodów można uznać, że wyniki te mają przełożenie także na rasę kaukaską.

Ocena skuteczności praktycznej

W badaniu *Lim 2014* nie odnotowano w nim statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą erlotynibu i grupą gefitynibu w aspekcie czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia

wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Jak jednak podkreślają autorzy badania, mała liczebność podgrupy chorych nowozdiagnozowanych uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na podstawie tych wyników.

Ocena bezpieczeństwa

Spośród wszystkich przeprowadzonych porównań pośrednich przewagę erlotynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania trombocytopenii ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia, niedokrwistości ogółem oraz wymiotów ogółem. Przewagę gefitynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) wykazano jedynie w odniesieniu do częstości występowania neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych, z wyjątkiem niedokrwistości ogółem, zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami kontrolnymi badań *OPTIMAL* i *NEJ002*. Wyniki te należy zatem interpretować, ze znaczną ostrożnością gdyż mogą one być obarczone błędem.

W przypadku porównania wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Autorzy badania *Lim 2014* podali jedynie, że wśród wszystkich chorych nie odnotowano żadnego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc ani zgonu z powodu toksyczności leczenia.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB zwracają uwagę, że stosowanie erlotynibu u chorych może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak m.in.: perforacja przewodu pokarmowego, śródmiąższowa choroba płuc, wysypka, biegunka, pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne, zaburzenia w obrębie oka, zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, a także erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania erlotynibu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że erlotynib jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie histologicznym innym niż gruczolakorak, z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że skuteczność erlotynibu w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jest wyższa w porównaniu z gefitynibem. Profil bezpieczeństwa jest także akceptowalny, porównywalny z profilem bezpieczeństwa gefitynibu. Należy jednakże pamiętać o możliwości wystąpienia u chorych perforacji przewodu pokarmowego, śródmiąższowej choroby płuc, wysypki, biegunki, pęcherzowych oraz złuszczejących zmiany skórne lub zaburzeń w obrębie oka, z czym wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia podczas trwania terapii.

Główne wnioski z analizy skuteczności wyciągnięto na podstawie PFS – punktu końcowego, który prawdopodobnie jest związany z istotnym klinicznie punktem końcowym (czasem przeżycia całkowitego). Analizę bezpieczeństwa oparto zaś o istotne klinicznie punkty końcowe.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono zatem, iż zasadnym jest stosowanie erlotynibu w praktyce klinicznej u chorych z podtypami histologicznymi NDRP innymi niż gruczolakorak i rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego o te podtypy.

12. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności erlotynibu względem dwulekowego schematu chemioterapii opartego na karboplatynie, oraz z dużym prawdopodobieństwem także względem gefitynibu, w odniesieniu do kluczowych efektów zdrowotnych warunkujących skuteczność terapii.

Ponadto profil bezpieczeństwa erlotynibu wydaje się być akceptowalny, przy czym występowanie specyficznej dla erlotynibu grupy zdarzeń niepożądanych wiąże się z koniecznością ścisłego monitorowania terapii.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną (czas przeżycia całkowitego) lub wysoką (czas przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedź na leczenie – ponieważ

prawdopodobnie są związane z istotnymi klinicznie wynikami, takimi jak czas przeżycia całkowitego). Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast na krytyczną.

Jakość danych z badań włączonych oceniono jako niską w przypadku wyników dla porównania erlotynibu z chemioterapią oraz bardzo niską w przypadku pozostałych wyników (szczegółowy opis oceny w skali GRADE przedstawiono w rozdziałach 8.4 oraz 9.3)

Wiarygodność wewnętrzna analizy została oceniona na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wynikach dla mało licznych podgrup badań randomizowanych, na porównaniu pośrednim dwóch badań randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych (lecz porównanie to ma pewne ograniczenia) oraz na wynikach badania obserwacyjnego, w którym podgrupa chorych nowozdiagnozowanych była mało liczna. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest niska.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne jak też badanie obserwacyjne, jednak były to badania przeprowadzone na chorych rasy azjatyckiej. Należy jednak mieć na uwadze, że uwzględniono także wyniki z badania *EURTAC*, w którym uczestniczyli chorzy rasy kaukaskiej. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za w pewnym stopniu reprezentatywną. Ponadto, jak opisano wcześniej, uwzględniając założenie o stałej względnej skuteczności erlotynibu i gefitynibu niezależnie od subpopulacji chorych, można uznać, że wyniki dla rasy azjatyckiej mają przełożenie także na rasę kaukaską.

Skuteczność praktyczna nie odbiegała znacząco od eksperymentalnej, choć w badaniu obserwacyjnym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą erlotynibu i gefitynibu. Prawdopodobnie było to jednak związane z niewielką liczebnością podgrupy chorych nowozdiagnozowanych i rozbieżnością w liczebności grup badanej i kontrolnej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 6 aktualnych opracowań wtórnych, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu. Opracowania te obejmowały badania, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, jak i te które zostały wykluczone ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia. Zatem niemożliwe było porównanie uzyskanych wyników z innymi opracowaniami.

W niniejszej analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu z wykorzystaniem wszelkich danych, które w jakimkolwiek stopniu umożliwiają wnioskowanie na ten temat. Z powodu braku możliwości porównania erlotynibu z gefitynibem w populacji chorych na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, przeprowadzono tę ocenę niezależnie od podtypu histologicznego. Uznano bowiem, że jeśli podtyp histologiczny miał we włączonych badaniach wpływ na skuteczność leczenia, to zależność pomiędzy erlotynibem a gefitynibem z dużym prawdopodobieństwem będzie taka sama jak w przypadku gruczolaka czy też analizowania wszystkich podtypów łącznie. Podobne wnioskowanie można przeprowadzić dla wpływu rasy na wyniki (z wyżej opisanych powodów można uznać, że wyniki dla rasy azjatyckiej mają przełożenie także na rasę kaukaską). Takie podejście może być obarczone błędem, jednak była to jedyna możliwość przeprowadzenia wnioskowania dla populacji docelowej i odbyła się ono zgodnie z zasadą „najlepszych dostępnych dowodów” (ang. *best available evidence*).

Ponadto, warto zauważyć, że nie odnaleziono żadnych dowodów skuteczności gefitynibu w leczeniu NDRP o podtypie wielkokomórkowym oraz bez ustalonego podtypu, lub choćby w populacji zbliżonej. Pomimo tego, gefitynib jest obecnie finansowany w tych leczeniu chorych na NDRP o tych podtypach. Dla erlotynibu można natomiast wyodrębnić dane dla populacji zbliżonej do docelowej i dane te świadczą o efektywności tego leku.

13. Załączniki

13.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

3. [Redacted text block]

4. [Redacted text block]

5. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. [Redacted text block]

8. [Redacted text block]

[Redacted text block]

9. [Redacted text block]

10. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

3. [REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

5. [REDACTED]

[REDACTED]

6. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. [Redacted text block]

8. [Redacted text block]

[Redacted text block]

9. [Redacted text block]

10. [Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

3. [REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

5. [REDACTED]

[REDACTED]

6. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

-
- [Redacted text block]
7. [Redacted text block]
8. [Redacted text block]
9. [Redacted text block]
10. [Redacted text block]
-

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

13.2. Programy lekowe

Tabela

32.

Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34) – erlotynib i gefitynib w I linii leczenia

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Pierwsza linia leczenia</p> <p>1.1.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu; potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu; zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1; brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; wiek powyżej 18 roku życia; sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów WHO lub ECOG; wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane 	<p>1. Gefitynib</p> <ol style="list-style-type: none"> Zalecana dawka dobową gefitynibu wynosi 250 mg (1 tabletkę) i powinna być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie o tej samej porze dnia. Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 30 tabletek. <p>2. Erlotynib</p> <ol style="list-style-type: none"> Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg (1 tabletkę) i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 120 minut po posiłku. Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 30 tabletek. Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg. <p>W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 (cytochrom P450 3A4) lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki (zgodnie z zapisami <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego</i>).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.2 Gefitynib w pierwszej linii leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> histologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; ocena obecności mutacji genu EGFR; morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. <p>1.3 Erlotynib w pierwszej linii leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>9) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>10) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>11) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</p> <p>12) wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>13) wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>14) wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;</p> <p>15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>16) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.1.2 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:</p> <p>1) rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego;</p>		<p>2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie skuteczności leczenia:</p> <p>2.1. Gefitynib w pierwszej linii leczenia:</p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>3) badanie czynności wątroby (badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina).</p> <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p> <p>2.2. Erlotynib w pierwszej linii leczenia:</p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku</p>
---	--	---

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<ol style="list-style-type: none"> 2) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania; 4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; 5) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniowania; 6) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR w komórkach raka; 7) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1; 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenie rytmu wymagające leczenia; 11) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; 12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>; 13) prawidłowa czynność nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; 14) prawidłowa czynność wątroby: 		<p>zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubiny). <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p> <p>Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</p> <p>15) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>;</p> <p>16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>2.1 Gefitynib, erlotynib</p> <p>2.1.1 Stosowanie gefitynibu w ramach pierwszej linii leczenia oraz erlotynibu w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.1.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>2) w czasie leczenia – co 2 cykle leczenia – ważność badania – 14 dni;</p> <p>2.1.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>1) zmiany pierwotnej:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</p> <p>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) zmian przerzutowych – w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania</p>		
--	--	--

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.

Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.

2.1.4 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.

2.1.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

1) progresja choroby oceniona według kryteriów w skali RESIST 1.1:

a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%
lub

b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany – potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (*Common Toxicity Criteria*);

4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC;

5) nadwrażliwość na lek lub na substancje pomocniczą;

6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynibu lub gefitynibu) według kryteriów WHO lub ECOG;

7) przerwa w przyjmowaniu erlotynibu lub gefitynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;		
9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.		

Źródło: opracowanie własne na podstawie Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)

Tabela

33.

Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C.34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu;</p> <p>2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu;</p> <p>3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego nie drobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania (z wyłączeniem chemioterapii uzupełniającej);</p> <p>5) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów REIST 1.1. Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po reelekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. Zalecana dawka dobową afatynibu wynosi 40 mg i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 3 godziny po posiłku.</p> <p>1.2. Jeżeli konieczna jest redukcja dawki, należy ją zmodyfikować zgodnie z kryteriami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>1.3. Po upływie pierwszych 21 dni leczenia dawka może zostać podniesiona do 50 mg, jeśli u chorego nie wystąpiła biegunka, wysypka, zapalenie błon śluzowych lub inne związane z lekiem zdarzenia niepożądane w stopniu > 1 wg CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Nie należy zwiększać dawki u chorych, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobową dawka wynosi 50 mg.</p> <p>1.4. W przypadku nieustępowania ciężkich lub nietolerowanych przez chorego działań niepożądanych pomimo redukcji dawki dobowej do 20 mg, należy przerwać podawanie leku.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia afatynibem</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) ocena obecności mutacji genu EGFR;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>7) istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1.;;</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów WHO;</p> <p>10) wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>11) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz brak objawów neurologicznych i brak konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania;</p> <p>12) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>13) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, lub klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min);</p> <p>14) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</p> <p>15) wykluczenie przeciwwskazań do stosowania afatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>16) wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów glikoproteiny P zaleca się redukcję dawki dobowej o 10 mg, jeśli występuje nietolerancja afatynibu. Inhibitory glikoproteiny P powinno się podawać naprzemiennie, tzn. z zachowaniem możliwie największego odstępu czasowego od podania dawki afatynibu. Najlepiej z zachowaniem odstępu 6 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych dwa razy na dobę) lub 12 godzin (w przypadku inhibitorów P-gp podawanych raz na dobę) od podania afatynibu.</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania leków silnie indukujących glikoproteinę P, należy rozważyć zwiększenie dawki dobowej o 10 mg oraz przywrócenie poprzedniej dawki afatynibu 2-3 dni po zakończeniu podawania leków indukujących glikoproteinę P.</p>	<p>2. Monitorowanie skuteczności leczenia:</p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>3) badanie czynności wątroby (badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina).</p> <p>Badania wykonywane są przed rozpoczęciem leczenia, po 6 tygodniu leczenia w przypadku pkt. 3) lub po 8 tygodniu leczenia w przypadku pkt. 1) lub 2), a następnie w odstępach 3-miesięcznych.</p> <p>W przypadku wystąpienia u chorego objawów hepatotoksyczności dopuszcza się większą częstotliwość badań czynności wątroby.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:

1) z zasadami terapii określonymi w pkt 2.1 - 2.5 oraz;

2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

2.1. Stosowanie afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii.

2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;

2) w czasie leczenia – pierwsza ocena po 8 tygodniach, a kolejne w odstępach 3-miesięcznych – ważność badania – 14 dni.

2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę:

1) zmiany pierwotnej:

a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub

b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;

2) zmian przerzutowych – w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.

Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.

2.4. Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

2.5. Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

1) progresja choroby oceniona według kryteriów w skali RESIST 1.1:

a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%
lub

b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany – potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (*Common Toxicity Criteria*);

4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3. lub 4. stopnia według kryteriów CTC. Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień 1. lub 2.;

5) nadwrażliwość na lek lub na substancje pomocniczą;

6) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 (według kryteriów WHO);

7) przerwa w przyjmowaniu afatynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia.

8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;

9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C.34)

13.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela

34

Zakończone (nieopublikowane) randomizowane badanie kliniczne porównujące erlotynib względem gefitynibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Phase II Study of Erlotinib Versus Gefitinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer With exon 21 Mutation	NCT01024413	Badanie zakończone (nieopublikowane)	Chinese Society of Lung Cancer	Randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne II fazy	Analiza skuteczności erlotynibu (150 mg) względem gefitynibu (250 mg) w I linii leczenia u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją genu EGFR (mutacja eksonu 21.).	Lipiec 2009	Grudzień 2013

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2015 r.

13.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 35. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdział 7
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdziały 7.3, 1.1 i 13.7
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały 8.2, 8.3, 0 i 9.2
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdziały 7.4.3 i 7.5.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 7.3.1, 7.4.1, 7.5.1, 13.5 i 13.6
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 7.3, 7.4, 7.5 i 13.9
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 7.9.1 i 13.8
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdziały 7.9.2 i 13.8
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 7.9.1 i 13.8
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdziały 7.9.3 i 13.8
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 7.9.4 i 13.8
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdziały 7.9.5 i 13.8
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdziały 13.8
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdziały 7.9.1 i 13.8
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 8 i 9
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział 9.4

Źródło: opracowanie własne

13.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela **36.**
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline I Embase (OVID) [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "spindle-cell"	754971	12523
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	2448346	53711
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	7246912	105496
#4	#1 AND #2 AND #3	203234	5898
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	56845	3093
#6	#4 OR #5	206284	6141
#7	advanced OR "stage IIIB" OR "stage III B" OR "stage IV" OR "III stage" OR "stage III" OR "IV stage" OR "stage IIIB/IV" OR metastatic OR metasta* OR metastasis OR progressed OR local* OR dissemination OR disseminated OR disseminat*	4076077	135290
#8	"first line" OR "first-line" OR untreated OR naive OR "treatment-naive" OR "treatment naive" OR "chemotherapy-naive" OR "chemotherapy naive"	533735	23585
#9	#7 OR #8	4518139	150474
#10	#6 AND #9	104759	4606
#11	erlotinib OR "cp 358774" OR cp358774 OR "cp-358774" OR "cp 358,774" OR "CP-358,774" OR "nsc 718781" OR nsc718781 OR "nsc-718781" OR "osi 774" OR "osi774" OR "osi-774" OR "r 1415" OR r1415 OR "r-1415" OR tarceva	21583	484
#12	random* or randomised or randomized or controlled or control or prospectiv* or comparativ* or cohort* or retrospectiv* or observational or "cross-sectional" or "cross sectional" or "follow-up" or metaanalysis or "meta-analysis" or "meta analysis" OR "systematic review" OR "clinical trial" OR blind* OR mask* OR "systematic overview"	15935701	n/d
#13	#10 AND #11 AND #12	5027	298 [^]
#14	usuń duplikaty z #13	4347	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 221, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 77 (I etap)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 27.01.2015 r.

Tabela **37.**
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline I Embase (OVID) [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "spindle-cell"	754971	12523
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	2448346	53711
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	7246912	105496
#4	#1 AND #2 AND #3	203234	5898
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	56845	3093
#6	#4 OR #5	206284	6141

13.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 38.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Tarceva or erlotynib	85
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Tarceva	13
	erlotynib	14
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Tarceva OR erlotynib	86
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Tarceva AND Iressa	62
	erlotynib AND gefitinib	62
URPLWIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Tarceva	4
	erlotynib	4

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa;

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 27.01.2015 r.

13.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela

39.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania erlotynibu u chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Haaland 2014 [70]</i>	4/5	Baza PubMed (ostatnie 5 lat), ASCO Meeting Library, European Cancer Congress 2013, Chinese Clinical Trial Registry, clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, UMIN Clinical Trials Registry	Ocena skuteczności EGFR-TKI z chemioterapią lub względem siebie w I linii leczenia zaawansowanego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR	8 badań RCT (11 publikacji) dotyczących porównania EGFR-TKI z chemioterapią lub względem siebie w I linii u chorych na NDRP z mutacją genu EGFR, w tym: 2 badania RCT: <i>EURTAC</i> , <i>OPTIMAL</i> , porównujące ERL vs. CHEM w I linii	ERL w porównaniu z 2-lekowym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz istotnie zwiększa odpowiedź na leczenie i kontrolę choroby u chorych na NDRP z mutacją w genie EGFR we wszystkich analizowanych podtypach histologicznych łącznie. (brak danych dla chorych z podtypem histologicznym innym gruczolakorak).

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Haspringer 2014 [71]</i>	5/5	PubMed, Cancer-Lit, Embase, Cochrane Library (do czerwca 2014 r.)	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa EGFR-TKI względem siebie, u chorych wcześniej nieleczonych, z mutacją genu EGFR	9 badań RCT dotyczących porównania EGFR-TKI z chemioterapią w I linii u chorych na NDRP z mutacją genu EGFR, w tym: 2 badania RCT: <i>EURTAC</i> , <i>OPTIMAL</i> , porównujące ERL vs. CHEM w I linii	Wszystkie EGFR-TKI wydłużają czas przeżycia wolny od progresji choroby w porównaniu z 2-lekowym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Porównania pośrednie wykazały brak różnic pomiędzy erlotynibem, gefitynibem i afatynibem pod względem odsetków odpowiedzi na leczenie. Obserwowano jednak istotnie statystycznie częstsze występowanie biegunki oraz wysypki u chorych leczonych afatynibem w porównaniu do chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem, a także częstsze występowanie transaminazemii u chorych leczonych gefitynibem niż u tych leczonych erlotynibem bądź afatynibem.
<i>Paz-Ares 2014 [75]</i>	4/5	Baza Medline, BIOSIS Previews, Embase (data przeszukiwania: 14 listopada 2011r.) oraz abstrakty konferencyjne: ASCO, WCLC, ECCO-ESMO (2009-2011)	Ocena PFS u chorych na NDRP z mutacją genu EGFR leczonych inhibitorami EGFR-TKI lub chemioterapią (aktualizacja przeglądu <i>Paz-Ares 2010 [102]</i>)	92 publikacje dotyczące stosowania EGFR-TKI lub chemioterapii u chorych na NDRP z mutacją genu EGFR, w tym : 10 badań dotyczących stosowania erlotynibu w I linii, w tym: 2 badania RCT: <i>EURTAC</i> , <i>OPTIMAL</i> , porównujące ERL vs. CHEM w I linii	ERL w I linii w porównaniu z chemioterapią istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (p-wartość=0,000). Uogólniona mediana wyniku PFS dla ERL stosowanego w I linii na podstawie włączonych do przeglądu badań pierwotnych wynosiła 12,0 miesięcy, natomiast dla GEF stosowanego w I linii odpowiednio 9,7 miesięcy.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Pilotto 2014 [76]</i>	4/5	Baza Medline oraz bazy: ASCO, ESMO, Federation of European Cancer Societies, oraz World Lung Cancer Conference	Ocena skuteczności inhibitorów EGFR-TKI, stosowanych w I linii leczenia, u chorych z mutacją EGFR, w zależności od czynników demograficznych i molekularnych	9 badań RCT dotyczących stosowania EGFR-TKI w I linii u dorosłych chorych na NDRP z mutacją genu EGFR, w tym: 2 badania RCT: <i>EURTAC</i> , <i>OPTIMAL</i> , porównujące ERL vs. CHEM w I linii	ERL w I linii w porównaniu ze schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz istotnie statystycznie zwiększa częstość odpowiedzi całkowitej na leczenie u chorych na NDRP z mutacją w genie EGFR, we wszystkich analizowanych podtypach histologicznych łącznie
<i>Zhang 2014 [79]</i>	4/5	Baza Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Embase (styczeń 2000 do kwiecień 2014)	Porównanie skuteczności inhibitorów EGFR-TKI z 2-lekowym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny i nowym leku 3. generacji, u chorych z i bez mutacji EGFR	8 badań RCT dotyczących stosowania EGFR-TKI w I linii u dorosłych chorych na NDRP z mutacją genu EGFR, w tym: 2 badania RCT: <i>EURTAC</i> , <i>OPTIMAL</i> , porównujące ERL vs. CHEM w I linii	ERL w I linii w porównaniu z 2-lekowym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny i nowym leku 3. generacji istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby u chorych na NDRP z mutacją w genie EGFR, we wszystkich analizowanych podtypach histologicznych łącznie.
<i>Gao 2012 [69]</i>	5/5	Baza PubMed (od 1966 r. do 10 czerwca 2011r.), the Cochrane Controlled Trials Register (wydanie 3, 2011r.), EMBASE (od 1974r. do 10 czerwca 2011r.), Chinese Biomedical database (od 1978r. do 10 czerwca 2011r.) oraz abstrakty konferencyjne (od 2000r. do 2011r.)	Porównanie skuteczności inhibitorów EGFR-TKI z 2-lekowym schematem chemioterapii opartej na platynach w I linii leczenia zaawansowanego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR	6 badań RCT dotyczących stosowania EGFR-TKI w I linii u dorosłych chorych na NDRP z mutacją genu EGFR, w tym: 2 badania RCT: <i>EURTAC</i> , <i>OPTIMAL</i> porównujące ERL vs. CHEM w I linii.	ERL w porównaniu z 2-lekowym schematem chemioterapii opartej na platynach istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz istotnie zwiększa obiektywną odpowiedź na leczenie u chorych na NDRP z mutacją w genie EGFR we wszystkich analizowanych podtypach histologicznych łącznie. (brak danych dla chorych z podtypem histologicznym innym gruczolakorak)

Źródło: opracowanie własne

13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

EURTAC (publikacja Rosell 2012 [77])		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, niezaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: centralna randomizacja generowana komputerowo ze stratyfikacją w stosunku 1:1 przeprowadzoną ze względu na stan sprawności w skali ECOG (0, 1 lub 2) i typu mutacji EGFR (delecja w eksonie 19. vs. L858R);</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w badaniu utracono ogółem 99 (57,2%) z 173 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w grupie badanej: utracono łącznie 56 (%) chorych, wśród których u 37 (21,4%) nastąpiła progresja choroby, 11 (6,4%) chorych utracono w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (2,9%) chorych zmarło oraz po 1 (0,6%) chorym utracono ze względu na cofnięcie zgody na udział w badaniu, naruszenia protokołu badania oraz z innego powodu; ⊗ w grupie kontrolnej: utracono łącznie 43 (24,9%) chorych, wśród których utracono 17 (9,8%) chorych w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, u 13 (7,5%) chorych nastąpiła progresja choroby, 5 (2,9%) wycofało zgodę na udział w badaniu, 3 (1,7%) chorych zmarło, 3 (1,7%) chorych utracono w innych powodów oraz 2 (1,2%) chorych utracono ze względu na kryteria ustalone przez badacza; <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, PFS dla wszystkich zrandomizowanych chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Spanish Lung Cancer Group;</p> <p>Liczba ośrodków: 42 (Francja, Włochy, Hiszpania);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosi 18,9 miesiąca (w grupie ERL) i 14,4 miesiąca (w grupie przyjmującej chemioterapię);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p=0,05;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ NDRP potwierdzony histologicznie w stopniu IIIB (z wysiękiem opłucnowym) lub IV (według klasyfikacji TNM); ⊗ choroba mierzalna lub możliwa do oceny; ⊗ mutacja w genie EGFR (delecja w eksonie 19. lub L858R w eksonie 21.); ⊗ wiek > 18 lat; ⊗ brak chemioterapii przerzutów w wywiadzie (dopuszczalna chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa o ile zakończyła się co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania); ⊗ do udziału w badaniu dopuszczano chorych z towarzyszącymi, stabilnymi przerzutami do mózgu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ERL)	Grupa kontrolna (CIS+DOC; CIS+GEM; KAR+DOC; KAR+GEM)
Liczba chorych	86	87

EURTAC (publikacja Rosell 2012 [77])			
Wiek, średnia (SD) [lata]		63,44 (10,95)	64,15 (9,23)
Mężczyźni, n (%)		28 (32,6)	19 (21,8)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	27 (31,4)	30 (34,5)
	1	47 (54,7)	45 (51,7)
	2	12 (14,0)	12 (13,8)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Gruzołakorak	82 (95,3)	78 (89,7)
	Gruzołakorak oskrzelowo-pęcherzykowy	0 (0,0)	2 (2,3)
	Wielkokomórkowy	3 (3,5)	1 (1,1)
	Płaskonabłonkowy	1 (1,2)	0 (0,0)
	Inne*	0 (0,0)	6 (6,9)
Palenie tytoniu, n (%)	Tak (Obecnie)	7 (8,1)	12 (13,8)
	Tak (w przeszłości)	22 (25,6)	12 (13,8)
	Nie (Nigdy)	57 (66,3)	63 (72,4)
Stopień zaawansowania choroby	N3 (nie kwalifikujący się do radioterapii)	1 (1,2)	0 (0,0)
	IIIA	1 (1,2)	0 (0,0)
	IIIB (z wysiękiem opłucnowym)	6 (7,0)	5 (5,7)
	IV	78 (90,7)	82 (94,3)
Przerzuty do kości, n (%)	Tak	28 (32,6)	29 (33,3)
	Nie	58 (67,4)	58 (66,7)
Przerzuty do mózgu, n (%)	Tak	9 (10,5)	11 (12,6)
	Nie	77 (89,5)	76 (87,4)
Typ mutacji EGFR, n (%)	Delecja eksonu 19.	57 (66,3)	58 (66,7)
	L858R w eksonie 21.	29 (33,7)	29 (33,3)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Erlotinib w dawce 150 mg/dobę do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu.			
Interwencja kontrolna: Chemioterapia podawana przez cztery 3-tygodniowe cykle złożone z dubletów składających się z kaboplatyny, gemcytabiny, docetakselu i z cisplatyny (chorzy u których nie wskazane było podawanie cisplatyny otrzymywali w schemacie leczenia karboplatynę): CIS (75 mg/m ²) + DOC (75 mg/m ²) 1. dnia cyklu; CIS (75 mg/m ²) + GEM (1 250 mg/m ² w 1. i 8. dnia cyklu); KAR (do osiągnięcia AUC=6) 1. dnia cyklu + DOC (75 mg/m ²); KAR (do osiągnięcia AUC=5) 1. dnia cyklu + GEM (1 000 mg/m ² ; w 1. i 8. dniu).			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			

OPTIMAL (publikacje Zhou 2011 [80] oraz Chen 2013 [66])

METODYKA

Badanie randomizowane, niezaślepienie, wieloośrodkowe

Opis metody randomizacji: centralna randomizacja metodą dynamicznej minimalizacji przy pomocy oprogramowania Mini Randomisation 1.5 za pośrednictwem telefonu lub poczty elektronicznej, ze stratyfikacją w stosunku 1:1 przeprowadzoną ze względu na typ mutacji genu EGFR (delecja w eksonie 19 vs. Delecja w eksonie 21.), podtyp histologiczny (gruczolakorak vs. inny niż gruczolakorak) oraz ze względu na status palenia papierosów (palący obecnie, palący w przeszłości, nigdy nie palący);

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: w badaniu utracono ogółem 122 (79,2%) z 154 chorych:

- ⊗ w grupie badanej: utracono łącznie 51 (33,1%) chorych, wśród których u 49 (31,8%) chorych nastąpiła progresja choroby lub zgon, 1 (0,6%) chory wycofał zgodę na udział w badaniu oraz 1 (0,6%) chorego utracono w fazie obserwacji;
- ⊗ w grupie kontrolnej: utracono łącznie 71 (46,1%) chorych, wśród których u 63 (40,9%) chorych nastąpiła progresja choroby lub zgon, 4 (2,6%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu oraz 4 (2,6%) chorych utracono w fazie obserwacji;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dla wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani i przyjęli minimum jedną dawkę leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Science and Technology Commission of Shanghai Municipality;

Liczba ośrodków: 22 (Chiny);

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji:

- ⊗ publikacja Zhou 2011: 15,6 miesiące
- ⊗ publikacja Chen 2013: 19,8 miesiące

(planowany całkowity okres trwania badania: 47 miesięcy);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek > 18 lat;
- ⊗ potwierdzony histologicznie zaawansowany lub nawracający NDRP w stopniu IIIB lub IV;
- ⊗ potwierdzona mutacja genu EGFR (delecja eksonu 19. lub punktowa mutacja L858R w eksonie 21.);
- ⊗ mierzalne objawy choroby (zgodnie z kryteriami RECIST);
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG od 0 do 2;
- ⊗ zachowane prawidłowe funkcje biochemiczne i hematologiczne;
- ⊗ zachowane prawidłowe funkcje narządów wewnętrznych.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ niekontrolowane przerzuty do mózgu;
- ⊗ wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (dopuszczalna terapia adjuwantowa i neoadjuwantowa choroby bez przerzutów, w której nawrót miał miejsce co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ERL)	Grupa kontrolna (KAR+GEM)
Liczba chorych	82	72
Rasa azjatycka, n (%)	82 (100,0)	72 (100,0)

OPTIMAL (publikacje Zhou 2011 [80] oraz Chen 2013 [66])			
Wiek, mediana (zakres) [lata]		57 (31-74)	59 (36-78)
Mężczyźni, n (%)		34 (41,5)	29 (40,3)
Stan sprawności w skali ECOG	0-1	75 (91,5)	69 (95,8)
	2	7 (8,5)	3 (4,2)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Gruczolakorak	72 (87,8)	62 (86,1)
	Inny niż gruczolakorak (w tym rak oskrzelikowo-pecherzykowy: n=2, rak płaskonabłonkowy: n=8, inna histologia: n=10)	10 (12,2)	10 (13,9)
Palenie tytoniu	TAK (obecnie/w przeszłości)	23 (28,0)	22 (30,5)
	NIE (nigdy)	59 (72,0)	50 (69,4)
Stopień zaawansowania choroby	IIIB	11 (13,4)	5 (6,9)
	IV	71 (86,6)	67 (93,1)
Typ mutacji EGFR	Delecja eksonu 19.	43 (52,4)	39 (54,2)
	L858R w eksonie 21.	39 (47,6)	33 (45,8)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Erlotinib p.o. w dawce 150 mg/dobę do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanej toksyczności.</p> <p>Interwencja kontrolna: Chemioterapia oparta na platynach (gemcytabina i.v. dnia 1. i 8. w dawce 1 000 mg/m²; karboplatyna i.v. 1. dnia w AUC=5) podawana przez cztery 3-tygodniowe.</p> <p>Zmiana dawkowania leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dawkowanie GEM i KAR było dostosowywane indywidualnie do chorego (zarówno na podstawie zgłaszanych przez chorego zdarzeń niepożądanych (7 dni przed rozpoczęciem cyklu), jak i wyników badań laboratoryjnych). Dopuszczalna przerwa w leczeniu mogła trwać przez maksymalnie 3 tygodnie; ⊗ redukcja dawki erlotynibu dopuszczona była w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Minimalna dopuszczalna dawka erlotynibu wynosiła 50 mg/dzień. 			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w podgrupie chorych z podtypem histologicznym innym niż gruczolakorak* w czasie 19,8 miesięcy; ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby dla populacji ITT* w czasie 19,8 miesięcy; ⊗ odpowiedź na leczenie dla populacji ITT** w czasie 15,6 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie – ORR; ⊗ całkowita odpowiedź na leczenie – CR; ⊗ częściowa odpowiedź na leczenie – PR; ⊗ profil bezpieczeństwa** w czasie 15,6 miesięcy. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego – OS; ⊗ częstość występowania zgonów; ⊗ kontrola choroby – DCR; ⊗ jakość życia; 			

*dane z publikacji *Chen 2013*

**dane z publikacji *Zhou 2011*

Źródło: opracowanie własne

NEJ002 (publikacje Maemondo 2010 [74] oraz Inoue 2013 [72])

METODYKA

Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: brak, jednakże w publikacji podano informacje, że chorzy byli stratyfikowani ze względu na płeć, stopień zaawansowania nowotworu (IIIB, IV, nawrót choroby po operacji), ośrodek badawczy;

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: ogółem utracono w badaniu 4 (1,8%) z 228 chorych, z których wszyscy zrandomizowani zostali do grupy kontrolnej: 2 (0,9%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu natomiast u 1 (0,4%) chorego zaobserwowano ciężką reakcję alergiczną na paklitaksel oraz 1 (0,4%) chory nie otrzymał leczenia z uwagi na infekcje o ciężkim nasileniu;

Skala Jadad: 2/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Japan Society for Promotion of Science, Japanese Foundation for the Multidisciplinary Treatment of Cancer;

Liczba ośrodków: 43 (Japonia);

Okres obserwacji:

- ⊗ publikacja *Maemondo 2010*: 527 dni (>17 miesięcy; 95% CI: 30-1 261 dni);
- ⊗ publikacja *Inoue 2013*: 794 dni (ok. 23,5 miesiąca; 95% CI: 30-1 659 dni);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek pomiędzy 20 a 75 r.ż.;
- ⊗ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP, w stadium IIIB lub IV bądź po nawrocie choroby po operacji;
- ⊗ potwierdzona mutacja w genie EGFR (delecja eksonu 19.: 858R, L861Q, G719A, G719C, lub G719S);
- ⊗ zmiany nowotworowe mierzalne kryteriami RECIST: zmiany o średnicy 20 mm bądź większe oceniane przy użyciu tomografii komputerowej obrazującej warstwę zmian o grubości 10 mm bądź mniej; zmiany o średnicy 10 mm bądź większe oceniane przy użyciu spiralnej tomografii komputerowej obrazującej warstwę zmian o grubości 5 mm bądź mniej;
- ⊗ brak wcześniejszej chemioterapii (dozwolone wcześniejsze leczenie picibanilem);
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1;
- ⊗ zachowane prawidłowe funkcje: szpiku kostnego, wątroby, nerek ocenione na podstawie badań laboratoryjnych (liczba leukocytów $\geq 4\ 000/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$, poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginowej \leq dwukrotność wartości prawidłowych, poziom bilirubiny w surowicy krwi $\leq 1,5\ \text{mg/dl}$, klirens kreatyniny ≥ 40 (obliczanego wskaźnika, ciśnienie parcjalne tlenu $\geq 70\ \text{mm/Hg}$);
- ⊗ prognozowane przeżycie chorego dłuższe niż 3 miesiące;
- ⊗ świadoma zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ potwierdzone tomografią komputerową śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc, mogące wpłynąć na wynik badania;
- ⊗ obecność odpornej na leczenie mutacji EGFR T790M;
- ⊗ obecność przerzutów do mózgu (chorzy, u których objawy przerzutów były uleczone radioterapią mogli być włączeni do badania);
- ⊗ radioterapia pierwotnych zmian nowotworowych (chorzy poddani uprzednio paliatywnej radioterapii w przypadku przerzutów do mózgu lub kości wcześniej niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu mogli być do niego włączeni);

NEJ002 (publikacje Maemondo 2010 [74] oraz Inoue 2013 [72])

- ⊗ zdiagnozowane choroby serca, płuc, wątroby, nerek, cukrzyca;
- ⊗ ciąża, karmienie piersią lub kobiety, które mogłyby lub chcą zajść w ciążę;
- ⊗ zespół złego wchłaniania lub choroby wpływające na funkcję układu trawiennego, zdiagnozowane na podstawie gastrektomii lub nieswoiste zapalenie jelit;
- ⊗ systemowe leczenie steroidami przez co najmniej 4 tygodnie;
- ⊗ wysięk opłucnowy, wysięk w obrębie worka osierdziowego i/lub wysięk otrzewnowy wymagające zastosowania drenażu (chorzy, których stan ustabilizował się przez co najmniej 2 tygodnie po wykonaniu drenażu mogą być włączeni do badania);
- ⊗ przeciwwskazania do stosowania gefitynibu, karboplatyny lub paklitakselu;
- ⊗ wykrycie drugiego niezależnego nowotworu złośliwego (wyjątek stanowili chorzy na nowotwory błony śluzowej);
- ⊗ inne przeciwwskazania do udziału w badaniu zdefiniowane przez lekarzy.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (GEF)	Grupa kontrolna (KAR+PAK)
Liczba chorych	114	114
Wiek, średnia [lata] (SD)	63,9 (7,7)	62,6 (8,9)
Mężczyźni, n (%)	42 (36,8)	41 (36,0)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	54 (47,4)
	1	59 (51,8)
	2	1 (0,9)
Typ histologiczny nowotworu, n (%)	Gruzołakorak	103 (90,4)
	Wielkomórkowy	1 (0,9)
	Gruzołowo-płaskonabłonkowy	2 (1,8)
	Płaskonabłonkowy	3 (2,6)
	Inny	5 (4,4)
Palenie tytoniu, n (%)	Tak (Obecnie / w przeszłości)	39 (34,2)
	Nie (Nigdy)	75 (65,8)
Stopień zaawansowania choroby	IIIB	15 (13,2)
	IV	88 (77,2)
Typ mutacji EGFR	Delecja eksonu 19.	58 (50,9)
	L858R w eksonie 21.	49 (43,0)
	Inny	7 (6,1)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Gefitynib p.o. w dawce 250 mg/dobę do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Interwencja kontrolna:

Chemioterapia oparta na platynach (paklitaksel i.v. dnia 1. w dawce 200 mg/m²; karboplatyna i.v. 1. dnia w AUC=6) podawana przez co najmniej trzy 3-tygodniowe cykle.

NEJ002 (publikacje Maemondo 2010 [74] oraz Inoue 2013 [72])

PUNKTY KOŃCOWE[^]

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby w czasie 17 miesięcy*;
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby w czasie 23,5 miesiąca**;
- ⊗ odpowiedź na leczenie w czasie 17 miesięcy*:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie – ORR;
 - całkowita odpowiedź na leczenie – CR;
 - częściowa odpowiedź na leczenie – PR;
- ⊗ profil bezpieczeństwa w czasie 17 miesięcy*.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego – OS;
- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ stabilizacja choroby
- ⊗ progresja choroby.

[^]w przypadku badania NEJ002 przedstawiono tylko punkty końcowe zbieżne z tymi z badania OPTIMAL (publikacje Chen 2013 oraz Zhou 2011); wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego

*dane z publikacji Maemondo 2010

**dane z publikacji Inoue 2013

Źródło: opracowanie własne

Lim 2014 [73]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne, z metodą dobieranych par (ang. *matched pair design*), jednośrodkowe

Przydział chorych do grup: chorzy włączani kolejno do grup i parowani przy pomocy randomizowanych tabel liczb losowych według płci (mężczyźni vs. kobiety), statusu palenia tytoniu (nigdy niepalący vs. palący w przeszłości vs. obecnie palący), stanu sprawności w skali ECOG (0-1 vs. ≥ 2) oraz typu mutacji w genie EGFR (delecja eksonu 19. vs. mutacja punktowa L858R);

Skala NOS:

Dobór próby: ****;

Porównywalność: **;

Punkt końcowy: ***;

Opis utraty chorych z badania: b/d;

Klasyfikacja AOTMiT: III E;

Sponsor: Samsung Biomedical Research Institute Grant;

Liczba ośrodków: 1 (Korea);

Okres obserwacji: mediana czasu leczenia wynosiła:

⊗ 10,8 28-dniowych cykli (95% CI: 0; 38,0) w grupie badanej;

⊗ 12,7 28-dniowych cykli (95% CI: 0; 41,6) w grupie kontrolnej;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek > 18 lat;
- ⊗ potwierdzony histologicznie zaawansowany lub nawracający NDRP w stopniu IIIB lub IV;
- ⊗ potwierdzona mutacja genu EGFR za pomocą testu sekwencjonowania DNA (delecja eksonu 19. lub punktowa mutacja L858R w eksonie 21.).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (ERL)	Grupa kontrolna (GEF)
Liczba chorych		121	121
Wiek, mediana (zakres) [lata]		58 (30; 84)	58 (29; 85)
Wiek, n (%)	≥ 65 lat	32 (26,4)	32 (26,4)
	< 65 lat	89 (73,6)	89 (73,6)
Mężczyźni, n (%)		53 (43,8)	53 (43,8)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0-1	110 (90,9)	110 (90,9)
	≥ 2	11 (9,1)	11 (9,1)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Gruczolakorak	117 (96,7)	119 (98,3)
	Inny niż gruczolakorak	4 (3,3)	2 (1,7)
Palenie tytoniu, n (%)	Tak (obecnie lub w przeszłości)	44 (36,4)	44 (36,4)
	Nie (nigdy)	77 (63,6)	77 (63,6)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIB	2 (1,7)	1 (0,8)
	IV	88 (72,7)	90 (74,4)

Lim 2014 [73]			
	nawrotowy	31 (25,6)	30 (24,8)
Typ mutacji EGFR, n (%)	Delecja eksonu 19.	85 (70,2)	85 (70,2)
	L858R w eksonie 21.	36 (29,8)	36 (29,8)
Przerzuty do narządów wewnętrznych, n (%)	Centralny system nerwowy	37 (30,6)	33 (27,7)
	Płuca	53 (49,5)	46 (38,0)
	Opłucna	34 (28,1)	39 (32,2)
	Jama brzuszna	13 (10,7)	11 (9,1)
	Kości	37 (30,8)	46 (38,0)
Wcześniejsza chemioterapia	0	20 (16,5)	43 (35,5)
	1	82 (67,8)	65 (53,7)
	≥ 2	19 (15,7)	13 (10,7)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Erlotinib p.o. w dawce 150 mg/dobę w 28-dniowych cyklach do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanej toksyczności lub odmowy chorego;			
Interwencja kontrolna: Gefitynib p.o. w dawce 250 mg/dobę w 28-dniowych cyklach do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanej toksyczności lub odmowy chorego; W czasie trwania badania chorzy nie przyjmowali innej chemioterapii lub innych leków aktywnych.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: Wyniki dla chorych nowozdiagnozowanych <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego - OS; ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby - PFS; ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie - ORR; ⊗ profil bezpieczeństwa; 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: Wyniki dla wszystkich chorych łącznie <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego - OS; ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby - PFS; ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie - ORR; ⊗ profil bezpieczeństwa. 			

Źródło: opracowanie własne

13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 40.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Anonymous 2012a</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł opisujący badanie <i>Gridelli 2012b</i>
<i>Anonymous 2012b</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł opisujący badanie dotyczące II linii leczenia
<i>BlueCross BlueShield Association 2007</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne na podstawie przeglądu systematycznego opublikowane w 2007 r.
<i>Carrion 2007</i> [84]	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne, chorzy ze złym stanem sprawności; ponieważ niniejsza analiza odpowiada wnioskowi o rozszerzenie refundacji o podtypy histologiczne inne niż gruczolakorak, bez zmiany pozostałych kryteriów (w tym kryterium włączenia ECOG 0-1) uznano, że opracowanie to nie odpowiada problemowi decyzyjnemu
<i>Chen 2011</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Elting 2013</i> [86]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza badań dla erlotynibu w różnych wskazaniach, bez wyodrębnienia badań z udziałem chorych nowozdiagnozowanych
<i>Garden 2012</i> [87]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza badań dla różnych interwencji, brak wyszczególnionych wyników dla erlotynbu
<i>Gao 2011</i> [89]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza badań dla erlotynibu, samego lub w skojarzeniu, w różnych liniach leczenia
<i>Gao 2012</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza badań dla erlotynibu, samego lub w skojarzeniu, w różnych liniach leczenia
<i>Goffin 2013</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla inhibitorów EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib oraz afatynib) przedstawione łącznie bez podziału na poszczególne interwencje
<i>Guirgis 2012</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Analiza kosztów, dane dotyczące skuteczności podane niesystematycznie
<i>Hawkins 2009</i> [92]	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej leczeni
<i>Ho 2013</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny badań dotyczących zdarzeń niepożądanych w obrębie oka, dla różnych interwencji (m.in. dla erlotynibu), bez wyróżnienia linii leczenia
<i>HTA 2010a</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Opis leku i niesystematyczna prezentacja badań
<i>HTA 2010b</i> [94]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny badań dla erlotynibu i gefitynibu, brak danych dla I linii leczenia erlotynibem
<i>Jia 2009</i> [96]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny badań dotyczących zdarzeń niepożądanych w obrębie skóry, brak wyodrębnionych wyników dla I linii leczenia
<i>Lee 2013</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Metaanalizy dla erlotynibu i gefitynibu łącznie
<i>Li 2012</i> [98]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla erlotynibu i gefitynibu łącznie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Liang 2014</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza dla erlotynibu, gefitynibu, afatynibu oraz ikotynibu przedstawione łącznie w I oraz II linii leczenia bez podziału na poszczególne interwencje
<i>Liu 2011</i> [100]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny badań dla EGFR-TKI, brak wyników dla chorych z mutacją EGFR
<i>Pan 2013</i> [101]	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej leczeni
<i>Paz-Ares 2010</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny został zaktualizowany o badania opublikowane do listopada 2011 r. (do analizy włączono aktualizację przeglądu: <i>Paz-Ares 2014</i> [75])
<i>Perez 2007</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Petrelli 2012a</i> [104]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza, brak badań dla monoterapii erlotynibem
<i>Petrelli 2012b</i> [105]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza badań dla erlotynibu i gefitynibu, wyniki łącznie
<i>Qi 2014a</i> [106]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny badań dla EGFR-TKI, brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR w I linii leczenia
<i>Qi 2014b</i> [107]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny badań dla EGFR-TKI, brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR w I linii leczenia
<i>Qi 2013a</i> [108]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dla leków innych niż erlotynib
<i>Qi 2013b</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza badań dla erlotynibu i gefitynibu, wyniki łącznie
<i>Saad 2012</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny badań dotyczących oceny jakości życia dla różnych leków w różnych wskazaniach
<i>Sheng 2015</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla inhibitorów EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib przedstawione łącznie bez podziału na poszczególne interwencje)
<i>Shi 2014</i> [112]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny badań dla EGFR-TKI, brak wyników dla chorych z mutacją EGFR
<i>Smith 2005</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny (przeszukanie do 2005 r.)
<i>Sun 2015</i> [114]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny mający na celu ocenę skuteczności i profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu
<i>Tort Sera 2007</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do przeglądu systematycznego Cochrane dotyczącego erlotynibu
<i>Tsujino 2009</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny (przeszukanie do 2007 r.)
<i>Xu 2012</i> [117]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza badań dla erlotynibu i gefitynibu, wyniki łącznie
<i>Yang 2014</i> [118]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza badań dla erlotynibu i gefitynibu, wyniki łącznie
<i>Zhang 2012a</i> [119]	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej leczeni
<i>Zhang 2012b</i> [120]	Niewłaściwa interwencja	Metaanaliza mająca na celu porównanie inhibitorów EGFR i VEGFR

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Zhang 2014 [121]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, brak badań dla erlotynibu

Źródło: opracowanie własne

Tabela 41.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aerts 2013 [122]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej leczeni
<i>Ailawadhi 2009 [123]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyodrębnionych wyników dla I linii leczenia (wyniki przedstawiono dla wszystkich linii łącznie)
<i>Ansen 2010 [124]</i>	Niewłaściwa metodyka	Seria przypadków (<i>case series</i>)
<i>Ardavanis 2008 [125]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyodrębnionych wyników dla I linii leczenia (wyniki przedstawiono dla wszystkich linii łącznie)
<i>Augustovski 2005 [126]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku hiszpańskim
<i>Bai 2009 [127]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
<i>Becker 2010 [128]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników, brak informacji o linii leczenia
<i>Binder 2012 [129]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej leczeni
<i>Boyer 2012 [130]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o występowaniu mutacji EGFR, brak wyodrębnionych wyników dotyczących bezpieczeństwa dla nowozdiagnozowanych chorych
<i>Brahmer 2014 [131]</i>	Niewłaściwa interwencja	Dawkę 150 mg otrzymywało 44,4% chorych, reszta otrzymywała dawki wyższe
<i>Cadranel 2012 [132]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla nowozdiagnozowanych chorych leczonych ERL z mutacją EGFR
<i>Chang 2011 [133]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak potwierdzonej mutacji genu EGFR, wyniki łącznie dla GEF i ERL, celem badanie było ocena wpływu dodania radioterapii do terapii EGFR-TKI
<i>Chen 2010 [134]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy w wieku powyżej 80 lat
<i>Chen 2012 [135]</i>	Niewłaściwa metodyka	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu z winorelbina; w badaniu zaprezentowano wyniki w zależności od obecności mutacji genu EGFR lub od podtypu histologicznego, zatem nie można z tego badania uzyskać wyniku dla populacji docelowej. Niemożliwe było także wykonanie porównania pośredniego z wykorzystaniem tego badania, nawet w momencie podjęcia decyzji o przedstawieniu takiego porównania niezależnie od podtypu histologicznego, ponieważ nie odnaleziono badania porównującego gefitynib z winorelbina
<i>Chiang 2013 [136]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o występowaniu mutacji EGFR
<i>Choi 2014 [137]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o linii leczenia
<i>Chouaid 2013 [138]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla erlotynibu i chemioterapii łącznie
<i>Christos 2012 [139]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla erlotynibu i chemioterapii łącznie
<i>Chu 2015 [140]</i>	Niewłaściwa metodyka	4 chorych z mutacją EGFR, brak wyodrębnionych dla nich wyników
<i>Chung 2012 [141]</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak odrębnych wyników dla nowozdiagnozowanych chorych leczonych erlotynibem

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Conforti 2013</i> [142]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z ogniskową progresją choroby po leczeniu erlotynibem lub gefitynibem, otrzymujący następnie radioterapię i kontynuację leczenia EGFR-TKI
<i>D'Angelo 2012</i> [143]	Niewłaściwa interwencja	Brak odrębnych wyników dla nowozdiagnozowanych chorych leczonych erlotynibem
<i>Dogan 2014</i> [144]	Niewłaściwa interwencja	23,8% chorych przyjmowało erlotynib
<i>Faehling 2010</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyodrębnionych wyników dla I linii leczenia (wyniki przedstawiono dla wszystkich linii łącznie)
<i>Faehling 2013</i> [145]	Niewłaściwa populacja	20% chorych nowozdiagnozowanych
<i>Fan 2011</i> [147]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z II linii leczenia
<i>Fang 2013</i> [148]	Niewłaściwa populacja	Erlotynib w drugiej i trzeciej linii leczenia
<i>Feld 2006</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne
<i>Fiala 2013a</i> [150]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z genem EGFR typu dzikiego
<i>Fiala 2013b</i> [151]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla erlotynibu i gefitynibu łącznie
<i>Fiala 2013c</i> [152]	Niewłaściwa populacja	Erlotynib w drugiej i trzeciej linii leczenia
<i>Fukudo 2013</i> [153]	Niewłaściwa populacja	23,9% chorych nowozdiagnozowanych
<i>Giroux 2010</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku
<i>Giuliani 2013a</i> [155]	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej leczeni
<i>Goto 2013</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Gridelli 2008</i> [157]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania
<i>Gridelli 2012b</i> [158]	Niewłaściwa populacja	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu i schematu cisplatyna+gemcytabina; w badaniu zaprezentowano wyniki w zależności od obecności mutacji genu EGFR lub od podtypu histologicznego, zatem nie można z tego badania uzyskać wyniku dla populacji docelowej. Niemożliwe było także wykonanie porównania pośredniego z wykorzystaniem tego badania, nawet w momencie podjęcia decyzji o przedstawieniu takiego porównania niezależnie od podtypu histologicznego, ponieważ w badaniu brali udział głównie chorzy rasy kaukaskiej (96,8%), a w badaniu dla gefitynibu względem chemioterapii – rasy azjatyckiej.
<i>Guo 2009</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
<i>Heigener 2014</i> [160]	Niewłaściwa populacja	10% chorych miało mutację EGFR, brak wyodrębnionych wyników dla populacji docelowej
<i>Heon 2010</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyodrębnionych wyników dla I linii leczenia (wyniki przedstawiono dla wszystkich linii łącznie)
<i>Heon 2012</i> [161]	Niewłaściwa interwencja	89% chorych a grupy badanej przyjmowało erlotynib, reszta gefitynib
<i>Hirsch 2011</i> [163]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla populacji docelowej
<i>Huang 2009</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Imai 2013 [165]</i>	Niewłaściwa populacja	W grupie EGFR-TKI 37,5% chorych było nowozdiagnozowanych
<i>Jackman 2007 [166]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy w wieku powyżej 70 lat
<i>Janne 2012 [167]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Jung 2012 [168]</i>	Niewłaściwa populacja	W większości chorzy wcześniej leczeni (nie można jednoznacznie stwierdzić ilu chorych było nowozdiagnozowanych, ale był to odsetek nie większy niż 30%)
<i>Kim 2009 [170]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o częstości występowania mutacji
<i>Kim 2014 [169]</i>	Niewłaściwa populacja	18,5% chorych było nowozdiagnozowanych
<i>Kowalski 2012 [171]</i>	Niewłaściwa populacja	Tylko 1 chory w próbie był wcześniej nieleczoney
<i>Kuiper 2012 [172]</i>	Niewłaściwa interwencja	Erlotynib podawany w skojarzeniu z sorafenibem
<i>Lee 2009 [175]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
<i>Lee 2010 [176]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
<i>Lee 2010 [178]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy wcześniej leczeni chemioterapią
<i>Lee 2011 [173]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy ze złym stanem sprawności (ECOG ≥ 2)
<i>Lee 2012 [177]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy ze złym stanem sprawności (ECOG ≥ 2)
<i>Lee 2014 [174]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla erlotynibu i gefitynibu łącznie
<i>Lilenbaum 2008 [179]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Locatelli-Sanchez 2013 [180]</i>	Niewłaściwa populacja	41,9 % chorych było nowozdiagnozowanych, brak wyodrębnionych wyników dla takich chorych leczonych erlotynibem, z mutacją EGFR
<i>Martinez-Navarro 2011 [181]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych nieleczonych, wyniki dla ERL i GEF dla pojedynczych chorych bez informacji, czy byli wcześniej leczeni
<i>Mekic-Abazovic 2012 [182]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o linii leczenia
<i>Merimsky 2012 [183]</i>	Niewłaściwa populacja	Status mutacji znany tylko u 3,7%, z czego 0,4% miało mutację EGFR (2 chorych). Brak wyników dla populacji docelowej.
<i>Na 2012 [184]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla erlotynibu i gefitynibu łącznie
<i>Nishino 2013a [186]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające wielkość zmian po 8 tygodniach leczenia, w którym w grupie erlotynibu było 51 chorych, a w grupie gefitynibu 5 chorych
<i>Nishino 2013b [185]</i>	Niewłaściwa metodyka	Włączani chorzy po progresji choroby po erlotynibie lub gefitynibie, wyniki łącznie
<i>Ono 2013 [187]</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Pallis 2012 [188]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Passaro 2014 [189]</i>	Niewłaściwa populacja	73% chorych leczonych erlotynibem miało mutację typu dzikiego, u pozostałych 27% status mutacji nie był znany
<i>Porta 2011 [190]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy z przerzutami do mózgu

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ritzwoller 2012</i> [191]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oceniające rodzaj leków przyjmowanych przez chorych
<i>Rosell 2009a</i> [192]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla I linii leczenia (wyniki przedstawiono dla wszystkich linii łącznie)
<i>Rosell 2010</i> [193]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa
<i>Rozensztajn 2014</i> [194]	Niewłaściwa populacja	13% chorych nowozdiagnozowanych
<i>Scheffler 2013</i> [195]	Niewłaściwa populacja	12,5% chorych miało mutację EGFR. Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Schneider 2008</i> [196]	Niewłaściwa populacja	19% chorych było nowozdiagnozowanych. Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Seto 2014</i> [197]	Niewłaściwy metodyka	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu z erlotynibem podawanym w skojarzeniu z bewacyzumabem, w którym uczestniczyło 99% chorych o podtypie histologicznym gruczolakorak. Niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego z wykorzystaniem tego badania, nawet w momencie podjęcia decyzji o przedstawieniu takiego porównania niezależnie od podtypu histologicznego, ponieważ nie odnaleziono badania porównującego gefitynib z erlotynibem podawanym w skojarzeniu z bewacyzumabem
<i>Song 2013</i> [198]	Niewłaściwa populacja	30% chorych miało mutację EGFR. Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Soo 2011</i> [199]	Niewłaściwa metodyka	Wpływ pochodzenia etnicznego na leczenie
<i>Stinchcombe 2011</i> [200]	Niewłaściwa populacja	Nieznany status mutacji. Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Stinchcombe 2013</i> [201]	Niewłaściwa populacja	Nieznany status mutacji, 50% chorych otrzymało drugą linię leczenia. Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Sun 2013</i> [202]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla pierwszej linii leczenia erlotynibem
<i>Suzumura 2012</i> [203]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji na temat linii leczenia
<i>Takeda 2014</i> [204]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla pierwszej linii leczenia
<i>Tam 2013</i> [205]	Niewłaściwa populacja	Nieznany status mutacji. Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Tiseo 2009</i> [206]	Niewłaściwa populacja	Co najmniej II linia leczenia
<i>Tseng 2012</i> [207]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla pierwszej linii leczenia erlotynibem z mutacją EGFR
<i>Uhm 2009</i> [208]	Niewłaściwa populacja	Większość chorych po co najmniej 1 cyklu chemioterapii
<i>Van Meerbeeck 2014</i> [209]	Niewłaściwa populacja	Nieznany status mutacji. Brak wyników dla populacji docelowej
<i>Wang 2009a</i> [213]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
<i>Wang 2009b</i> [214]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
<i>Wang 2010</i> [211]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Wang 2013a [212]	Niewłaściwa metodyka	Analiza kosztów efektywności na podstawie danych klinicznych z badania <i>OPTIMAL</i>
Wang 2013b [210]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla pierwszej linii leczenia erlotynibem
Weber 2014 [215]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla nowozdiagnozowanych chorych leczonych ERL z mutacją EGFR
Weickhardt 2012 [216]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o linii leczenia
Won 2011 [217]	Niewłaściwa populacja	Wpływ mutacji na wyniki, tylko 31% chorych przyjmowało I linię leczenia
Wu 2012 [219]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla pierwszej linii leczenia erlotynibem chorych z mutacją
Wu 2013 [220]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla pierwszej linii leczenia erlotynibem
Xu 2010 [221]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
Xu 2011 [222]	Niewłaściwa populacja	Nieznany status mutacji. Brak wyników dla populacji docelowej
Yang 2009 [223]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
Yang 2009 [224]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
Yoshida 2013 [225]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy nowozdiagnozowani przyjmowali gefitynib
Yoshioka 2014 [226]	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla pierwszej linii leczenia chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1
Zhang 2008 [228]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
Zhang 2009 [227]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
Zhu 2009 [229]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku chińskim
Zhu 2010 [230]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla I linii

Źródło: opracowanie własne

Tabela 42.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Akamatsu 2013</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dotyczące śródmiąższowej choroby płuc dla chorych z badań <i>NEJ002</i> (włączone do analizy) i <i>Mitsudomi 2010</i> (wykluczone z analizy, powód przedstawiony poniżej)
<i>Fukuoka 2011</i> [232]	Niewłaściwa interwencja	Ostateczne wyniki badania <i>IPASS (Mok 2009)</i> , wykluczonego z analizy (powód przedstawiony poniżej)
<i>Goto 2012</i> [233]	Niewłaściwa interwencja	Analiza wyników chorych z badania <i>IPASS (Mok 2009)</i> , wykluczonego z analizy (powód przedstawiony poniżej)
<i>Han 2011</i> [235]	Niewłaściwa metodyka	Inny cel badania, wyniki dla poszczególnych genotypów
<i>Han 2012</i> [234]	Niewłaściwa metodyka	Niespójny z badaniem <i>OPTIMAL</i> okres obserwacji. Badanie dotyczy uczestników rasy azjatyckiej, więc nie kwalifikuje się do porównania pośredniego z badaniem <i>EURTAC</i>
<i>Heon 2012</i> [236]	Niewłaściwa interwencja	Brak wyodrębnionych wyników dla chorych stosujących gefitynib
<i>Ichihara 2013</i> [237]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Ikeda 2012</i> [238]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Kawahara 2012</i> [239]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Knetki-Wroblewska 2012</i> [240]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Lee 2011</i> [241]	Niewłaściwa metodyka	Inny cel badania wyniki w zależności od obecności w osoczu cell-free DNA (CFDNA), ponadto dla punktów końcowych wspólnych brak możliwości porównania ze względu na okres obserwacji, w niniejszym badaniu wynosił 36 m-cy, a w badaniach do porównania pośredniego maksymalnie powyżej 18,9 m-cy
<i>Lee 2012</i> [245]	Niewłaściwy komparator	Niespójny z badaniem <i>OPTIMAL</i> okres obserwacji. Badanie dotyczy uczestników rasy azjatyckiej, więc nie kwalifikuje się do porównania pośredniego z badaniem <i>EURTAC</i>
<i>Lee 2013</i> [243]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla erlotynibu i gefitynibu przedstawiono łącznie
<i>Lee 2013</i> [244]	Niewłaściwa metodyka	Niespójny z badaniem <i>OPTIMAL</i> okres obserwacji. Badanie dotyczy uczestników rasy azjatyckiej, więc nie kwalifikuje się do porównania pośredniego z badaniem <i>EURTAC</i>
<i>Lee 2014</i> [242]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Malapelle 2013</i> [246]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Mitsudomi 2010 [247]</i>	Niewłaściwa metodyka	Niespójny z badaniem OPTIMAL okres obserwacji. Badanie dotyczy uczestników rasy azjatyckiej, więc nie kwalifikuje się do porównania pośredniego z badaniem EURTAC
<i>Mok 2009 [248]</i>	Niewłaściwa interwencja	Większość chorych (ponad 70%) przyjmowała chemioterapię opartą na cisplatinie lub karboplatinie w skojarzeniu z gemcytabiną, a dopiero później zostali oni przydzielani do grup chorych przyjmujących erlotynib lub placebo; niewłaściwy komparator dla erlotynibu – placebo – niezgodny z komparatorem zastosowanym w badaniu OPTIMAL, w którym również analizowano wyniki dla rasy azjatyckiej – w badaniu IPASS odsetek chorych rasy azjatyckiej przekraczał 90%
<i>Morere 2010 [249]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o występowaniu mutacji EGFR
<i>Oizumi 2012 [250]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Wyniki dotyczące jakości życia z badania NEJ002 – brak spójnych punktów końcowych dotyczących jakości życia z badaniem OPTIMAL
<i>Park 2013 [251]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Satoh 2011 [252]</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza skuteczności zmniejszonej dawki gefitynibu
<i>Sunaga 2007 [253]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Takeda 2014 [254]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Tateishi 2013 [255]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne
<i>Thongprasert 2011 [256]</i>	Niewłaściwa metodyka	Niespójny z badaniem OPTIMAL okres obserwacji. Badanie dotyczy uczestników rasy azjatyckiej, więc nie kwalifikuje się do porównania pośredniego z badaniem EURTAC
<i>Tsai 2011 [257]</i>	Niewłaściwa interwencja	Gefitynib w skojarzeniu z inną interwencją
<i>Verduyn 2012 [258]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Wang 2012 [259]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd dla gefitynibu w porównaniu z chemioterapią. Wszystkie badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do przeglądu zostały przeanalizowane
<i>Watanabe 2014 [260]</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy chorych z badania NEJ002 z rzadkim rodzajem mutacji
<i>Wu 2011 [264]</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy po przebytej terapii, również chemioterapii (II i późniejsza linia)
<i>Wu 2012a [261]</i>	Niewłaściwa populacja	Brak wyodrębnionych wyników dla I linii leczenia chorych z mutacją EGFR w badanych grupach
<i>Wu 2012b [262]</i>	Niewłaściwa interwencja	Okolo 50% chorych poddano leczeniu II lub III linii podczas fazy <i>follow-up</i> . Wyniki dla podgrupy chorych z badania NEJ002

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Wu 2013 [263]	Niewłaściwa metodyka	Wspólne punkty końcowe z badaniem OPTIMAL dotyczące jakości życia ocenianie na całej populacji (bez analizy w podgrupie chorych z mutacją EGFR). W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych brak spójnego z badaniem OPTIMAL okresu obserwacji. Badanie dotyczy uczestników rasy azjatyckiej, więc nie kwalifikuje się do porównania pośredniego z badaniem EURTAC
Zhang 2005 [265]	Niewłaściwa populacja	Chorzy po I linii leczenia

Źródło: opracowanie własne

13.10. Skale oceny jakości badań

Tabela

43.

Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela

44.

Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela

45.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela

46.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> - badanie z randomizacją = jakość wysoka - badanie obserwacyjne = jakość niska - jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania - ważna niezgodność wyników (-1) - umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych - nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) - duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) - bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) - wykazanie zależności efektu od dawki (+1) - wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela

47.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

14. Spis tabel

Tabela 1. Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca w ciągu 2011 roku w Polsce	23
Tabela 2. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), okolicznych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w raku płuca.....	27
Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka płuca	28
Tabela 4. Skala sprawności Karnofsky'ego	30
Tabela 5. Skala sprawności ECOG	30
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia I linii zaawansowanego lub rozsiazonego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.....	35
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w I linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR	39
Tabela 8. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR	44
Tabela 9. Szczegóły dotyczące finansowania erlotynibu i gefitynibu ze środków publicznych w Polsce.....	51
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	71
Tabela 11. Metodyka badań włączonych do analizy	75

Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań: <i>EURTAC</i> , <i>OPTIMAL</i> , <i>NEJ002</i> oraz <i>Lim 2014</i>	80
Tabela 13. Porównanie cech populacji uczestników badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>) i <i>NEJ002</i>	86
Tabela 14. Czas przeżycia wolny od progresji choroby w grupach kontrolnych badań <i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	87
Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w grupach kontrolnych badań <i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	87
Tabela 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych badań <i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i>	88
Tabela 17. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Chen 2013</i>) i <i>EURTAC</i> (publikacja <i>Rosell 2012</i>)	91
Tabela 18. Porównanie pośrednie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacje <i>Zhou 2011</i> i <i>Chen 2013</i>) i <i>NEJ002</i> (publikacje <i>Maemondo 2010</i> i <i>Inoue 2013</i>)	93
Tabela 19. Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>) i <i>NEJ002</i> (publikacja <i>Maemondo 2010</i>).....	95
Tabela 20. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Lim 2014</i>	96
Tabela 21. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania <i>Lim 2014</i>	97
Tabela 22. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania <i>Lim 2014</i>	97
Tabela 23. Podsumowanie skuteczności dla porównania erlotynibu względem gefitynibu na podstawie badań <i>EURTAC</i> , <i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i> (porównanie pośrednie) oraz <i>Lim 2014</i>	100

Tabela 24. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>) i <i>NEJ002</i> (publikacja <i>Maemondo 2010</i>).....	105
Tabela 25. Porównanie pośrednie częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>) i <i>NEJ002</i> (publikacja <i>Maemondo 2010</i>)	107
Tabela 26. Porównanie pośrednie częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>) i <i>NEJ002</i> (publikacja <i>Maemondo 2010</i>).....	109
Tabela 27. Porównanie pośrednie częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>) i <i>NEJ002</i> (publikacja <i>Maemondo 2010</i>).....	111
Tabela 28. Porównanie pośrednie częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>) i <i>NEJ002</i> (publikacja <i>Maemondo 2010</i>).....	114
Tabela 29. Porównanie pośrednie częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> (publikacja <i>Zhou 2011</i>) i <i>NEJ002</i> (publikacja <i>Maemondo 2010</i>)	116
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Lim 2014</i>	117
Tabela 31. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania erlotynibu względem gefitynibu na podstawie badań <i>OPTIMAL</i> i <i>NEJ002</i> (porównanie pośrednie) oraz <i>Lim 2014</i>	119
Tabela 32. Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34) – erlotynib i gefitynib w I linii leczenia.....	163
Tabela 33. Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C.34)	168

Tabela 34 Zakończone (nieopublikowane) randomizowane badanie kliniczne porównujące erlotynib względem gefitynibu w populacji docelowej	172
Tabela 35. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	173
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	175
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	176
Tabela 38. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	177
Tabela 39. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania erlotynibu u chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR	178
Tabela 40. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	191
Tabela 41. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	194
Tabela 42. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	199
Tabela 43. Kryteria Cook.....	202
Tabela 44. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	202
Tabela 45. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	203
Tabela 46. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	204
Tabela 47. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	205

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	56
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	63
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap	68

16. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 4. Chorostowska-Wynimko J., *Diagnostyka mutacji genu EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce (2011 – 2014) – wyniki badania ankietowego*, Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej przy Instytucie Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o. w Lublinie
 5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
 6. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
 7. Enriqueta F., *European Society for Medical Oncology – Diagnostic work up in NSCLC and the importance of optimal tissue management in the era of personalised medicine*, <http://oncologypro.esmo.org/content/download/38062/749495/file/diagnostic-NSCLC-optimal-tissue-management-Felip.pdf> (data dostępu 26.01.2015 r.)
 8. Gao G., Ren S., Li A. i in., *Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials*, International Journal of Cancer 2012, 131(5): E822-9
 9. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 10. Gupta R., Dastane A., M., McKenna R. Jr., *The predictive value of epidermal growth factor receptor tests in patients with pulmonary adenocarcinoma: revive of current “best evidence” with meta-analysis*, Human Pathology 2009, 40, 356-365
-

11. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 26.01.2015 r.)
12. Hirsch F., R., Dziadziuszko R., Varella-Garcia M., *First-generation epidermal growth factor receptor inhibitor in non-small cell lung cancer: clinical impact of the epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization assay*, *Journal Thorac. Oncol.* 2008; 3: Suppl 2, str. 138–142
13. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
14. Kowalczyk A., Szutowicz-Zielińska E., Dziadziuszko R., *Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca*, *Onkologia w praktyce klinicznej*, 2005, tom 1, nr 4
15. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii*. <http://85.128.14.124/krn/> (data dostępu 26.01.2015 r.)
16. Krawczyk P., Ramlau R., Chrostowska-Wynimko J. i in., *The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study*, *J Cancer Res Clin Oncol* 2014, 3 August, DOI 10.1007/s00432-014-1789-x
17. Leppert W., *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną, stacjonarną i domową*, *Medycyna paliatywna* 2010, 1: 25-34
18. Liang Z., Zhang J., Zeng X. i in. *Relationship between EGFR expression, copy number and mutation and mutation in lung adenocarcinomas*, *BMC Cancer* 2010, 10:376
19. Marchetti A., Martella C., Felicioni L. I in. *EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment*, *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23 (4)
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.

-
21. Pazdur R., *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*, The Oncologist 2008, 13 (suppl 2): 19-21
 22. Piekarski J., *TNM, klasyfikacja nowotworów złośliwych*, International Union Against Cancer, wyd. Via Medica 2010
 23. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 26.01.2015 r.)
 24. Raszka A., Ziemińska A., Wiechetek A., *Metody i techniki biologii molekularnej w biotechnologii środowiskowej*, Czasopismo Techniczne, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej 2009 (2): 101-114
 25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 26. Rusch V., Klimstra D., Venkatraman E. i in., *Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression*, Clin Cancer Res 1997, 3: 515-522
 27. Rzyman W., *Rak płuca*, Forum Medycyny Rodzinnej 2008, 2 (6): 407-419
 28. Saijo N., Fukuoka M., Thongprasert S. i in., *Lung cancer working group report*. Jpn J Clin Oncol. 2010 Sep; 40 Suppl 1: i7-12
 29. Shinojima N., Tada K., Shiraishi S., *Prognostic Value of epidermal growth factor receptor In patients with glioblastoma multiforme*, Cancer Research 2003, 63: 6962-6970
 30. Synovate Healthcare, June 2010, dane dostarczone przez Zamawiającego
 31. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 721-730
 32. Tsao M., Sakurada A., Jean-Claude C. i in. *Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome*, N Engl J Med. 2005, 353: 133-144
-

-
33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 34. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 26.01.2015 r)
 35. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
 36. Whitehouse M., Slevin M., *Lung Cancer*, Cancer 1996
 37. Yates J., W., Chalmer B., McKegney F., P., *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky Performance Status*, Cancer 1980, 45: 2220-2224

Wytyczne i rekomendacje

38. Alberta Health Services, *Non-small cell lung cancer stage IV, Clinical Practice Guideline*, 2013 <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> (data dostępu 26.01.2015 r)
 39. Azzoli C.G., Terin S., Aliff T. i. in., *2011 Focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer*, J Clin Oncol 29, 2011 by American Society of Clinical Oncology
 40. Camps C., Felip E., Garcia-Campelo R., *SEOM clinical guidelines for treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2013*, Clin Transl Oncol 2013, 15: 977-984
 41. Cancer Care Ontario, *First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer*, Review January 29, 2014, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=45737> (data dostępu 26.01.2015 r)
 42. Cancer Care Ontario, *Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline*. Report Date: May 8, 2014. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353> (data dostępu 26.01.2015)
-

-
43. De Marinis F., Rossi A., Di Maio M., i in. *Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines*, Lung Cancer 2011 (73): 1-10
 44. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Giotrif® 50 mg, 40 mg, 30 mg, 20 mg, comprimé pellicule*, 19 février 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13272_GIOTRIF_PIC_INS_Avis2_CT13272.pdf (data dostępu 26.01.2015 r)
 45. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Iressa® 250 mg, film coated tablets (CIP 395 950-7)*, 4 November 2009, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/iressa_ct_6839.pdf (data dostępu 26.01.2015 r)
 46. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Tarceva® 25 mg, 100 mg, 150 mg, film coated tablets (CIP 396 232-3, 396 234-6, 396 235-2)*, 6 June 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/tarceva_ct_12040.pdf (data dostępu 26.01.2015 r)
 47. Jassem J., Biernat W., Bryl M. i in. *Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów*. Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 133–149
 48. Krzakowski M., Jassem J., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Warszawa 2013
 49. National Cancer Institute at the National Institutes of Health, *Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version, Stage IIIB NSCLC Treatment* www.cancer.gov (data dostępu 26.01.2015 r)
 50. National Institute for Health and Care Excellence, *Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*, NICE technology appraisal guidance 310, april 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/guidance-afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutation-positive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> (data dostępu 26.01.2015 r)
 51. National Institute for Health and Care Excellence, *Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer*, Technology appraisal guidance (no. 258) 2012
-

-
52. National Institute for Health and Care Excellence, *Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*, Technology appraisal guidance (no. 192) 2010
 53. National Institute for Health and Care Excellence, Lung cancer: *The diagnosis and treatment of lung cancer*, NICE clinical guideline 121, April 2011, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/guidance-lung-cancer-pdf> (data dostępu 26.01.2015 r)
 54. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Version 3.2015), *Non-Small Cell Lung Cancer*, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (data dostępu: 27.01.2015)
 55. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, Afatinib, tablet, 20mg, 30mg, 40mg and 50mg, (as dimaleate), Giotrif®*, lipiec 2013, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-first-line-psd-07-2013.pdf> (data dostępu 26.01.2015 r)
 56. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, Erlotinib, tablets, 25 mg, 100 mg, 150 mg (as hydrochloride), Tarceva®*, lipiec 2013, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/erlotinib-psd-07-2013.pdf> (data dostępu 26.01.2015 r)
 57. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, Gefitinib, tablet, 250mg, Iressa®*, July 2013, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/gefitinib-psd-07-2013.pdf> (data dostępu 26.01.2015 r)
 58. Reck M., Popat S., Reinmuth N. i in., *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 2014, 25(Suppl.3): iii27–iii39
 59. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 20 mg, Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 30 mg, Giotrif®, afatinib, tabletki powlekane, 40 mg, jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia w ramach programu lekowego
-

„Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”
www.aotm.gov.pl (data dostępu 26.01.2015 r)

60. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 37/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego, www.aotm.gov.pl (data dostępu 26.01.2015 r)
61. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva®, erlotynib, tab. Powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach programu lekowego Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34) www.aotm.gov.pl (data dostępu 26.01.2015 r)
62. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of lung cancer*. Edinburgh: SIGN; 2014 (SIGN publication no. 137)
63. Scottish Medicines Consortium, *Afatinib 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg film-coated tablets (Giotrif®)* No. 920/13, 08 November 2013
64. Scottish Medicine Consortium *Erlotinib 25, 100 and 150 mg film-coated tablets (Tarceva®)* No. (749/11), 09 December 2011
65. Scottish Medicine Consortium *Resubmission gefitinib 250mg film-coated tablets (Iressa®)* No. (615/10), 05 November 2010

Badania włączone do analizy:

66. Chen G., Feng J., Zhou C., *Quality of life (QoL) analyses from optimal (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC)*, *Annals of Oncology* 2013. 24 (6) (pp 1615-1622)
 67. EMA, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the Meeting 1-3 October 2012*, 31 October 2012, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2012/11/WC500134637.pdf (data dostępu 27.01.2015 r)
 68. FDA. *Prescribing information. Tarceva® (erlotinib) tablets, for oral use*. 2014 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021743s019lbl.pdf (data dostępu 27.01.2015 r)
-

-
69. Gao G., Ren S., Li A. i in., *Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials*, Int. J. Cancer 2012, Sep 1;131(5):E822-9
70. Haaland B. Tan P., De Castro Jr., Lopes G., *Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations*, Journal of Thoracic Oncology 2014, 9 (6): 805-811
71. Haspinger E.R., Agustoni F., Torri V i in., *Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations*. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.11.005. [Epub ahead of print]
72. Inoue A., Kobayashi K., Maemondo M. i in., *Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002)*, Annals of Oncology 2013, 24 (1): 54-59 Article Number: mds214
73. Lim S., Lee J., Sun JM. I in., *Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21*, Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2014, 9(4): 506-11
74. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., i in., *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. N Engl J Med. 2010, 362: 2380-2388
75. Paz-Ares L., Soulieres D., Moecks J. i in., *Pooled analysis of clinical outcome for EGFR TKI-treated patients with EGFR mutation-positive NSCLC*, J Cell Mol Med 2014, 18(8): 1519-1539
76. Pilotto S., Di Maio M., Peretti U. i in. *Predictors of outcome for patients with lung adenocarcinoma carrying the epidermal growth factor receptor mutation receiving 1st-line tyrosine kinase inhibitors: Sensitivity and meta-regression analysis of randomized trials*. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2014, 90 (2): 135-145
77. Rosell R., Cacereny E., Gervais R., i in., *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell*
-

lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, The Lancet Oncology 2012, 13 (3) (pp 239-246)

78. URPLWMiPB. *Informacje dotyczące związku preparatu erlotynib (Tarceva) z perforacją przewodu pokarmowego (25.05.2009)*. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1113/original/Skan_final_approved_DDL_Tarceva_25.05.09.pdf?1283417789 (data dostępu 27.01.2015 r)
79. Zhang W.-Q., Li T., Li H. *Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with/without EGFR-mutation: Evidence based on recent phase III randomized trials*. Medical Science Monitor 2014, 20: 2666-2676
80. Zhou C., Wu Y.L., Chen G., i in., *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):735-42

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap przeglądu systematycznego

81. Anonymous, *First-line erlotinib inferior to chemo in advanced lung cancer*, Oncology (Williston Park) 2012, 26 (10): 930-1
82. Anonymous, *Irreversible and reversible EGFR inhibitors are directly compared in NSCLC*, Cancer Discovery, 2012, 2 (8) :664
83. BlueCross BlueShield Association *Epidermal growth factor receptor mutations and tyrosine kinase inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer* (Structured abstract) Chicago IL: Blue Cross Blue Shield Association (BCBS) 2007, Blue Cross Blue Shield Association (BCBS), US: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32010000201/frame.html>
84. Carrion R.P., Gracian A.C., Hernandez P.S., *Erlotinib as a single agent in select subsets of patients with advanced non-small-cell lung cancer*, Clinical Lung Cancer 2007, 8(7):425-8
85. Chen Y.-M., Whang-Peng J., Chen C.-M., *First-line Systemic Therapy for Metastatic Non-small-cell Lung Cancer – A Review*, Journal of Experimental and Clinical Medicine 2011, 3 (3): 116-120
-

-
86. Elting L., Chang Y., Parelkar P. i in., *Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: A meta-analysis*, Supportive Care in Cancer 2013, 21 (11): 3243-3254
 87. Garden B., Wu S., Lacouture M., *The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: A systematic review of the literature and meta-analysis*, Journal of the American Academy of Dermatology 2012, 67 (3): 400-408
 88. Gao H., Ding X., Wei D. i in. *Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis*, Transl Lung Cancer Res 2012, 1(2): 129-144
 89. Gao H., Ding X., Wei D i in., *Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials (Structured abstract)*, Anti-Cancer Drugs, 2011, 22(9): 842-852
 90. Goffin J., Lacchetti C., Ellis P.M. i in., *First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review*, Journal of Thoracic Oncology 2010, 5 (2): 260-274
 91. Guirgis H., *Proposal for a novel methodology to screen and score cost versus survival for anticancer drugs in metastatic disease: Could cost weigh in evaluation?*, Journal of Oncology Practice 2012, 8 (4): 224-230
 92. Hawkins N., Scott D., Woods B., Thatcher N. *No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data (Structured abstract)*, Value in Health 2009, 12(6): 996-1003
 93. Health Technology Assessment, *Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFR) testing for prediction of response to EGFR-targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) drugs in patients with advanced non-small-cell lung cancer : an evidence-based and economic analysis (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database 2010, 4
 94. Health Technology Assessment, *Erlotinib hydrochloride (Tarceva) for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR mutations - first line (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database 2010, 4
 95. Ho W., Wong H., Yau T., *The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: What do we need to know as ophthalmologists?*, Acta Ophthalmologica 2013, 91 (7): 604-609
 96. Jia Y., Lacouture M., Su X., Wu S, *Risk of skin rash associated with erlotinib in cancer patients: a meta-analysis (Structured abstract)*, Journal of Supportive Oncology 2009, 7 (6): 211-217
-

-
97. Lee C., Brown C., Gralla R., *Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: A meta-analysis*, Journal of the National Cancer Institute. 2013, 105 (9): 595-605
98. Li X., Liu S., Gu H., Wang D., *Surrogate end points for survival in the target treatment of advanced non-small-cell lung cancer with gefitinib or erlotinib*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2012, 138 (11): 1963-1969
99. Liang W., Wu X., Fang W. i in., *Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations*, PLoS ONE 2014, 9 (2), Article Number: e85245
100. Liu S., Wang D., Chen B. i in., *The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status (Structured abstract)*, Lung Cancer 2011, 73 (2): 203-210
101. Pan G., Ke S., Zhao J, *Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract)*, Database of Abstracts of Reviews of Effects 2013, 4: 107-116
102. Paz-Ares L., Soulieres D., Melezinek I. i in., *Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis*, J Cell Mol Med 2010, 14(1-2): 51-69
103. Perez Carrion R., Cubillo Gracian A., Salinas Hernandez P., *Erlotinib as a single agent in select subsets of patients with advanced non-small-cell lung cancer*, Clinical Lung Cancer 2007, 8 (7): 425-428
104. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Barni S., *Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of 13 randomized trials*, Clinical Lung Cancer 2012, 13 (2): 107-114
105. Petrelli F., Cabiddu M., Borgonovo K., Barni S., *Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials*, Annals of Oncology 2012, 23 (7): 1672-1679
106. Qi W-X., Fu S., Zhang Q., Guo X-M., *Anti-epidermal-growth-factor-receptor agents and complete responses in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 17 phase III randomized controlled trials*, Current Medical Research & Opinion 2014: 1-9
-

-
107. Qi W-X., Sun Y-J., Shen Z., Yao Y., *Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials*, Journal of Chemotherapy 2014, doi 10.1179/1973947814Y.0000000189
108. Qi W., Tang L.-N., Sun Y.-J. i in., *Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors: An up-to-date meta-analysis of 27 randomized controlled trials*, Annals of Oncology 2013, 24 (12): 2943-2952
109. Qi W.-X., Tang L.-N., He A.-N., i in., *Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with EGFR-TKIs: A meta-analysis of 22 phase III randomized controlled trials*, Respiratory Medicine 2013, 107 (8): 1280-1283
110. Saad E.D., Adamowicz K., Katz A., Jassem J., *Assessment of quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: An overview of recent randomized trials*, Cancer Treatment Reviews 2012, 38 (6): 807-814
111. Sheng Z. Zhang Y. *EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer*. Medical Oncology 2015, 32 (1): 420
112. Shi L., Tang J., Tong L., Liu Z., *Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials*, Lung Cancer 2014, 83 (2): 231-239
113. Smith J., *Erlotinib: Small-molecule targeted therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer*, Clinical Therapeutics 2005, 27 (10): 1513-1534
114. Sun L., Ma J.T., Zhang S.L. i in. *Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis*. Medical Oncology 2015, 32 (2): 473
115. Tort S., Gallardo D., MacBeth F. i in., *Erlotinib for advanced non-small cell lung cancer*, *Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols* 2007 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD006724 YR: 2007 NO: 3 PB: John Wiley & Sons, Ltd US: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006724/frame.html>
116. Tsujino K., Kawaguchi T., Kubo A. i in., *Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib*, Journal of Thoracic Oncology 2009, 4 (8): 994-1001
-

-
117. Xu C., Zhou Q., Wu Y.-L., *Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? - A literature-based meta-analysis*, Journal of Hematology and Oncology 2012, 5, Article Number: 62
118. Yang X., Yang K., Kuang K., *The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review*, Current Oncology Reports 2014, 16(6):390
119. Zhang J., Huang Y., Li X., i in., *The impact of tumor size change after target therapy on survival: Analysis of patients enrolled onto three clinical trials of advanced NSCLC from one institution*, OncoTargets and Therapy 2012, 5 : 349-355
120. Zhang J.-W., Zhao Y.-Y., Guo Y. i in., *The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer*, Chinese Journal of Cancer 2014, 33 (2): 105-114
121. Zhang X., Li Y., Li H. i in., *Combined EGFR and VEGFR versus single EGFR signaling pathways inhibition therapy for NSCLC: A systematic review and meta-analysis*, PLoS ONE 2012, 7 (8), Article Number: e40178

II etap przeglądu systematycznego

122. Aerts J., Codrington H., Lankheet N., i in., *A randomized phase II study comparing erlotinib versus erlotinib with alternating chemotherapy in relapsed non-small-cell lung cancer patients: The NVALT-10 study*, Annals of oncology, 2013, 24 (11): 2860-2965
123. Ailawadhi S., Derby L., Natarajan R. i in., *Erlotinib for metastatic non-small-cell lung cancer: First-, second- or third-line setting - Does it matter? A single-institution experience*, Oncology 2009, 76 (2): 85-90
124. Ansen S., Bangard C., Querings S., i in., *Osteoblastic response in patients with non-small cell lung cancer with activating EGFR mutations and bone metastases during treatment with EGFR kinase inhibitors*, Journal of Thoracic Oncology 2010, 5 (3): 407-409
125. Ardavanis A., Koumna S., Fragos I. i in., *Erlotinib monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: An effective approach with low toxicity*, Anticancer Research 2008, 28 (4 C): 2409-2415
126. Augustovski F., Pichon Riviere A., Alcaraz A, i in., *Erlotinib for the management of advanced lung cancer (Structured abstract)*, Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2005 US <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clhta/articles/HTA-32005001227/frame.html>
-

-
127. Bai H., Han B., *The analysis of erlotinib on brain metastases in patients with non-small-cell lung cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009, 12 (12): 1271-1275
128. Becker A., Van Wijk A., Smit E.F. i in., *Side-effects of long-term administration of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer*, Journal of Thoracic Oncology 2010, 5 (9): 1477-1480
129. Binder D., Buckendahl A., Hubner R., i in., *Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Impact of dose reductions and a novel surrogate marker.*, Medical Oncology 2012, 29 (1): 193-198
130. Boyer M., Horwood K., Pavlakis N. in., *Efficacy of erlotinib in patients with advanced Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC): Analysis of the Australian subpopulation of the TRUST study*, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2012, 8 (3): 248-254
131. Brahmer J., Lee J., Traynor A., i in. *Dosing to rash: A phase II trial of the first-line erlotinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3503)*, European Journal of Cancer 2014, 50 (2): 302-308
132. Cadranel J., Mauguen A., Faller M. i in., *Impact of systematic EGFR and KRAS mutation evaluation on progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated by erlotinib in a French prospective cohort (ERMETIC project-Part 2)*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7 (10): 1490-1502
133. Chang C.-C., Chi K.-H., Kao S.-J. i in., *Upfront gefitinib/erlotinib treatment followed by concomitant radiotherapy for advanced lung cancer: A mono-institutional experience*, Lung Cancer 2011, 73 (2): 189-194.
134. Chen K.-Y., Chen J.-H., Shih J.-Y. i in., *Octogenarians with advanced non-small cell lung cancer: Treatment modalities, survival, and prognostic factors*, Journal of Thoracic Oncology 2010, 5 (1): 82-89
135. Chen Y., Tsai C., Fan W. i in. *Phase II randomized trial of erlotinib or vinorelbine in chemo-naïve, advanced, non-small cell lung cancer patients aged 70 years or older*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7 (2) : 412-418
136. Chiang C., Tsai C., Chou T. i in. *Erlotinib in patients with advanced lung squamous cell carcinoma*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2013, 71 (1) : 203-208
-

-
137. Choi C., Kim M., Lee J., Kim H., *Advanced lung adenocarcinoma harboring a mutation of the epidermal growth factor receptor: CT findings after tyrosine kinase inhibitor therapy*, Radiology 2014, 270 (2): 574-582
138. Chouaid C., Le Caer H., Corre R. i in., *Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505)*, Clinical Lung Cancer 2013, 14 (2) : 103-107
139. Christos C., Herve L., Chrystelle L. i in., *Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504)*, BMC Cancer 2012, 301
140. Chu M.P.; Ghosh S.; Chambers C.R. i in. *Gastric Acid suppression is associated with decreased erlotinib efficacy in non-small-cell lung cancer*. Clinical Lung Cancer 2015, 16 (1): 33-9
141. Chung K., Wu S., Wu J. i in., *Clinical outcomes in non-small cell lung cancers harboring different exon 19 deletions in EGFR*, Clinical Cancer Research 2012, 18 (12): 3470-3477
142. Conforti F. Catania C. Toffalorio F. i in., *EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung*, Lung Cancer 2013, 81 (3): 440-444
143. D'Angelo S.P. Janjigian Y.Y. Ahye N., *Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: Results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7 (12): 1815-1822
144. Dogan M., Demirkazik A., Tukun A. i in., *The relationship between common EGFR, BRAF, KRAS mutations and prognosis in advanced stage non-small cell lung cancer with response to the treatment in Turkey*, Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi 2014, 24 (1): 1-10
145. Faehling M., Eckert R., Kamp T. i in., *EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment beyond progression in long-term Caucasian responders to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A case-control study of overall survival*, Lung Cancer 2013, 80 (3): 306-312
146. Faehling M., Eckert R., Kuom S. i in., *Annals of Oncology, Conference: 34th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO) Stockholm Sweden 2008 Benefit of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer is related to smoking status, gender, skin rash and radiological response but not to histology and treatment line*, Oncology 2010, 78 (3-4): 249-258
-

-
147. Fan W.-C., Yu C.-J., Tsai C.-M. i in., *Different efficacies of erlotinib and gefitinib in Taiwanese patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter study*, Journal of Thoracic Oncology 2011, 6 (1): 148-155
148. Fang W., Liang W., Huang Y. i in., *Efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for chinese patients with squamous cell carcinoma of lung harboring EGFR mutation*, Journal of Thoracic Disease 2013, 5 (5): 585-592
149. Feld R., Sridhar S.S., Shepherd F.A. i in., *Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline (Structured abstract)*, 2006 US: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cldare/articles/DARE-12008008132/frame.html>
150. Fiala O., Pesek M., Finek J. i in. *Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice*, Neoplasma 2013, 60 (1): 26-32
151. Fiala O., Pesek M., Finek J. i in., *Comparison of EGFR-TKI and chemotherapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation-positive NSCLC*, Neoplasma 2013, 60 (4): 425-431
152. Fiala O., Pesek M., Finek J. i in., *Gene mutations in squamous cell NSCLC: Insignificance of EGFR, KRAS and PIK3CA mutations in prediction of EGFR-TKI treatment efficacy*, Anticancer Research 2013, 33 (4): 1705-1712
153. Fukudo M., Ikemi Y., Togashi Y. i in., *Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of erlotinib and pharmacogenomic analysis of plasma and cerebrospinal fluid drug concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer*, Clinical Pharmacokinetics 2013, 52 (7): 593-609
154. Giroux Leprieur E., Friard S., Couderc L.-J., *Improvement of psoriasis in a lung cancer patient treated with erlotinib*, European Journal of Dermatology 2010, 20 (2): 243-244
155. Giuliani J., Marzola M. *Skin rash during erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: Is age a clinical predictor?* Archives of Dermatological Research 2013, 305 (7): 653-658
156. Goto K., Nishio M., Yamamoto N. i in., *A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)*, Lung Cancer 2013, 82 (1): 109-114
157. Gridelli C., Butts C., Ciardiello F. i in., *An international, multicenter, randomized phase III study of first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine versus first-line*
-

-
- cisplatin/gemcitabine followed by second-line erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer: Treatment rationale and protocol dynamics of the TORCH trial*, *Clinical Lung Cancer* 2008, 9 (4): 235-238
158. Gridelli C., Ciardiello F., Gallo C. i in., *First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The TORCH randomized trial*, *Journal of Clinical Oncology*. 2012, 30 (24): 3002-3011
159. Guo H., Zhang R., Yang Q. i in., *A systematic review of erlotinib for advanced non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12 (12): 1260-1265
160. Heigener D., Deppermann K., Pawel J. i in., *Open, randomized, multi-center phase II study comparing efficacy and tolerability of Erlotinib vs. Carboplatin/Vinorelbine in elderly patients (>70 years of age) with untreated non-small cell lung cancer*, *Lung Cancer* 2014, 84 (1): 62-66
161. Heon S., Yeap B., Lindeman N. i in., *The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations*, *Clinical Cancer Research* 2012, 18 (16): 4406-4414
162. Heon S., Yeap B.Y., Britt G.J. i in., *Development of central nervous system metastases in patients with advanced non small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib*, *Clinical Cancer Research* 2010, 16 (23): 5873-5882
163. Hirsch F., Kabbinnavar F., Eisen T. i in., *A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer*, *Journal of clinical oncology* 2011, 29 (26): 3567-3573
164. Huang C., Wu B., Zhuang W. i in., *Clinical observation of erlotinib as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12 (12): 1282-1286
165. Imai H., Shukuya T., Takahashi T. i in., *Comparison of the time-to-response between radiotherapy and epidermal growth factor receptor - Tyrosine kinase inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation*, *Anticancer Research* 2013, 33 (8): 3279-3284
166. Jackman D.M., Yeap B.Y., Lindeman N.I. i in., *Phase II clinical trial of chemotherapy-naive patients \geq 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer*, *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25 (7): 760-766
-

-
167. Janne P., Wang X., Socinski M., i in., *Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial*, *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30 (17): 2063-2069
168. Jung M., Kim S., Hong S., i in., *Prognostic and predictive value of carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib*, *Yonsei Medical Journal* 2012, 53 (5): 931-939
169. Kim M., Kim H., Cho B. i in., *Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations*, *Lung Cancer* 2014, 84 (2): 196-202
170. Kim J.-E., Lee D.H., Choi Y. i in., *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis*, *Lung Cancer* 2009, 65 (3): 351-354
171. Kowalski D.M., Krzakowski M., Ramlau R. i in., *Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of an expanded access programme in Poland*, *Współczesna Onkol* 2012, 16(2): 170-175
172. Kuiper J., Lind J., Groen H., i in., *VeriStrat has prognostic value in advanced stage NSCLC patients treated with erlotinib and sorafenib*, *British Journal of Cancer* 2012, 107 (11): 1820-1825
173. Lee D.H., Kim S.-W., Suh C. i in., *Phase II study of erlotinib for chemotherapy-naive patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who are ineligible for platinum doublets*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2011, 67 (1): 35-39
174. Lee J., Lim S., Kim M. i in., *Is there any predictor for clinical outcome in EGFR mutant NSCLC patients treated with EGFR TKIs?*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2014, 73 (5): 1063-1070
175. Lee J.H., Lee K.E., Ryu Y.J. i in., *Comparison of gefitinib and erlotinib for patients with advanced Non-Small-Cell lung cancer*, *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2009, 66 (4): 280-287
176. Lee K.Y., Kim H.J., Kim S.J. i in., *PNA-mediated PCR clamping for the detection of EGFR mutations in non-small cell lung cancer*, *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2010, 69 (4): 271-278
-

-
177. Lee S., Khan I., Upadhyay S. i in., *First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): A double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet Oncology 2012, 13 (11): 1161-1170
178. Lee Y.J., Choi H.J., Kim S.K. i in., *Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with nonsmall-cell lung cancer*, Cancer 2010, 116 (5): 1336-1343
179. Lilenbaum R., Axelrod R., Thomas S. i in., *Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2*, Journal of clinical oncology 2008, 26(6): 863-869
180. Locatelli-Sanchez M., Couraud S., Arpin D. i in., *Routine EGFR molecular analysis in non-small-cell lung cancer patients is feasible: Exons 18-21 sequencing results of 753 patients and subsequent clinical outcomes*, Lung 2013, 191 (5): 491-499
181. Martinez-Navarro E.M., Rebollo J., Gonzalez-Manzano R. i in., *Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in a series of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients and response rate to EGFR-specific tyrosine kinase inhibitors (TKIs)*, Clinical and Translational Oncology 2011, 13 (11): 812-818
182. Mekic-Abazovic A., Beculic H., Dervisevic S., Imsirovic B., *Analysis of chemotherapy and molecular therapy efficiency in advanced or metastatic non-small cell lung cancer*, Medicinski arhiv 2012, 66 (4): 262-264
183. Merimsky O., Cheng C., Au J. i in., *Efficacy and safety of first-line erlotinib in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer*, Oncology Reports 2012, 28 (2): 721-727
184. Na II., Choe du H., Kim C. i in., *CT findings in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib*, Journal of Cancer Research & Therapeutics 2012, 8(2): 247-53
185. Nishino M., Cardarella S., Dahlberg S. i in., *Radiographic assessment and therapeutic decisions at RECIST progression in EGFR-mutant NSCLC treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors*, Lung Cancer. 79 (3): 283-288
186. Nishino M., Dahlberg S., Cardarella S. i in., *Tumor volume decrease at 8 weeks is associated with longer survival in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR TKI*, Journal of Thoracic Oncology 2013, 8 (8): 1059-1068
187. Ono A., Takahashi T., Mori K. i in., *Prognostic impact of serum CYFRA 21-1 in patients with advanced lung adenocarcinoma: A retrospective study*, BMC Cancer 2013, Article Number: 354
-

-
188. Pallis A., Voutsina A., Kentepozidis N. i in., *A phase II trial of erlotinib as front-line treatment in clinically selected patients with nonsmall-cell lung cancer*, *Clinical Lung Cancer* 2012, 13 (2): 129-135
189. Passaro A., di Maio M., Del Signore E. i in., *Management of non-hematologic toxicities associated with different EGFR TKIs in advanced NSCLC: a comparison analysis*, *Clinical Lung Cancer* (2014), doi: 10.1016/j.clcc.2014.04.006
190. Porta R., Sanchez-Torres J.M., Paz-Ares L. i in., *Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: The importance of EGFR mutation*, *European Respiratory Journal* 2011, 37 (3): 624-631
191. Ritzwoller D., Carroll N., Delate T. i in., *Patterns and predictors of first-line chemotherapy use among adults with advanced non-small cell lung cancer in the cancer research network*, *Lung Cancer* 2012, 78 (3): 245-252
192. Rosell R., Moran T., Queralt C. i in., *Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*, *New England Journal of Medicine* 2009, 361 (10): 958-967
193. Rosell R., Viteri S., Molina M.A. i in., *Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in advanced non small-cell lung cancer*, *Current Opinion in Oncology* 2010, 22 (2): 112-120
194. Rozensztajn N., Ruppert A., Lavole A. i in., *Factors associated with early progression of non-small-cell lung cancer treated by epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors*, *Cancer Medicine* 2014, 3 (1): 61-69
195. Scheffler M., Zander T., Nogova L. i in., *Prognostic Impact of [18F] Fluorothymidine and [18F] Fluoro-D-Glucose Baseline Uptakes in Patients with Lung Cancer Treated First-Line with Erlotinib*, *PLoS ONE* 2013, 8 (1)
196. Schneider C., Heigener D., Schott-von-Römer K., *Epidermal growth factor receptor-related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non-small cell lung cancer: an analysis of patients from german centers in the TRUST study*, *Journal of thoracic oncology*, 2008, 3(12): 1446-1453
197. Seto T., Kato T., Nishio M. i in., *Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study*, *Lancet Oncol* 2014, 15: 1236-1244
-

-
198. Song Z., Lin B., Shao L., Zhang Y., *Therapeutic efficacy of gefitinib and erlotinib in patients with advanced lung adenosquamous carcinoma*, Journal of the Chinese Medical Association 2013, 76 (9): 481-485
199. Soo R.A., Loh M., Mok T.S. i in., *Ethnic differences in survival outcome in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: Results of a meta-analysis of randomized controlled trials*, Journal of Thoracic Oncology 2011, 6 (6): 1030-1038
200. Stinchcombe T., Peterman A., Lee C., *A randomized phase II trial of first-line treatment with gemcitabine, erlotinib, or gemcitabine and erlotinib in elderly patients (age ≥70 years) with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer*, Journal of thoracic oncology 2011, 6 (9): 1569-77
201. Stinchcombe T., Roder J., Peterman A. i in., *A retrospective analysis of veristat status on outcome of a randomized phase II trial of first-line therapy with gemcitabine, erlotinib, or the combination in elderly patients (age 70 years or older) with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer*, Journal of Thoracic Oncology 2013, 8 (4): 443-451
202. Sun J., Hwang D.W., Ahn J.S., i in., *Prognostic and Predictive Value of KRAS Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*, PLoS ONE 2013, 8 (5)
203. Suzumura T., Kimura T., Kudoh S. i in., *Reduced CYP2D6 function is associated with gefitinib-induced rash in patients with non-small cell lung cancer*, BMC Cancer 2012, 12, Article Number: 568
204. Takeda M., Okamoto I., Nakagawa K., *Outcome assessed according to tumor response and shrinkage pattern in patients with EGFR mutation–positive non–small-cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib*, J Thorac Oncol 2014, 9:200-204
205. Tam T., Ho J., Wong M. i in. *Treatment outcomes in elderly with advanced-stage non-small cell lung cancer*, Lung 2013, 191 (6): 645-654
206. Tiseo M., Gridelli C., Cascinu S. i in., *An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data report from Italy*, Lung Cancer 2009, 64 (2): 199-206
207. Tseng J., Yang T., Chen K. i in., *Retrospective study of erlotinib in patients with advanced squamous lung cancer*, Lung Cancer 2012, 77 (1): 128-133
208. Uhm J.E., Park B.-B., Ahn M.-J. i in., *Erlotinib monotherapy for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: A multicenter trial by the Korean Cancer Study Group*, Journal of Thoracic Oncology 2009, 4 (9): 1136-1143
-

-
209. Van Meerbeeck J., Galdermans D., Bustin F. i in., *Survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with erlotinib: expanded access programme data from Belgium (the TRUST study)*, European Journal of Cancer Care 2014, 23(3): 370-9
210. Wang F., Fu S., Shao Q. i in., *High EGFR copy number predicts benefits from tyrosine kinase inhibitor treatment for non-small cell lung cancer patients with wild-type EGFR*, Journal of Translational Medicine 2013, 11 (1), Article Number: 90
211. Wang M.-Z., Zhang X.-T., Zhang X.-Y. i in., *Efficacy and safety of erlotinib as monotherapy for advanced non-small cell lung cancer*, Acta Academiae Medicinae Sinicae 2010, 32 (2): 151-156
212. Wang S., Peng L., Li J. i in., *A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer*, PLoS ONE 2013, 8(3):e55917
213. Wang T., Ma L., *Pooled analysis of the trials of erlotinib monotherapy for epidermal growth factor receptor, (EGFR)-mutant advanced non-small cell lung cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009, 12 (12): 1237-1241
214. Wang T., Sun J., Gao W. i in., *Clinical study of erlotinib in the treatment of patients with advanced stage non-small cell lung cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009, 12 (12): 1287-1290
215. Weber B., Hager H., Sorensen B.S. i in., *EGFR mutation frequency and effectiveness of erlotinib: A prospective observational study in danish patients with non-small cell lung cancer*, Lung Cancer 2014, 83 (2): 224-230
216. Weickhardt A.J., Scheier B., Burke J.M. i in., *Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7 (12): 1807-1814
217. Won Y.-W., Han J.-Y., Lee G.K. i in., *Comparison of clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations*, Journal of Clinical Pathology 2011, 64 (11): 947-952
218. Wu J.-Y., Wu S.-G., Yang C.-H. i in., *Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations*, Lung Cancer 2011, 72 (2): 205-212
-

-
219. Wu W., Chen Y.-M., Tsai C.-M. i in., *Erlotinib has better efficacy than gefitinib in adenocarcinoma patients without EGFR-activating mutations, but similar efficacy in patients with EGFR-activating mutations*, *Experimental and Therapeutic Medicine* 2012, 3 (2): 207-213
220. Wu W., Chen Y.M., Tsai C.M. i in., *The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor era has changed the causes of death of patients with advanced non-small-cell lung cancer*, *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA* 2013, 76(12):682-5
221. Xu Y., Chen L., Tian Q. i in., *Application of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor as the first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2010, 13 (1): 48-53
222. Xu X.H., Su J., Fu X.Y. i in., *Clinical effect of erlotinib as first-line treatment for Asian elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer*, *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2011, 67 (2): 475-479
223. Yang Y., Hua Y., Wu Y. i in., *A retrospective analysis of erlotinib and TP/GP regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12 (12): 1301-1304
224. Yang Y., Wu Y., Hua Y. i in., *Clinical observation of erlotinib in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12 (7): 789-791
225. Yoshida T., Ishii G., Goto K. i in., *Solid predominant histology predicts EGFR tyrosine kinase inhibitor response in patients with EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma*, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2013, 139 (10): 1691-1700
226. Yoshioka H., Komuta K., Imamura F. i in., *Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients in the phase IV POLARSTAR surveillance study of Japanese patients with non-small-cell lung cancer*, *Lung Cancer* 2014, 86: 201-206
227. Zhang F., Xing L., Yu Y. i in., *Clinical observation of erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer with multimetastases in elderly patients*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12 (12): 1242-1246
-

228. Zhang X., Xu L., Wang H. i in., *The relationship between EGFR mutations and response and prognosis of tyrosine kinase inhibitors in advanced Non-small-cell Lung Cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2008, 11 (2): 206-213
229. Zhu L. Yang Z. Wang S. Tang Y., *Erlotinib in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009, 12 (12): 1229-1236
230. Zhu Y.-J., Xia Y., Ren G.-J. i in., *Efficacy and clinical/molecular predictors of erlotinib monotherapy for Chinese advanced non-small cell lung cancer*, Chinese Medical Journal 2010, 123 (22): 3200-3205

III etap przeglądu systematycznego

231. Akamatsu H., Inoue A., Mitsudomi T. i in., *Interstitial lung disease associated with gefitinib in Japanese patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: Combined analysis of two phase III trials (NEJ 002 and WJTOG 3405)*, Japanese Journal of Clinical Oncology 2013, 43 (6): 664-668 Article Number: hyt049
232. Fukuoka M., Wu Y.-L., Thongprasert S. i in., *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)*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29 (21): 2866-2874
233. Goto K., Ichinose Y., Ohe Y. i in., *Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: From IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7 (1): 115-121
234. Han J., Park K., Kim S. i in., *First-SIGNAL: First-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30 (10): 1122-1128
235. Han J.-Y., Yoon K.-A., Park J.H. I in., *DNA repair gene polymorphisms and benefit from gefitinib in never-smokers with lung adenocarcinoma*, Cancer 2011, 117 (14): 3201-3208.
236. Heon S., Yeap B., Lindeman N. i in., *The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations*, Clinical Cancer Research 2012, 18 (16): 4406-4414

-
237. Ichihara E., Hotta K., Takigawa N. i in., *Impact of physical size on gefitinib efficacy in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations*, Lung Cancer 2013, 81 (3): 435-439
238. Ikeda T., Nakamura Y., Yamaguchi H. i in., *Direct comparison of 3 PCR methods in detecting EGFR mutations in patients with advanced non-small-cell lung cancer*, Clinical Lung Cancer 2012, 13 (5): 369-374
239. Kawahara A., Taira T., Azuma K. i in., *A diagnostic algorithm using EGFR mutation-specific antibodies for rapid response EGFR-TKI treatment in patients with non-small cell lung cancer*, Lung Cancer 2012, 78 (1): 39-44
240. Knetki-Wroblewska M., Kowalski D.M., Zajda K. i in., *Gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2012, 80 (5): 439-449
241. Lee Y.J., Yoon K.A., Han J.Y. i in., *Circulating cell-free DNA in plasma of never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy*, Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2011, 17(15): 5179-87.
242. Lee V., Schwander B., Lee V., *Effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib versus gefitinib in first-line treatment of epidermal growth factor receptor-activating mutation-positive non-small-cell lung cancer patients in Hong Kong*, Hong Kong Medical Journal 2014, 20 (3): 178-186
243. Lee V., Tin V., Choy T. i in., *Association of exon 19 and 21 EGFR mutation patterns with treatment outcome after first-line tyrosine kinase inhibitor in metastatic non-small-cell lung cancer*, Journal of Thoracic Oncology 2013, 8 (9): 1148-1155
244. Lee Y., Han J.-Y., Kim H. i in., *Impact of EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy on the development of leptomeningeal metastasis in never smokers with advanced adenocarcinoma of the lung*, Journal of Neuro-Oncology 2013, 115 (1): 95-101
245. Lee Y., Kim S.H., Han J. i in., *Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2012, 138 (12): 2009-2016
246. Malapelle U., Bellevisine C., De Luca C. i in., *EGFR mutations detected on cytology samples by a centralized laboratory reliably predict response to gefitinib in non-small cell lung carcinoma patients*, Cancer Cytopathology 2013, 121 (10): 552-560
-

-
247. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i in., *Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial*, *Lancet oncology* 2010, 11(2): 121-128
248. Mok T., Wu Y., Thongprasert S. i in., *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*, *New England journal of medicine* 2009, 361 (10): 947-57 PM
249. Morčre JF., Bréchet JM., Westeel V. i in., *Randomized phase II trial of gefitinib or gemcitabine or docetaxel chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2 or 3 (IFCT-0301 study)*, *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2010, 70(3): 301-307
250. Oizumi S., Kobayashi K., Inoue A., i in., *Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Quality of life analysis of north east Japan study group 002 trial*, *Oncologist* 2012, 17 (6): 863-870
251. Park J.H., Kim T.M., Keam B. i in., *Tumor burden is predictive of survival in patients with non-small-cell lung cancer and with activating epidermal growth factor receptor mutations who receive gefitinib*, *Clinical Lung Cancer* 2013, 14 (4): 383-389
252. Satoh H., Inoue A., Kobayashi K., i in., *Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations*, *Journal of thoracic oncology* 2011, 6 (8): 1413-1417
253. Sunaga N., Tomizawa Y., Yanagitani N, i in., *Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy*, *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2007, 56 (3): 383-9
254. Takeda M., Okamoto I., Nakagawa K., *Survival outcome assessed according to tumor response and shrinkage pattern in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib*, *Journal of Thoracic Oncology* 2014, 9 (2): 200-204
255. Tateishi K., Ichiyama T., Hirai K. i in., *Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: Retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group Study*, *Medical Oncology* 2013, 30 (1), Article Number: 450
256. Thongprasert S., Duffield E., Saijo N. i in., *Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected*
-

-
- patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS)*, Journal of thoracic oncology 2011, 6 (11): 1872-1880
257. Tsai C.-M., Chen J.-T., Stewart D.J. i in., *Antagonism between gefitinib and cisplatin in non-small cell lung cancer cells: Why randomized trials failed?*, Journal of Thoracic Oncology 2011, 6 (3): 559-568
258. Verduyn SC., Biesma B., Schramel FM. I in., *Estimating quality adjusted progression free survival of first-line treatments for EGFR mutation positive non small cell lung cancer patients in The Netherlands*, Health & Quality of Life Outcomes 2012, 10:108
259. Wang F., Wang L., Li B., Sheng Z., *Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials.*, Clinical Oncology 2012, 24 (6): 396-401
260. Watanabe S., Minegishi Y., Yoshizawa H. i in., *Effectiveness of gefitinib against Non-Small-Cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q*, Journal of Thoracic Oncology 2014, 9 (2): 189-194
261. Wu W., Chen Y.-M., Tsai C.-M. i in., *Erlotinib has better efficacy than gefitinib in adenocarcinoma patients without EGFR-activating mutations, but similar efficacy in patients with EGFR-activating mutations*, Experimental and Therapeutic Medicine 2012, 3 (2): 207-213
262. Wu Y., Chu D., Han B. i in., *Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China*, Asia-Pacific journal of clinical oncology 2012, 8 (3): 232-243
263. Wu Y., Fukuoka M., Mok T., i in., *Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: Post hoc analyses from the IPASS study*, Lung Cancer 2013, 81 (2): 280-287
264. Wu J.-Y., Wu S.-G., Yang C.-H. i in., *Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations*, Lung Cancer 2011, 72 (2): 205-212
265. Zhang X.-T., Li L.-Y., Wang S.-L. i in., *Improvements in quality of life and disease-related symptoms in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib*, Chinese Medical Journal 2005, 118 (19): 1661-1664
-