

# **Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowe- go raka płuca**

Analiza skuteczności klinicznej

---



Warszawa

2015



**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

- [REDACTED] główny autor, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola poprawności danych, edycja dokumentu.
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola poprawności danych.
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola poprawności danych.
- [REDACTED] kierownictwo prac, nadzór merytoryczny, krytyczna ocena badań, edycja dokumentu.
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

ul. Wołoska 5

02-675 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## **Spis treści**

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>8</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Wprowadzenie</b> .....	<b>13</b>
1.1 Cel opracowania.....	13
1.2 Epidemiologia.....	13
1.3 Interwencja.....	15
1.4 Technologie opcjonalne – wybór i uzasadnienie komparatorów.....	20
1.5 Ogólna metodyka.....	22
<b>2 Przegląd systematyczny</b> .....	<b>23</b>
2.1 Metodyka przeglądu systematycznego opracowań wtórnych.....	23
2.1.1 Strategia wyszukiwania.....	23
2.1.2 Selekcja informacji.....	23
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	24
2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	24
2.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	24
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych.....	25
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych.....	25
2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych.....	28
2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	28
2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych.....	28
2.3 Metodyka przeglądu badań pierwotnych.....	31
2.3.1 Strategia wyszukiwania.....	31
2.3.2 Selekcja informacji.....	31
2.3.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	31
2.3.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	32
2.3.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	32
2.3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	33
2.4 Wyniki przeglądu badań klinicznych.....	33
2.4.1 Przegląd badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov.....	35

2.4.2	Charakterystyka badań pierwotnych.....	36
2.4.3	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	39
2.4.4	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	42
2.4.5	Opis punktów końcowych .....	46
2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	47
<b>3</b>	<b>Strategia analizy badań .....</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>Metaanaliza sieciowa .....</b>	<b>52</b>
4.1	Proces estymacji.....	52
<b>5</b>	<b>Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>	<b>55</b>
5.1	Analiza skuteczności.....	55
5.1.1	Przeżycie całkowite.....	55
5.1.2	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	58
5.1.3	Odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną.....	61
5.2	Analiza bezpieczeństwa.....	63
5.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	63
5.2.2	Zdarzenia niepożądane ogółem stopień nasilenia $\geq 3$ .....	64
5.2.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	64
5.2.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu .....	65
5.2.5	Zdarzenia niepożądane wymagające redukcji dawki leku .....	66
5.2.6	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> ) .....	66
5.2.7	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) .....	67
5.2.8	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) stopień nasilenia $\geq 3$ .....	68
5.2.9	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST).....	68
5.2.10	Zwiększenie aktywności AST, stopień nasilenia $\geq 3$ .....	69
5.2.11	Biegunka.....	69
5.2.12	Biegunka, stopień nasilenia $\geq 3$ .....	70
5.2.13	Zmęczenie .....	71
5.2.14	Zmęczenie, stopień nasilenia $\geq 3$ .....	72
5.2.15	Nudności.....	73
5.2.16	Nudności, stopień nasilenia $\geq 3$ .....	74

5.2.17	Neutropenia .....	75
5.2.18	Neutropenia, stopień nasilenia $\geq 3$ .....	75
5.2.19	Leukopenia .....	76
5.2.20	Leukopenia, stopień nasilenia $\geq 3$ .....	77
5.2.21	Spadek poziomu neutrofilów .....	78
5.2.22	Spadek poziomu neutrofilów, stopień nasilenia $\geq 3$ .....	78
5.2.23	Zmniejszenie apetytu .....	78
5.2.24	Wymioty .....	79
5.2.25	Łysienie.....	80
5.2.26	Duszności .....	80
5.2.27	Kaszel.....	81
5.2.28	Gorączka .....	81
5.2.29	Anemia .....	82
5.2.30	Zapalenie żołądka.....	83
5.2.31	Zaparcia .....	83
5.3	Jakość życia.....	84
5.4	Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem z pemetrekselem metodą Buchera .....	84
<b>6</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>87</b>
6.1	Dostępne dane.....	87
6.2	Wyniki .....	88
<b>7</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>93</b>
9.1	Opracowania pierwotne.....	93
9.2	Opracowania wtórne .....	97
<b>10</b>	<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania .....</b>	<b>99</b>
10.1	Opracowania wtórne.....	99
10.2	Badania pierwotne .....	99
<b>11</b>	<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>101</b>
11.1	Opracowania wtórne.....	101

11.2	Badania pierwotne.....	102
12	<b>Aneks 4. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....</b>	<b>113</b>
13	<b>Aneks 5 Populacja pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu &lt;9 miesięcy .....</b>	<b>115</b>
14	<b>Aneks 6 Skala Jadad .....</b>	<b>117</b>
15	<b>Aneks 7 Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST .....</b>	<b>118</b>
16	<b>Aneks 8 Skale i kwestionariusze .....</b>	<b>119</b>
17	<b>Aneks 9. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA .....</b>	<b>120</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>122</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>127</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>128</b>

## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności, przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i> )
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM/ AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> )
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
DCR	odsetek kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i> )
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FE	model efektów stałych (ang. <i>Fixed effects model</i> )
HR	iloraz ryzyka, hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
NDKRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )



RE	model efektów losowych (ang. <i>Random effects model</i> )
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )
VEGFR	receptor VEGF
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )

## **Streszczenie**

### **Cel pracy**

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

### **Metody**

Strategię analityczną oparto na dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego oraz na opublikowanej metaanalizie sieciowej Popat 2015. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach ww. dokumentu zidentyfikowano jedno badanie bezpośrednio porównujące nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem z docetakselem w monoterapii (badanie LUME-Lung 1) oraz 8 badań dotyczących docetakselu, pemetreksedu, erlotynibu i gefitynibu. Pozwoliło to na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej i porównanie nintedanibu podawanego z docetakselem z komparatorami takimi jak gefitynib, erlotynib i pemetreksed. W niniejszej analizie, w celu porównania nintedanibu z pemetreksedem zdecydowano się na włączenie erlotynibu i gefitynibu do metaanalizy sieciowej. Nie są one formalnymi komparatorami, jednak pozwoliło to na rozbudowanie sieci dowodów i bardziej precyzyjne porównanie nintedanibu z pemetreksedem. Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa obejmujący bazy takie jak Medline (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library, strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Poszukiwano badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo co najmniej dwóch leków wymienionych w PICO, tj. nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem, docetakselu, pemetreksedu. Dodatkowo poszukiwano badań, w których gefitynib lub erlotynib porównywano pomiędzy sobą, z docetakselem, pemetreksedem lub nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem.

### **Wyniki**

Do przeglądu włączono 9 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych: LUME-Lung 1 (nintedanib + docetaksel vs docetaksel), JMEI (docetaksel vs pemetreksed), GEF-ERL (gefitynib vs erlotynib), KCSG-LU08-01 (gefitynib vs pemetreksed), V-15-32 (gefitynib vs docetaksel), TAILOR (erlotynib vs docetaksel), CTONG0806 (pemetreksed vs gefitynib), WSY001 (erlotynib vs pemetreksed), S103 (erlotynib vs pemetreksed vs erlotynib + pemetreksed). We wszystkich badaniach wzięli udział dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III/IV. Z wyjątkiem LUME-Lung 1, badania były umiarkowanej jakości. Niższa ocena wynikała z braku zaślepienia i opisu metody randomizacji, średnia ocena w skali Jadad wyniosła 2,7 punktów.

#### *Nintedanib + docetaksel vs docetaksel*

Terapia nintedanibem podawanym z docetakselem była skuteczniejsza w porównaniu do terapii docetakselem w zakresie:

- przeżycia całkowitego: HR=0,83 95% CI= (0,7; 0,99), p=0,0359, mediany przeżycia całkowitego dla nintedanibu podawanego z docetakselem i docetakselu wyniosły odpowiednio 12,6 i 10,3 miesiące,
- przeżycia wolnego od progresji choroby, HR=0,77, 95% CI= (0,62; 0,96), p=0,0193,
- odsetka pacjentów, u których choroba była kontrolowana, OR=1,92, 95% CI= (1,41; 2,63), p<0,001, RD=16,18, 95% CI= (8,62; 23,74), p<0,001.

W obrębie bezpieczeństwa terapia nintedanibem podawanym z docetakselem jest skuteczniejsza w zakresie opóźniania wystąpienia kaszlu i zaparć, OR odpowiednio 0,65, 95% CI=(0,42; 0,99), p=0,0449 i 0,56, 95% CI= (0,32; 0,96), p=0,0357, RD odpowiednio -5,79, 95% CI= (-11,40; -0,19), p=0,0427 i -4,84, 95% CI= (-9,27; -0,41), p=0,0323.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek następujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących nintedanib podawany z docetakselem w porównaniu z docetakselem:

- zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : OR=1,45, 95% CI=(1,03; 2,05), p=0,0338, RD=7,47, 95% CI= (0,62; 14,31), p=0,0324,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu ogółem: OR=2,00, 95% CI= (1,25; 3,18), p=0,0036, RD= 7,89, 95% CI= (2,66; 13,12), p=0,0031,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu niezwiązane z progresją choroby: OR=2,71, 95% CI= (1,18; 6,24), p=0,0193, RD= 3,85, 95% CI= (0,73; 6,97), p=0,0157,
- zdarzenia niepożądane wymagające zmniejszenia dawki nintedanibu/placebo: OR=3,89, 95% CI=(2,34; 6,46), p<0,0001, RD=14,96, 95% CI=(9,72; 20,19), p<0,0001,
- zwiększona aktywność ALT: OR=5,92, 95% CI=(3,84; 9,14), p<0,0001, RD=28,50, 95% CI= (22,34; 34,67), p<0,0001,
- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) stopień nasilenia  $\geq 3$ : OR=14,38, 95% CI=(4,39; 47,14), p<0,001, RD=10,66, 95% CI= (7,01; 14,31), p<0,0001,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST): OR=5,60, 95% CI=(3,47; 9,04), p<0,0001, RD=23,11, 95% CI= (17,35; 28,86), p<0,0001,
- zwiększenie aktywności AST o nasileniu  $\geq 3$ , OR=7,01, 95% CI= (1,57; 31,31), p=0,0108, RD=3,46, 95% CI= (1,15; 5,78), p=0,0034,
- biegunka: OR=2,35, 95% CI=(1,68; 3,28), p<0,0001, RD=18,81, 95% CI= (11,68; 25,95), p<0,0001,
- nudności: OR=1,85, 95% CI=(1,27; 2,68), p=0,0012, RD=1,85, 95% CI= (1,27; 2,68), p=0,0011,
- zmniejszenie apetytu: OR=1,65, 95% CI= (1,12; 2,45), p=0,0121, RD=7,82, 95% CI= (1,76; 132,88), p=0,0114,
- wymioty: OR=1,71, 95% CI=(1,11; 2,63), p=0,0140, RD=7,06, 95% CI= (1,48; 12,65).

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy nintedanibem podawanym z docetakselem a docetakselem w zakresie takich zdarzeń niepożądanych jak: zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu związane z progresją choroby, ciężkie zdarzenia niepożądane, biegunka w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , zmęczenie, zmęczenie w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , nudności w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , neutropenia ogółem i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , leukopenia ogółem i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , spadek poziomu neutrofilów ogółem, i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , łysienie, duszności, gorączka, anemia, i zapalenie żołądka.

### *Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed*

Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii nintedanibem podawanym z docetakselem nad pemetreksedem w zakresie przeżycia całkowitego, HR=0,76, 95% CI= (0,58; 0,99). Prawdopodobieństwo tego, że nintedanib podawany z docetakselem jest najlepszą technologią jest bardzo wysokie, oszacowano je na poziomie 94,3%. Terapia nintedanibem podawanym z docetakselem była skuteczniejsza w porównaniu do terapii pemetreksedem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, niemniej różnica pomiędzy terapiami nie osiągnęła istotności statystycznej, HR=0,84, 95% CI=(0,63; 1,12). Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, tego że nintedanib podawany z docetakselem jest najlepszą technologią, oszacowano je na poziomie 83,60%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nintedanibem a pemetreksedem w zakresie odsetka pacjentów, u których choroba była kontrolowana.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad pemetreksedem w zakresie występowania zaparć OR=0,27, 95% CI=(0,07; 0,98). Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie takich zdarzeń niepożądanych jak: zdarzenia niepożądane ogółem i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, zwiększona aktywność ALT ogółem i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , zmęczenie ogółem, i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , nudności ogółem, i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , neutropenii, leukopenii ogółem, i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , wymioty, anemia, zapalenie żołądka. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie przewagę pemetreksedu nad nintedanibem podawanym z docetakselem w zakresie występowania:

- biegunki, OR=5,13, 95% CI=(3,07; 8,61),
- biegunki stopnia  $\geq 3$ , OR=17,7, 95% CI=(2,41; >100),
- neutropenii stopnia  $\geq 3$ , OR=9,96, 95% CI=(4,88; 21,24),
- zmniejszenia apetytu, OR=3,27, 95% CI=(1,54; 6,96),
- łysienia, OR=7,11, 95% CI= (3,7; 14,06).

### **Wnioski**

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem w II linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczolowym. Wykazano istotną statystycznie przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad refundowanym komparatorem jakim jest docetaksel w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Ponadto odsetek pacjentów, u których choroba była kontrolowana był istotnie statystycznie wyższy podczas terapii nintedanibem podawanym z docetakselem w porównaniu do terapii docetakselem. W przypadku porównania z pemetreksedem, wykazano istotną statystycznie przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem w zakresie przeżycia całkowitego. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby wykazano przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad pemetreksedem, wynik nie był co prawda istotny statystycznie, znalazł się jednak bardzo blisko tej granicy. Prawdopodobieństwo, że nintedanib podawany z docetakselem jest najlepszą technologią z uwagi na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano na poziomie odpowiednio 94,3% i 83,6%, co sugeruje jego znaczną przewagę nad komparatorami.

## 1 Wprowadzenie

### 1.1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po nieskutecznym leczeniu chemioterapią w I linii.

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu
Rodzaj interwencji (I)	nintedanib w skojarzeniu z docetakselem
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel</li> <li>• pemetreksed</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność leczenia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przeżycie całkowite</li> <li>○ przeżycie bez progresji choroby</li> </ul> </li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Bezpieczeństwo leczenia</li> <li>• Działania niepożądane.</li> </ul>
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane, kontrolowane badania kliniczne</li> </ul>

### 1.2 Epidemiologia

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Polska należy do krajów o wysokich współczynnikach zachorowalności oraz umieralności. W ostatnich latach obserwuje się stopniowy spadek zachorowalności u mężczyzn, natomiast rośnie liczba kobiet z nowotworem płuca. Z danych wynika, że zapadalność na raka płuca w Europie wynosi od 45,1 do 68,3 /100 000 mężczyzn i od 14,4 do 21,6/100 000 kobiet. W Polsce zapadalność wg Krajowego Rejestru Nowotworów szacuje się na 17,8/100 000 w populacji kobiet i 51,2/100 000 w populacji mężczyzn, por. Tab. 2. Według danych z Globocan za rok 2012 i wg danych z Krajowego Rejestru Nowotworów liczba nowych przypadków raka płuca w Polsce wynosiła odpowiednio 26 230 i 21 837, por. Tab. 3. Chorobowość 5-letnia w Polsce wyniosła 117,1/100 000 mężczyzn i wśród kobiet: 50,1/100 000, por. Tab. 4. Według danych Globocan za rok 2012 liczba chorych na raka płuca w Polsce wynosiła 26 807, por. Tab. 5.

Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca.

Populacja	Rok	Zapadalność	Referencje
Świat			
Świat	2012	23,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [12]

Populacja	Rok	Zapadalność	Referencje
Europa, mężczyźni			
Europa	2012	68,3/100 000	Ferlay 2013 [13]
WHO Europa	2012	46,9/100 000	GLOBOCAN 2012 [12]
UE	2012	45,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [12]
Europa, kobiety			
Europa	2012	21,6/100 000	Ferlay 2013 [13]
WHO Europa	2012	14,4/100 000	GLOBOCAN 2012 [12]
UE	2012	18,2/100 000	GLOBOCAN 2012 [12]
Polska			
Polska, mężczyźni	2012	51,2/100 000	KRN [27], PTOK 2013[28]
Polska, kobiety	2012	17,8/100 000	KRN [27], PTOK 2013[28]

Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych chorych na raka płuc rokrocznie w Polsce.

Populacja	Rok	Liczba nowych chorych rokrocznie	Referencje
Polska	2010	20 871*	KRN [27]
Polska	2012	26 230	GLOBOCAN 2012 [12]
Polska	2012	21 837*	KRN [27]
Polska, mężczyźni	2010	14 794*	Raport AOTM_Gefitynib 2013 [50], KRN [27]
Polska, mężczyźni	2012	17 905	GLOBOCAN 2012 [12]
Polska, mężczyźni	2012	15 177*	KRN [27]
Polska, kobiety	2010	6 038*	Raport AOTM_Gefitynib 2013[50], KRN [27]
Polska, kobiety	2012	8 325	GLOBOCAN 2012 [12]
Polska, kobiety	2012	6 660*	KRN [27]

\*dane dotyczą zachorowalności na nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (ICD-10: C-34).

Tab. 4. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka płuc.

Populacja	Rok	Chorobowość	Referencje
Polska			
mężczyźni	5 letnia*	117,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]
kobiety	5 letnia*	50,1/100 000	GLOBOCAN 2012 [4]

\*x-letnia chorobowość: liczba (lub proporcja) osób żyjących w określonym momencie z rozpoznaniem choroby w ciągu ostatnich x lat (np. x=1, 3, 5 lat), szacowana na podstawie odsetka zapadalności i śmiertelności

Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka płuc.

Populacja	Rok	Liczba chorych	Referencje
Świat			
Świat	2012	1,89 mln	GLOBOCAN 2012 [4]
Europa			
Europa	1 roczna*	184 030	Steliarova-Foucher 2012 [47]
EU-27	1 roczna*	138 062	Steliarova-Foucher 2012 [47]
Europa	5 letnia*	442 810	Steliarova-Foucher 2012 [47]
EU-27	5 letnia*	336 143	Steliarova-Foucher 2012 [47]
Centralna i Wschodnia Europa			
Centralna i Wschodnia Europa	5 letnia*	142 611	GLOBOCAN 2012 [4]

Populacja	Rok	Liczba chorych	Referencje
Centralna i Wschodnia Europa, mężczyźni	5 letnia*	110 560	GLOBOCAN 2012 [4]
Centralna i Wschodnia Europa, kobiety	5 letnia*	32 051	GLOBOCAN 2012 [4]
<b>Polska</b>			
Polska, mężczyźni	5 letnia*	18 244	GLOBOCAN 2012 [4]
Polska, kobiety	5 letnia*	8 563	GLOBOCAN 2012 [4]

\*x-letnia chorobowość: liczba (lub proporcja) osób żyjących w określonym momencie z rozpoznaniem choroby w ciągu ostatnich x lat (np. x=1, 3, 5 lat), szacowana na podstawie odsetka zapadalności i śmiertelności [8, 14]

Wśród raka płuca, rak niedrobnokomórkowy (NDKRP) jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym i stanowi około 80% zdiagnozowanych nowotworów płuca, por. Tab. 6. Rak o utkaniu gruczołowym stanowi około 40% wszystkich nowotworów płuca, por. Tab. 7. Szacowana liczba chorych na NDRP w Polsce wynosi około 15 000 [39, 35].

Tab. 6. Wartości odsetka chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca.

Odsetek wśród chorych na raka płuca	Rok	Referencje
85%	2008	Rzyman 2008 [43]
80%	2010	Jassem 2010 [22]
80%	2011	Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa AOTM [39]
59,70%	2012	National Lung Cancer Audit 2013 [19]
85%	2013	PTOK 2013 [28]
80%	2013	Raport AOTM_Gefitynib 2013 [50]
80%	2014	Raport AOTM_Pemetreksed 2014 [36]
85-90%	2014	ESMO 2014 [37]
85%	2014	Jassem 2014 [23]
<b>Średnia/mediana: 82,8%/82,5%</b>		

Tab. 7. Odsetek chorych na NDRP o utkaniu gruczolakoraka wśród chorych na nowotwory płuca.

Odsetek wśród chorych na raka płuca	Rok	Populacja	Referencje
39,6%	2010	Anglia	Healthcare Quality Improvement Partnership (HQIP) [20]
40%	2014	Polska	Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa AOTM [39] Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa AOTM [40] Rekomendacja nr 92/2012 Prezesa AOTM [41] Raport AOTM_Gefitynib 2013 [50] Raport AOTM_Pemetreksed 2014 [36]

### 1.3 Interwencja

Charakterystykę produktu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [33]

Postać farmaceutyczna	Nintedanib, Vargatef® 100 mg kapsułki miękkie 150 mg kapsułki miękkie
Wskazania do stosowania	Produkt jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z

<b>sowania</b>	miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu	
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem.</p> <p>Nie wolno podawać produktu Vargatef w dniu podania docetakselu, tzn. w 1. dniu cyklu leczenia.</p> <p>W razie pominięcia dawki nintedanibu należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. Nie należy zwiększać pojedynczej dawki nintedanibu ponad dawkę zalecaną w celu wyrównania pominiętej dawki (dawek). Nie należy stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 400 mg.</p> <p>Pacjenci mogą kontynuować leczenie nintedanibem po przerwaniu leczenia docetakselem tak długo, jak długo stwierdza się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Wstępną metodą postępowania w razie wystąpienia działań jest przerwanie leczenia nintedanibem do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia (do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego).</p> <p>Leczenie nintedanibem można wznowić w zmniejszonej dawce. Zaleca się dostosowanie dawki o 100 mg na dobę (tzn. zmniejszenie każdej kolejnej dawki o 50 mg) w oparciu o indywidualną ocenę bezpieczeństwa i tolerancji. W razie dalszego utrzymywania się danego działania niepożądanego (działań niepożądanych), tzn. jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef. W razie specyficznego zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (ALAT) do &gt; 3 x górnej granicy normy (GGN) w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do <math>\geq 2</math> x GGN i aktywności fosfatazy zasadowej (ALP) do &lt; 2 x GGN leczenie produktem Vargatef należy przerwać. Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy trwale zaprzestać leczenia produktem Vargatef.</p>	
		<b>Dostosowanie dawki</b>
Działanie niepożądane wg CTCAE*	Biegunka stopnia $\geq 2$ . przez ponad 7 kolejnych dni pomimo leczenia przeciwbiegunkowego LUB Biegunka stopnia $\geq 3$ . pomimo leczenia przeciwbiegunkowego	Po przerwaniu leczenia i złagodzeniu objawów do stopnia 1. lub stanu wyjściowego, zmniejszenie dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę oraz - w razie konieczności kolejnego zmniejszenia dawki - ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę.
	Wymioty stopnia $\geq 2$ . I (LUB) Nudności stopnia $\geq 3$ . pomimo leczenia przeciwwymiotnego	
	Inne niehematologiczne lub hematologiczne działania niepożądane stopnia $\geq 3$ .	
Zalecane schematy dostosowania dawki produktu Vargatef (nintedanib) w razie zwiększenia aktywności AspAT i (lub) ALAT oraz stężenia bilirubiny	Zwiększenie aktywności AspAT/ ALAT i podwyższenie stężenia bilirubiny	Dostosowanie dawki
	Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) ALAT do > 2,5 x GGN w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 1,5$ x GGN LUB Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) ALAT do > 5 x GGN	Po przerwaniu leczenia i powrocie aktywności aminotransferaz do poziomu $\leq 2,5$ x GGN w połączeniu z powrotem stężenia bilirubiny do normy zmniejszenie dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę - w razie konieczności kolejnego zmniejszenia dawki - ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę.
	Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) ALAT do > 3 x GGN w połączeniu ze wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej do $\geq 2$ x GGN i ALP do < 2 x GGN	Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef.

\* CTCAE: Wspólne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Vargatefu dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

W głównym badaniu 11 991,3, 85 pacjentów (12,9% pacjentów z guzem z utkaniem gruczolakoraka) było w wieku  $\geq 70$  lat (mediana wieku: 72 lata; zakres: 70-80 lat).

Nie ma konieczności dostosowania początkowego schematu dawkowania w zależności od wieku pacjentów.

##### *Rasa i masa ciała*

Wyniki analiz farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują, że nie ma konieczności wstępnego dostoso-



	<p>wania dawki produktu Vargatef. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów rasy czarnej i pochodzenia afrykańskiego są ograniczone.</p> <p><b>Zaburzenie czynności nerek</b> Po podaniu pojedynczej dawki nintedanibu mniej niż 1% wydalane jest przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny &lt; 30 /min).</p> <p><b>Zaburzenie czynności wątroby</b> Nintedanib jest wydalany głównie z żółcią/z kałem (&gt; 90%; patrz punkt 5.2). Dane kliniczne wskazują, że nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh; patrz punkt 4.4). Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Vargatef pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby.</p>
<p>Sposób podania</p>	<p>Produkt leczniczy Vargatef w kapsułkach musi być przyjmowany doustnie, najlepiej podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich ssać, żuć ani kruszyć.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.</p> <p><b>Glikoproteina P (P-gp)</b> Nintedanib jest substratem P-gp. W badaniu interakcji między lekami, równoczesne podawanie nintedanibu z silnym inhibitorem P-gp - ketokonazolem, zwiększało ekspozycję na nintedanib 1,61-raza w oparciu o AUC i 1,83-raza w oparciu o Cmaks. W badaniu interakcji z silnym induktorem P-gp - ryfampicyną, ekspozycja na nintedanib była zmniejszona do 50,3% w oparciu o AUC i do 60,3% w oparciu o Cmaks podczas jednoczesnego podawania z ryfampicyną, w porównaniu z podawaniem samego nintedanibu. Silne inhibitory P-gp (np. ketokonazol lub erytromycyna) podawane jednocześnie z produktem nintedanib mogą zwiększyć ekspozycję na nintedanib. W takich przypadkach należy dokładnie obserwować u pacjentów tolerancję nintedanibu. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem Vargatef.</p> <p>Silne induktory P-gp (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na nintedanib. Należy starannie rozważyć jednoczesne podawanie takich leków z produktem nintedanib.</p> <p><b>Enzymy układu cytochromu (CYP)</b> Nintedanib tylko w niewielkim stopniu metabolizowany jest przez enzymy CYP. W badaniach nieklinicznych nintedanib i jego metabolity, wolna reszta kwasowa BIBF 1202 i jej glukoronian nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP. W związku z tym uważa się, że prawdopodobieństwo interakcji nintedanibu z innymi lekami związanymi z metabolizmem CYP jest niewielkie.</p> <p><b>Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi</b> Jednoczesne podawanie nintedanibu z docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) nie zmieniało farmakokinetyki żadnego z produktów leczniczych w znaczącym stopniu. Nie badano możliwości interakcji nintedanibu z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym przewodu pokarmowego i występowała w bliskim związku czasowym z podawaniem docetakselu. W badaniu klinicznym LUME-Lung 1 większość pacjentów miała łagodną lub umiarkowaną biegunkę. Biegunkę należy leczyć bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów, stosując odpowiednie nawodnienie i leki przeciwbiegunkowe, na przykład loperamid; biegunka może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem Vargatef.</p> <p>Często zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego obejmowały nudności i wymioty, w większości o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Konieczne może być przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia produktem Vargatef pomimo stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego. Leczenie wspomagające przeciw nudnościom i wymiotom może obejmować podawanie leków o działaniu przeciwwymiotnym, np. glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> oraz odpowiedniego nawodnienia.</p> <p>W razie wystąpienia odwodnienia konieczne jest podawanie elektrolitów i płynów. W razie</p>

wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy monitorować stężenia elektrolitów w osoczu.

#### *Neutropenia i posocznica*

U pacjentów leczonych produktem Vargatef w skojarzeniu z docetakselem częściej obserwowano występowanie neutropenii stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE, niż u pacjentów otrzymujących sam docetaksel.

Dochodziło też do takich powikłań, jak posocznica lub gorączka neutropeniczna.

Podczas leczenia należy monitorować morfologię krwi, zwłaszcza podczas leczenia w skojarzeniu z docetakselem. U pacjentów otrzymujących leczenie nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem należy często oznaczać pełną morfologię krwi, szczególnie na początku każdego cyklu leczenia i w czasie stwierdzania najniższych wartości krwinek białych oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach po podaniu ostatniego cyklu leczenia skojarzonego.

#### *Czynność wątroby*

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu nintedanib u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Vargatef takich pacjentów.

Podawanie nintedanibu było związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, ALP) lub podwyższenia stężenia bilirubiny, z potencjalnie większym ryzykiem u kobiet. W większości przypadków zwiększenie aktywności/stężenia było odwracalne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vargatef w skojarzeniu z docetakselem należy oznaczyć aktywność aminotransferaz i ALP oraz stężenie bilirubiny. Parametry te należy monitorować, gdy jest to wskazane klinicznie lub regularnie podczas leczenia, tzn. na początku każdego cyklu leczenia skojarzonego z docetakselem i co miesiąc w razie kontynuacji monoterapii produktem Vargatef po odstawieniu docetakselu.

W razie stwierdzenia istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, konieczne może być przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia produktem Vargatef. Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie działania. Leczenie produktem Vargatef należy przerwać w razie wystąpienia określonych zmian parametrów czynności wątroby (AspAT/ALAT  $> 3 \times$  GGN; bilirubina całkowita  $\geq 2 \times$  GGN i ALP  $< 2 \times$  GGN). Jeżeli nie zostanie ustalona inna przyczyna, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef.

#### *Krwawienia*

Zahamowanie VEGFR może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień. W badaniu klinicznym (LUME-Lung 1; patrz punkt 5.1) z produktem Vargatef, częstość krwawień w obu grupach leczenia była porównywalna.

Najczęściej stwierdzano łagodne lub umiarkowane krwawienia z nosa. Większość przypadków krwawienia prowadzącego do zgonu związana była z chorobą nowotworową. Nie było różnic w zakresie przypadków krwawienia z układu oddechowego ani krwawienia prowadzącego do zgonu ani nie odnotowano przypadków krwawienia śródmózgowego.

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno krwawieniem z płuc ( $> 2,5$  ml świeżej krwi), jak również pacjentów z centralnie położonymi guzami i radiologicznym potwierdzeniem lokalnego naciekania dużych naczyń krwionośnych lub z radiologicznie stwierdzoną obecnością guzów zawierających jamiste przestrzenie lub guzów martwiczych. W związku z tym nie zaleca się leczenia takich pacjentów produktem Vargatef.

#### *Leczenie przeciwzakrzepowe*

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z wrodzoną predyspozycją do krwawień ani otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce przed rozpoczęciem leczenia produktem Vargatef. U pacjentów stosujących długookresowo heparynę drobnocząsteczkową w małych dawkach lub kwas acetylosalicylowy nie zaobserwowano zwiększonej częstości krwawień. Pacjenci, u których doszło do epizodów zakrzepowo-zatorowych i którzy wymagali leczenia przeciwzakrzepowego mogli kontynuować leczenie produktem Vargatef i nie stwierdzono u nich zwiększonej częstości epizodów krwawienia. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna lub fenpropumon należy regularnie kontrolować ewentualne zmiany czasu protrombinowego, wartości INR oraz występowanie kli-

nicznie jawnych epizodów krwawień.

#### *Przerzuty do mózgu*

##### Stabilne przerzuty do mózgu

Nie zaobserwowano zwiększonej częstości krwawienia do mózgu u pacjentów z prawidłowo leczonymi przerzutami do mózgu, które były stabilne przez  $\geq 4$  tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Vargatef. U pacjentów takich należy prowadzić ścisłą obserwację w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia do mózgu.

##### Czynne przerzuty do mózgu

Pacjenci z czynnymi przerzutami do mózgu byli wykluczeni z badań klinicznych i nie zaleca się leczenia takich pacjentów produktem Vargatef.

#### *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Pacjenci leczeni produktem Vargatef mają zwiększone ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W razie wystąpienia zagrażających życiu epizodów żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych należy przerwać leczenie produktem Vargatef.

#### *Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe*

W badaniu Fazy III 1199.13 (LUME-Lung 1) częstość występowania tętnicznych epizodów zakrzepowo-zatorowych w obu grupach leczenia była porównywalna. Z badania wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego lub udarem w wywiadzie. U pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF) leczonych nintedanibem w monoterapii obserwowano jednak częściej występowanie tętnicznych epizodów zakrzepowo-zatorowych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

#### *Perforacja przewodu pokarmowego*

W badaniu klinicznym częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego w poszczególnych grupach chorych była porównywalna. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, pacjenci leczeni produktem Vargatef mogą mieć jednak zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej lub przebytej niedawno perforacji narządu jamistego. W związku z tym leczenie produktem Vargatef można rozpocząć co najmniej 4 tygodnie po poważnym zabiegu chirurgicznym. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef.

#### *Powikłanie gojenia ran*

Nintedanib, z uwagi na swój mechanizm działania, może zaburzać gojenie ran. W badaniu LUME-Lung 1 nie zaobserwowano zwiększonej częstości przypadków zaburzeń gojenia ran. Nie przeprowadzono badania mającego na celu ocenę wpływu nintedanibu na gojenie się ran. Dlatego też leczenie produktem Vargatef należy rozpocząć lub wznowić po przerwaniu leczenia na czas operacji w oparciu o kliniczną ocenę prawidłowego gojenia się rany.

#### *Wpływ na odstęp QT*

Podczas leczenia nintedanibem w programie badań klinicznych nie obserwowano wydłużenia odstępu QT.

Ze względu na znany wpływ kilku innych inhibitorów kinazy tyrozynowej na odstęp QT należy zachować ostrożność podczas podawania nintedanibu pacjentom, u których może wystąpić wydłużenie odstępu QT.

#### *Reakcja alergiczna*

U osób z alergią na soję, produkty spożywcze zawierające soję mogą powodować reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. Pacjenci ze znaną alergią na orzechy ziemne są z większym stopniem narażeni na nasilone reakcje po spożyciu produktów zawierających soję.

#### *Szczególne populacje pacjentów*

Ekspozycja na nintedanib zwiększa się liniowo wraz z wiekiem pacjentów, zmniejsza się wraz ze zwiększeniem masy ciała i jest ogólnie większa u pacjentów rasy żółtej. Może to wiązać się ze wzrostem ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Zaleca się dokładną obserwację pacjentów u których występuje kilka czynników ryzyka.

W badaniu 1199.13 (LUME-Lung 1) odnotowano większą częstość ciężkich działań niepożądanych u pacjentów leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem z masą ciała poniżej 50 kg niż u pacjentów z masą ciała  $\geq$  50 kg, jednak liczba pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg była niewielka. Z tego powodu zaleca się dokładną obserwację pacjentów ważących < 50 kg.

## **1.4 Technologie opcjonalne – wybór i uzasadnienie komparatorów**

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) [2]: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim”.

Obecnie w Polsce, w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosuje się:

- docetaksel - refundowany w ramach chemioterapii i dostępny w całym zakresie wskazań,
- trzy substancje dostępne i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego:
  - pemetreksed – w przypadku gruczolaka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
  - erlotynib – w przypadku rozpoznania gruczolaka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego, u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR w komórkach raka;
  - gefitynib - w przypadku rozpoznania raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu, u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR.

Stosowanie nintedanibu nie jest zależne od obecności mutacji w genie EGFR i nie wymaga przeprowadzenia badania na jej obecność. Czynnikiem przemawiającym za nieuwzględnieniem erlotynibu i gefitynibu jako komparatorów w analizach jest właśnie wymóg wystąpienia u pacjentów ww. mutacji. U tych pacjentów zastosowane będą głównie leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, a nintedanib w skojarzeniu z docetakselem nie stanowi dla tych leków technologii opcjonalnych, które mógłby zastąpić. Jako komparatory dla terapii skojarzonej nintedanibem i docetakselem należy uznać docetaksel oraz pemetreksed. Jednakże na potrzeby przeprowadzenia metaanalizy

sieciowej, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badania przeprowadzone dla gefitynibu oraz erlotynibu w celu stworzenia wiarygodnej sieci powiązań. Z tego też względu poniżej przedstawiono charakterystyki obu leków.

Szczegółowy opis technologii opcjonalnych, wraz z zaznaczaniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, został przedstawiony w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [1].

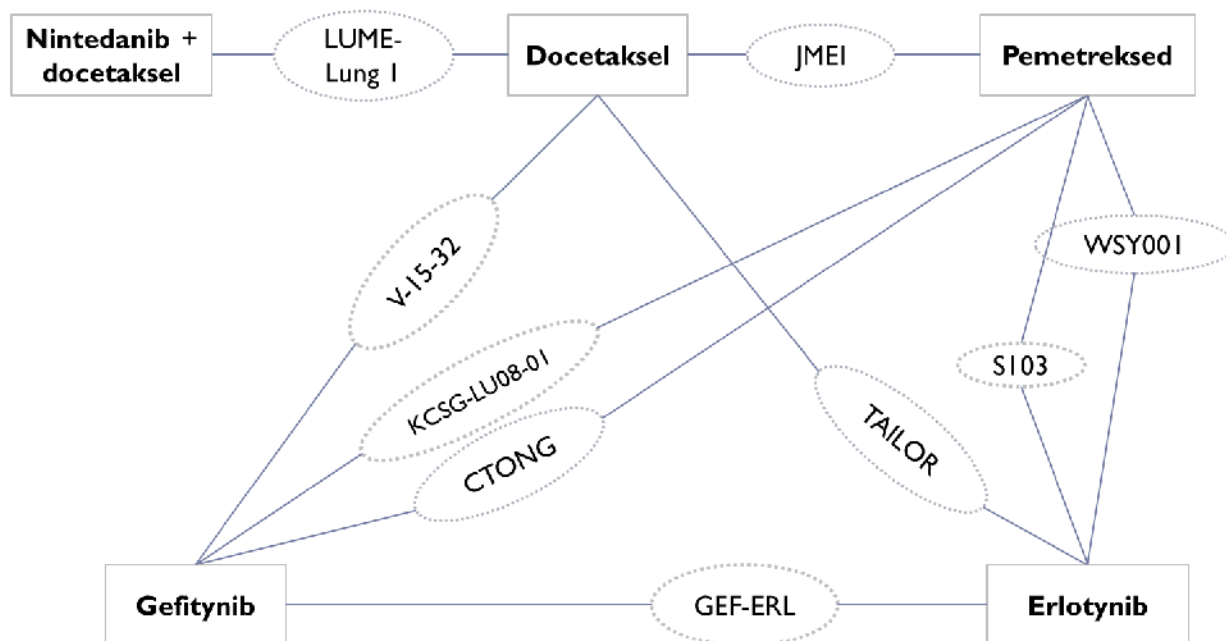
## 1.5 Ogólna metodyka

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Strategię analityczną oparto na przeglądzie systematycznym z metaanalizą. Przegląd ten został dostarczony przez Zamawiającego oraz opublikowany w czasopiśmie *Future Oncology*. Celem przeglądu Popat 2015 [32] było porównanie nintedanibu (podawanego w skojarzeniu z docetakselem) z docetakselem w monoterapii, erlotynibem, gefitynibem i pemetreksedem. Autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa i spośród odnalezionych badań, jedno dotyczyło porównania nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem z docetakselem w monoterapii (badanie LUME-Lung 1). W celu porównania z pozostałymi komparatorami konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, por. Ryc. 1 [42, 34].

Jako komparatory w niniejszej analizie wybrano docetaksel i pemetreksed, por. rozdz. 1.4 i uwzględniono je w strategii wyszukiwania. Ponadto, w oparciu o przegląd systematyczny dostarczony przez Zamawiającego zdecydowano o uwzględnieniu w przeglądzie także erlotynibu i gefitynibu. Nie są one formalnymi komparatorami, jednak włączenie badań ich dotyczących pozwoli na rozbudowanie sieci dowodów i bardziej precyzyjne porównanie nintedanibu z pemetreksedem. Dlatego też podczas konstruowania strategii przeszukiwania uwzględniono ww. leki.

Ryc. 1. Sieć dowodów dostępna w przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego [42, 34].



## **2 Przegląd systematyczny**

### **2.1 Metodyka przeglądu systematycznego opracowań wtórnych**

#### **2.1.1 Strategia wyszukiwania**

Zgodnie z wytycznymi AOTM/AOTMiT [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie opublikowanych, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz, przedstawiono w rozdz. 9.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

#### **2.1.2 Selekcja informacji**

Selekcji publikacji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.1.3) do przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 26.11.2014 dla bazy Medline (PubMed), Embase i *The Cochrane Library*.

### **2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania**

Do analizy skuteczności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,
- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz The Cochrane Library,
- opracowanie dotyczyło populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc,
- publikacja dotyczyła nintedanibu,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - przeżycie całkowite,
  - przeżycie bez progresji choroby,
  - bezpieczeństwo,
  - jakość życia.

### **2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania**

Z analizy skuteczności klinicznej dodatkowo wykluczono prace wtórne spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

### **2.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych**

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- ilości i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,



- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2.2.

### **2.1.6 Strategia ekstrakcji danych**

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (█). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (█) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- charakterystyka opracowań wtórnych:
  - cel pracy,
  - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
    - populację,
    - interwencje,
    - rodzaj badań,
    - oceniane punkty końcowe;
- wiarygodność opracowań wtórnych:
  - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
  - ilość i rodzaj przeszukanych baz danych,
  - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
  - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
  - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
  - rodzaj włączonych badań,
  - sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
  - deklaracja konfliktu interesów,
  - źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
  - skuteczność,
  - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

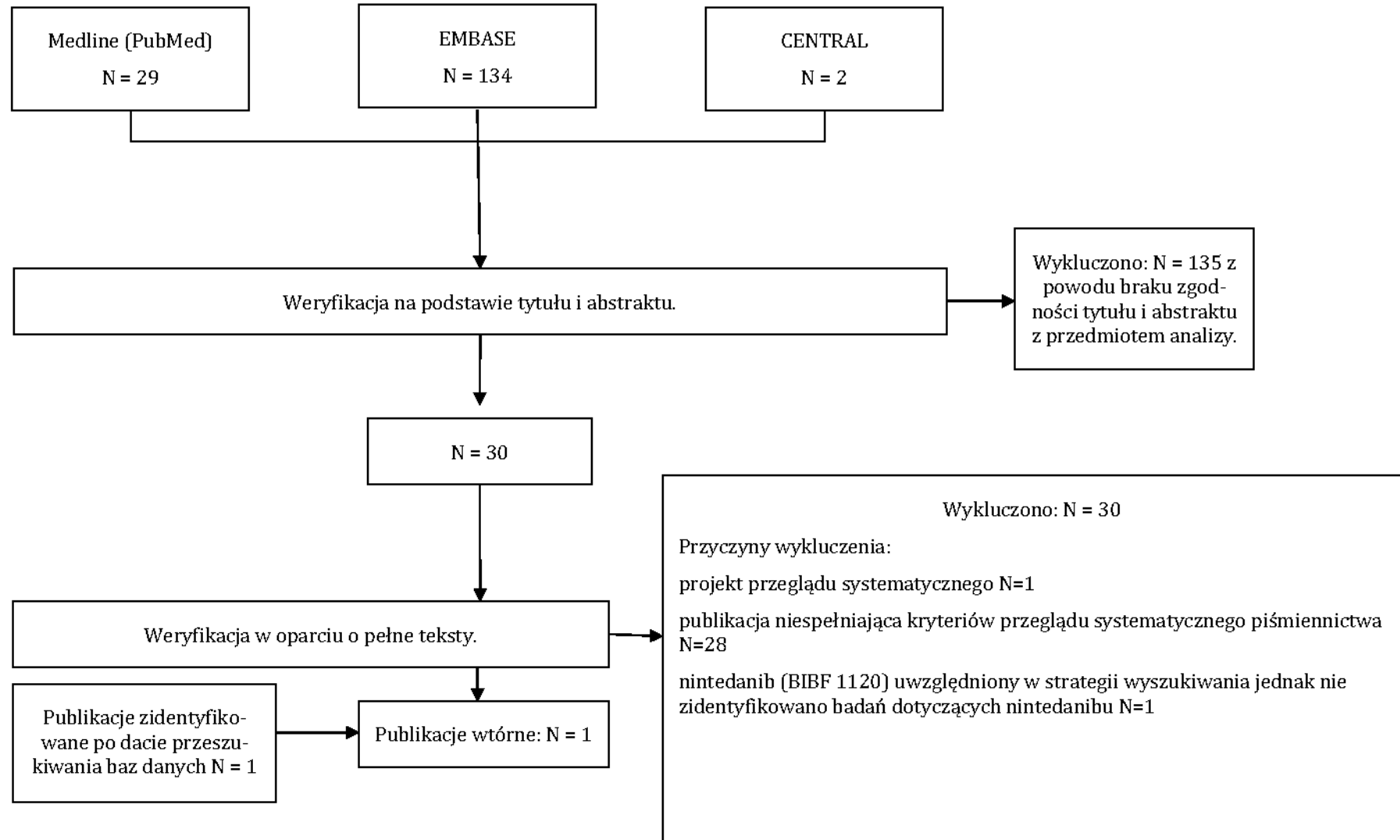
## **2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych**

W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 166 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 30 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Ryc. 2).

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeczonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Nie odnaleziono przeglądu systematycznego spełniającego zdefiniowane wcześniej kryteria włączenia. Po dacie przeszukiwania zidentyfikowano przegląd systematyczny z metaanalizą, który włączono do niniejszej analizy. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 10.1 oraz 11.1.

Charakterystykę włączonych prac przedstawiono poniżej.

Ryc. 2. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do opracowania.



## 2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Charakterystykę włączonego opracowania wtórnego przedstawiono poniżej.

Tab. 8. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne		Popat 2015 [34]
Kryteria włączenia badań do opracowania	Cel badania	Porównanie skuteczności nintedanibu podawanego z docetakselem z monoterapią docetakselem, pemetreksedem, erlotynibem i gefitynibem w terapii II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.
	Populacja	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczolowym zaawansowanym lub z przerzutami. Poszukiwano badań, które dotyczyły populacji z rakiem o podtypie gruczolowym, takich w których raportowano wyniki w tej populacji lub badań, w których pacjenci z rakiem gruczolowym stanowili ponad 75% populacji.
	Interwencje	nintedanib + docetaksel docetaksel pemetreksed erlotynib gefitynib
	Rodzaj badań	randomizowane badania kliniczne
	Punkty końcowe	OS, PFS
Sposób porównania interwencji		przegląd systematyczny z metaanalizą

## 2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej (Tab. 9).

Tab. 9. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Popat 2015 [34]
Data odcięcia, przeszukane bazy danych	EMBASE, MedLine, the Cochrane Central Register of Controlled Trials. data odcięcia 11 marca 2014.
Strategia wyszukiwania badań	przedstawiono strategię wyszukiwania
Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	tak*
Opisane etapy selekcji badań	tak
Włączone badania	9 badań
Informacja dot. konfliktu interesów	podano
Informacja dot. źródła finansowania pracy	opisano, badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim
Klasyfikacja wg AOTM	IA

## 2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych

### 2.2.3.1 Popat 2015

Do przeglądu włączono 9 badań dotyczących nintedanibu, erlotynibu, gefitynibu, pemetreksedu i docetakselu. Zidentyfikowano jedno badanie bezpośrednio porównujące nintedanib w skojarzeniu z docetakselem z aktywnym komparatorem (badanie LUME-Lung 1). W celu porównania nintedanibu z pozostałymi komparatorami przeprowadzono metaanalizę sieciową. Jednym ze zidentyfikowanych badań było badanie TITAN, w którym erlotynib porównywano z chemioterapią: docetakselem lub pemetreksedem, przy czym

\* Selekcję badań prowadziło niezależnie dwóch autorów, wszelkie niezgodności były rozstrzygane przez trzeciego autora. Informacja ta nie została podana w publikacji Popat 2015, podano ją natomiast w dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego [42].

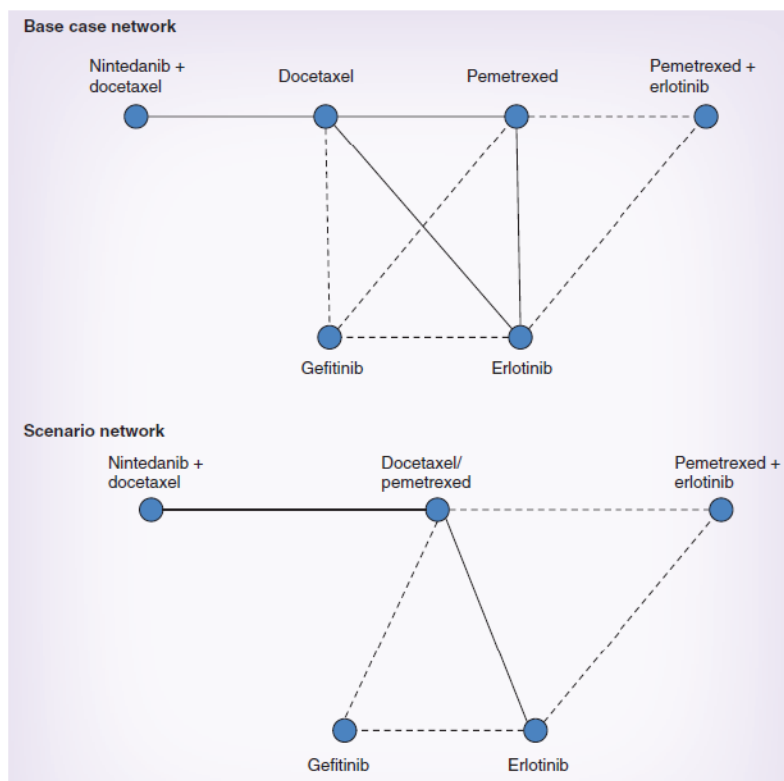
decyzje o wyborze leku podejmował lekarz prowadzący. W analizie podstawowej nie zakładano, że skuteczność docetakselu i pemetreksedu jest taka sama, a zatem włączenie badania TITAN nie było możliwe. Z tego względu utworzono drugą sieć (analiza scenariuszowa), w której założono, że pemetreksed i docetaksel są sobie równe w zakresie skuteczności (przedstawiono je jako jeden węzeł w sieci). Pozwoliło to na włączenie badania TITAN, ale jednocześnie spowodowało wykluczenie w analizie scenariuszowej badania JMEI, w którym porównywano docetaksel z pemetreksedem.

Tab. 10. Badania włączone do przeglądu Popat 2015 [34].

Badanie	porównywane interwencje
LUME-LUNG 1 [38]	nintedanib + docetaksel vs docetaksel
GEF-ERL [25]	gefitynib vs erlotynib
KCSG-LU08-01 [48]	gefitynib vs pemetreksed
V-15-32 [32]	gefitynib vs docetaksel
JMEI [18,7,44]	pemetreksed vs docetaksel
TAILOR [16]	erlotynib vs docetaksel
S103 [29]	erlotynib vs pemetreksed vs pemetreksed+erlotynib
WSY001 [31]	erlotynib vs pemetreksed
TITAN [6]	erlotynib vs chemioterapia: docetaksel lub pemetreksed

W przeglądzie uwzględniono także kwestię obecności mutacji w genie EGFR. W głównej analizie uwzględniono jedynie badania dotyczące pacjentów bez obecnej aktywnej mutacji w genie EGFR. Analizę wrażliwości przeprowadzono w szerszej populacji, uwzględniającej także pacjentów, u których prawdopodobieństwo występowania aktywnej mutacji w genie EGFR było wysokie.

Ryc. 3. Warianty metaanalizy sieciowej w przeglądarce Popat 2015. Liniją przerywaną zaznaczono badania, w których istniało wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji w genie EGFR [34].



Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono w poniższych tabelach.

Ryc. 4. Wyniki metaanalizy sieciowej – analiza podstawowa, docetaksel ≠ pemetreksed, badania obejmujące jedynie pacjentów bez aktywnej mutacji w genie EGFR.

Porównanie	OS, HR (95% CI)	PFS, HR (95% CI)
nintedanib + docetaksel vs docetaksel	<b>0,83 (0,70; 0,99)</b>	<b>0,77 (0,62; 0,96)</b>
nintedanib + docetaksel vs erlotynib	<b>0,64 (0,46; 0,90)</b>	0,70 (0,50; 1,00)
nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	0,82 (0,60; 1,11)	0,84 (0,61; 1,15)
erlotynib vs docetaksel	1,29 (0,97; 1,71)	1,09 (0,83; 1,44)
erlotynib vs pemetreksed	1,27 (0,93; 1,72)	1,19 (0,90; 1,59)
pemetreksed vs docetaksel	1,02 (0,79; 1,31)	0,92 (0,73; 1,14)

Ryc. 5. Wyniki metaanalizy sieciowej – analiza scenariuszowa, docetaksel = pemetreksed, badania obejmujące jedynie pacjentów bez aktywnej mutacji w genie EGFR.

Porównanie	OS, HR (95% CI)		PFS, HR (95% CI)	
	(fixed model)	(random model)	(fixed model)	(random model)
nintedanib + docetaksel vs docetaksel/pemetreksed	0,83 (0,70; 0,99)	0,83 (0,50; 1,38)	0,77 (0,62; 0,96)	0,77 (0,45; 1,30)
nintedanib + docetaksel vs erlotynib	0,74 (0,57; 0,96)	0,74 (0,40; 1,35)	0,68 (0,49; 0,95)	0,68 (0,35; 1,35)
erlotynib vs docetaksel/pemetreksed	1,13 (0,92; 1,37)	1,13 (0,81; 1,59)	1,13 (0,88; 1,46)	1,13 (0,73; 1,70)

Wyniki metaanalizy wskazują, że nintedanib dodany do terapii docetaksem przynosi kliniczne korzyści w leczeniu gruczolaka płuca i sugerują, że taka kombinacja przynosi korzyści w porównaniu do terapii docetaksem.

## **2.3 Metodyka przeglądu badań pierwotnych**

### **2.3.1 Strategia wyszukiwania**

Zgodnie z wytycznymi AOTM/AOTMiT [22] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz, przedstawiono w rozdz. 9. Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

### **2.3.2 Selekcja informacji**

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.3.3) do przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 26.11.2014 dla bazy Medline (PubMed), Embase i *The Cochrane Library*.

Selekcji badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.3.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### **2.3.3 Kryteria włączenia do opracowania**

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczolowym (co najmniej 75% populacji z rakiem gruczolowym) lub wyniki dla tej subpopulacji,
- publikacja dotyczyła porównania co najmniej dwóch leków wymienionych w PICO, tj.:
  - nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem,

- docetaksel,
- pemetreksed,
- dodatkowo poszukiwano badań, w których gefitynib lub erlotynib porównywano pomiędzy sobą, z docetakselem, pemetreksedem lub nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem (substancje te nie są formalnymi komparatorami, wykorzystano je jedynie do rozbudowania sieci dowodów),
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - przeżycie całkowite,
  - przeżycie bez progresji choroby,
  - bezpieczeństwo,
  - jakość życia,
- metodyka badania:
  - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne,
  - badania, w których populację stanowili pacjenci wyłącznie z rakiem o podtypie gruczołowym, podtyp ten stanowił co najmniej 75% populacji badania lub w publikacji przedstawiono wyniki dla tej subpopulacji,
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacje pełnotekstowe.

#### **2.3.4 Kryteria wykluczenia z opracowania**

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 2.3.3 oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań – artykuły przeglądowe i poglądowe,
- badania nierandomizowane, niekontrolowane,
- dawkowanie niezgodne z ChPL,
- nintedanib w monoterapii lub podawany z substancją inną niż docetaksel,
- brak informacji na temat podtypu raka płuca, <75% pacjentów z gruczołowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub brak wyników dla tej subpopulacji,
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia,
- publikacje dostępne w postaci doniesień konferencyjnych.

#### **2.3.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych**

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,



- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (██████████). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### **2.3.6 Strategia ekstrakcji danych**

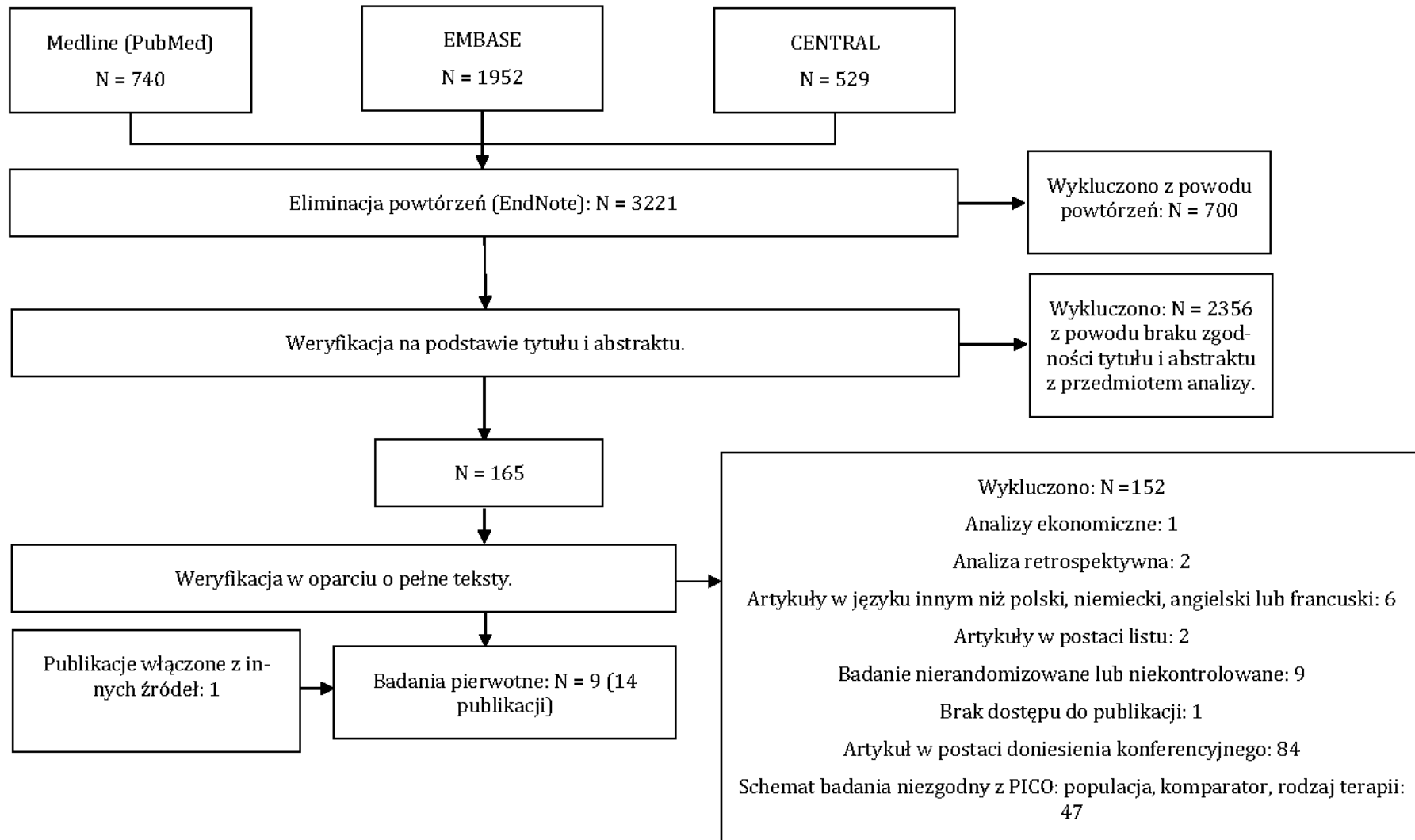
Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (██████████) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (██████████) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

## **2.4 Wyniki przeglądu badań klinicznych**

W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 3221 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 165 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (por. Ryc. 6).

Do przeglądu włączano badania bezpośrednio porównujące nintedanib w skojarzeniu z docetakselem z docetakselem w monoterapii i pemetreksedem oraz badania, w których porównywano pomiędzy sobą komparatory wybrane do niniejszej analizy tj. docetaksel i pemetreksed. Włączono także badania dotyczące erlotynibu i gefitynibu, które następnie zostały wykorzystane w metaanalizie sieciowej. W liście prac włączonych uwzględniono również publikację zidentyfikowaną z referencji - Scagliotti 2009, dotyczącą badania Hanna 2004 (JMEI). Ostatecznie do przeglądu włączono 9 badań pierwotnych (14 publikacji). Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 10.2 i rozdz. 11.2. Wyniki przeglądu badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 5.

Ryc. 6. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do opracowania.



## 2.4.1 Przegląd badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov

Przeprowadzono przeszukanie bazy badań klinicznych dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov. Uwzględniono następujące kryteria wyszukiwania badań:

- słowa kluczowe: nintedanib, lung, BIBF 1120

Wykaz dostępnych badań wraz z powodem ich odrzucenia bądź informacją o włączeniu do niniejszego przeglądu przedstawiono poniżej (Tab. 11).

Tab. 11. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.04.2015.

Numer badania	Tytuł badania	Wyniki	Status badania
badania włączone do niniejszego raportu			
NCT00805194	LUME-Lung 1: BIBF 1120 Plus Docetaxel as Compared to Placebo Plus Docetaxel in 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer	wyniki opublikowano	Badanie trwa, ale nie rekrutuje uczestników
badania wykluczone z raportu			
NCT01948141	Nintedanib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Up to Two Previous Chemotherapy Regimens	brak wyników	Badanie rekrutuje uczestników
NCT02225405	Induction Study of Cisplatin, Docetaxel, and Nintedanib Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer (NCLC)	brak wyników	Badanie jeszcze nie rekrutuje uczestników
NCT02299141	Nintedanib in Molecularly Selected Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	brak wyników	Badanie jeszcze nie rekrutuje uczestników
NCT02182050	Efficacy and Safety of Oral Treatment With BIBF 1120 ES in Advanced Non-small-cell Lung Cancer	brak wyników	Badanie zakończone
NCT01683682	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Carboplatin and Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV (VENUS-2)	brak wyników	Badanie zakończone
NCT00876460	BIBF 1120 + Docetaxel (Japan) in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer, Phase I	wyniki opublikowano	Badanie trwa, ale nie rekrutuje uczestników badanie odrzucono ze względu na brak randomizacji
NCT02300298	Nintedanib Plus Docetaxel in Japanese Patients With Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy	brak wyników	Badanie rekrutuje uczestników
NCT00979576	BIBF 1120 in Combination With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	wyniki opublikowano	Badanie zakończone. Badanie odrzucono ze względu na skojarzenie nintedanibu z pemetreksedem.
NCT02182102	Dose Escalation of BIBF 1120 Combined With Pemetrexed in Advanced Non Small Cell Lung Cancer	brak wyników	Badanie zakończone
NCT02182232	A Dose Escalation Study of BIBF 1120 Together With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Stage Non-small-cell Lung Cancer	brak wyników	Badanie zakończone
NCT02231164	LUME-Columbus: Nintedanib Plus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Translational Research	brak wyników	badanie rekrutuje uczestników
NCT01684111	An Dose Escalation Trial of Oral BIBF 1120 in Combination With Intravenous Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non Small Lung Cell Cancer - Stage IV (VENUS-1)	brak wyników	Badanie rekrutuje uczestników

Numer badania	Tytuł badania	Wyniki	Status badania
NCT00806819	Lume Lung 2 : Nintedanib Plus Pemetrexed Compared to Placebo Plus Pemetrexed in 2nd Line Nonsquamous NSCLC	wyniki opublikowano	Badanie trwa, ale nie rekrutuje uczestników. Badanie odrzucono ze względu na skojarzenie nintedanibu z pemetreksedem
NCT01346540	A Phase I/II Study of Continuous Oral Treatment With BIBF 1120 Added to Standard Gemcitabine/Cisplatin Therapy in First Line NSCLC Patients With Squamous Cell Histology.	brak wyników	Badanie trwa, ale nie rekrutuje uczestników
NCT02392455	VARGADO - Vargatef in 2nd-line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	brak wyników	Badanie rekrutuje uczestników

## 2.4.2 Charakterystyka badań pierwotnych

Do przeglądu systematycznego dla nintedanibu zakwalifikowano dziewięć randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych:

- badanie LUME-Lung 1: nintedanib + docetaksel vs docetaksel,
- badanie JMEI: docetaksel vs pemetreksed,
- badanie GEF-ERL: gefitynib vs erlotynib,
- badanie KCSG-LU08-01: gefitynib vs pemetreksed,
- badanie V-15-32: gefitynib vs docetaksel,
- badanie TAILOR: erlotynib vs docetaksel,
- badanie CTONG0806: pemetreksed vs gefitynib,
- badanie WSY001: erlotynib vs pemetreksed,
- badanie S103: erlotynib vs pemetreksed vs erlotynib + pemetreksed.

We wszystkich badaniach wzięli udział pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III/IV. Z dziewięciu badań, trzy zostały przeprowadzone w pojedynczych ośrodkach w Japonii i Chinach. Pozostałe badania były badaniami wieloośrodkowymi. Badania były zróżnicowanej wielkości, od 96 pacjentów (badanie GEF-ERL) do 1314 (badanie LUME-Lung 1). Wszystkie badania były badaniami randomizowanymi, przy czym tylko jedno (LUME-Lung 1) przeprowadzono w sposób podwójnie zaślepiiony. Pozostałe badania miały charakter otwartej próby.

Tab. 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji
LUME-LUNG 1	211 ośrodków w 21 krajach (23 kraje europejskie, Chiny, Korea Południowa, Indie i Republika Południowej Afryki)	1314	pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca IIIb/IV	nintedanib 200 mg 2 razy dziennie 2-21 dzień, docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> IV w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia *	docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> IV w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia *	tak
GEF-ERL	jeden ośrodek w Korei Południowej	96	pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca IIIb/IV	gefitynib 250 mg 1 raz dziennie	erlotynib 150 mg 1 raz dziennie	tak
KCSG-LU08-01	jeden ośrodek w Korei Południowej	141	pacjenci z niedrobnokomórkowym gruczolakorakiem płuca IIIb/IV	gefitynib 250 mg 1 raz dziennie od dnia 1 do 21	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> IV w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia *	tak
V-15-32	wiele ośrodków w Japonii	489	pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca IIIb/IV lub nawracającym	gefitynib 250 mg 1 raz dziennie	docetaksel 60 mg/m <sup>2</sup>	tak
JMEI	wiele ośrodków na świecie	571	pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca III/IV	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia *	docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia *	tak
TAILOR	52 ośrodki we Włoszech	222	pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca III/IV z mutacją genu EGFR typu dzikiego (brak mutacji)	erlotynib 150 mg 1 raz dziennie	docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia lub 35 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1, 8 i 15 co 28 dni	bd
S103	33 ośrodki w 8 krajach	240	pacjenci z niedrobnokomórkowym niepłaskonabłonkowym rakiem płuca III/IV	erlotynib 150 mg 1 raz dziennie od dnia 2 do 14 w 21-dniowych cyklach, w skojarzeniu z pemetreksedem 500 mg/m <sup>2</sup> IV w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> IV w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia erlotynib 150 mg 1 raz dziennie	tak

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

WSY001	jeden ośrodek w Chinach	123	pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca IIIb/IV z mutacją EGFR typu dzikiego i EGFR FISH-positive	erlotynib 150 mg 1 raz dziennie	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> IV w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia	tak
CTONG0806	siedem ośrodków w Chinach	157	pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca IIIb/IV bez mutacji EGFR	pemetreksed 500 mg/m <sup>2</sup> w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia	gefitynib 250 mg raz dziennie	tak
* leczenie powtarzano co 3 tygodnie do momentu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby						

Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).

Kod badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
LUME-LUNG 1	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
GEF-ERL	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	równoległe	opisany	opisane	tak
KCSG-LU08-01	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	równoległe*	opisany	opisane	tak
V-15-32	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	równoległe*	opisany	opisane	tak
JMEI	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	równoległe	opisany	opisane	nie
TAILOR	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej**	równoległe	opisany	opisane	tak
S103	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	równoległe	opisany	opisane	tak
WSY001	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	równoległe	opisany	opisane	tak
CTONG0806	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	równoległe	opisany	opisane	tak
* dopuszczono cross-over w ramach terapii III linii					
** zaślepienie nie było stosowane wobec pacjentów oraz osób podających leki i oceniających wyniki, zastosowano je natomiast wobec osób, które analizowały wyniki					

### 2.4.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

W Tab. 14 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach przedstawiono zarówno kryteria włączenia, jak i wykluczenia.

Tab. 14. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LUME-LUNG 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzonej NDKRP w stadium IIIb/IV;</li> <li>wcześniejsza chemioterapia</li> <li>nawrót choroby lub nieskuteczne leczenie w I linii</li> <li>w przypadku pacjentów z nawrotem dopuszczalna była wcześniejsza terapia adjuwantowa, neoadjuwantowa lub adjuwantowa w skojarzeniu z neoadjuwantową.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność przerzutów do mózgu</li> <li>wcześniejsza terapia docetakselem lub inhibitorami receptora VEGF z wyjątkiem bewacyzumabu</li> <li>radiograficznie potwierdzone jamiste lub nekrotyczne zmiany,</li> <li>guzy zlokalizowane centralnie naciekające główne naczynia krwionośne potwierdzone radiograficznie (CT lub MRI)</li> <li>istotne klinicznie krwioplucie w ciągu <math>&lt; 3</math> miesięcy</li> </ul>

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG i co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny systemu RECIST wersja 1.0.13</li> </ul>	<p>cy do rozpoczęcia badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne zdarzenie zakrzepowe lub klinicznie istotne krwawienie w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania</li> </ul>
GEF-ERL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDKRP w stadium IIIb/IV nawrotowy lub z przerzutami;</li> <li>• nie skuteczną chemioterapię w I linii;</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG i oczekiwana długość życia <math>&gt; 12</math> tygodni;</li> <li>• mutacja EGFR lub co najmniej dwa kliniczne czynniki związane z występowaniem mutacji EGFR (płeć żeńska, rak gruczołowy, brak palenia tytoniu w wywiadzie)</li> <li>• dopuszczano pacjentów z przerzutami do mózgu, jeśli były one leczone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania i klinicznie stabilne bez terapii sterydami w ciągu 1 tygodnia</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie organów i co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów oceny systemu RECIST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR</li> <li>• radioterapia w ciągu 4 tygodni do rozpoczęcia badania</li> <li>• choroby układu żołądkowo-jelitowego mogące wpływać na wchłanianie po podaniu doustnym</li> </ul>
KCSG-LU08-01	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak gruczołowy płuca</li> <li>• niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii na bazie platyny;</li> <li>• pacjenci nigdy nie palący tytoniu (maksymalnie 100 papierosów w ciągu całego życia)</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG;</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby;</li> <li>• choroba mierzalna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR lub pemetreksesem;</li> <li>• objawowe lub niekontrolowane przerzuty do mózgu</li> </ul>
V-15-32	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>&gt; 20</math> lat;</li> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nie kwalifikujący się do leczenia operacyjnego lub radioterapii</li> <li>lub</li> <li>○ nawrót choroby po leczeniu operacyjnym;</li> </ul> </li> <li>• niepowodzenie wcześniejszej jednej lub dwóch chemioterapii, w tym <math>\geq 1</math> na bazie platyny;</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>• sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO;</li> <li>• mierzalna zmiana wg kryteriów oceny systemu RECIST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia raka płuca w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• ostry uraz płuc, idiopatyczne zwłóknienie płuc, zapalenie płuc, pylica płuc widoczna na zdjęciu RTG;</li> <li>• zapalenie płuc indukowane lekami lub radioterapią wymagające leczenia kortykosteroidami</li> </ul>
JMEI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDKRP w stadium III/IV;</li> <li>• przebyta jedna chemioterapia;</li> <li>• choroba mierzalna</li> <li>• sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG;</li> <li>• prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie docetaksem lub pemetreksesem</li> <li>• obwodowa neuropatia <math>\geq 3</math> stopień nasilenia objawów wg kryteriów <i>Common Toxicity Criteria</i></li> <li>• brak możliwości przerwania niesteroidowej terapii przeciwzapalnej, płyn w jamie opłucnej;</li> <li>• objawowe lub niekontrolowane przerzuty do mózgu;</li> </ul>



Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>istotna utrata masy ciała (<math>\geq 10\%</math> masy ciała w ciągu 6 tygodni poprzedzających badanie);</li> </ul>
TAILOR	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z mutacją typu dzikiego EGFR (brak mutacji)</li> <li>nawrót lub progresja niedrobnokomórkowego raka płuca po chemioterapii na bazie platyny</li> <li>brak wcześniejszego leczenia taksanami lub lekami anty-EGFR</li> <li>sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG;</li> <li>odpowiednie funkcje życiowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność mutacji EGFR</li> <li>wcześniejsza terapia substancjami, których mechanizm działania polega na inhibicji EGFR lub jest związany z kinazą tyrozynową;</li> <li>wcześniejsza terapia taksanami;</li> <li>nowo zdiagnozowane przerzuty do centralnego układu nerwowego, nieleczone jeszcze operacyjne i/lub radiacyjnie;</li> <li>współistniejąca choroba nowotworowa zdiagnozowana w ciągu 5 lat do rozpoczęcia badania, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub raka szyjki macicy „in situ”;</li> <li>średnięższowa choroba płuc;</li> <li>jakakolwiek ciężka lub niekontrolowana choroba;</li> </ul>
S103	<ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDKRP niepłaskonabłonkowy, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami;</li> <li>niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii;</li> <li>sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG;</li> <li>pacjenci nigdy nie palący tytoniu (maksymalnie 100 papierosów w ciągu całego życia);</li> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq 8</math> tygodni;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie wszystkich organów;</li> <li><math>\geq 1</math> mierzalna zmiana wg kryteriów oceny systemu RECIST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza ekspozycja na czynniki bezpośrednio skierowane na ludzki EGFR lub pemetrekse</li> <li>obecne przerzuty do mózgu (z wyjątkiem leczonych i stabilnych po radioterapii <math>\geq 2</math> tygodnie)</li> <li>jednoczesna terapia innymi lekami przeciwnowotworowymi</li> </ul>
WSY001	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-75 lat</li> <li>sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy, gruczołowy rak płuca w stadium IIIb/IV (w tym miejscowo zaawansowany lub przerzutowy lub nawrotowy po wcześniejszej operacji)</li> <li>zmiana chorobowa mierzalna, dwuwymiarowa;</li> <li>mutacja EGFR typu dzikiego (wild type, brak mutacji) lub pozytywny wynik testu FISH EGFR</li> <li>wcześniejsza jedna chemioterapia na bazie platyny (w tym neoadjuwantowa lub adjuwantowa);</li> <li>oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby;</li> <li>pacjentów z nawrotem choroby po operacji, dopuszczano do badania w przypadku gdy nawrót nastąpił w ciągu 6 miesięcy po neoadjuwantowej chemioterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR lub pemetrekse</li> <li>jakakolwiek niekontrolowana choroba (inna niż rak płuca);</li> <li>inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego);</li> <li>objawowe przerzuty do mózgu;</li> <li>ciąża;</li> </ul>
CTONG0806	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium IIIb/IV bez mutacji EGFR</li> <li>wcześniejsza jedna chemioterapia na bazie platyny</li> <li>sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji ECOG</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uczestnictwo w badaniu dotyczącym stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub pemetrekse</li> <li>nadwrażliwość na pemetrekse lub gefitynib;</li> <li>objawowe przerzuty do centralnego układu nerwowego i bezobjawowe przerzuty do centralnego układu nerwowego wymagające stosowania kortykosteroidów;</li> <li>ciąża i karmienie piersią;</li> </ul>

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>go, wątroby, nerek;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> mierzalna zmiana wg kryteriów oceny systemu RECIST</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 8</math> tygodni;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• współistniejąca choroba nowotworowa zdiagnozowana w ciągu 5 lat do rozpoczęcia badania, z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego (T<sub>a</sub>, T<sub>is</sub> lub T<sub>1</sub>) lub raka szyjki macicy „in situ”;</li> <li>• choroba śródmiąższowa płuc</li> <li>• istotne schorzenie neurologiczne lub umysłowe, w tym drgawki lub demencja;</li> <li>• stosowanie leku, który nie został zatwierdzony do stosowania w jakimkolwiek wskazaniu w ciągu 30 dni do rozpoczęcia badania lub jednoczesne stosowanie jakiegokolwiek innej terapii przeciwnowotworowej</li> <li>• brak integralności fizycznej górnego odcinka przewodu pokarmowego; zespół złego wchłaniania; niemożność przyjmowania leków doustnych; aktywna choroba wrzodowa</li> <li>• jakakolwiek niestabilna choroba ogólnoustrojowa lub poważne współistniejące zaburzenia, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub uniemożliwić zakończenie badania</li> <li>• jednoczesne stosowanie dziurawca, ryfampicyny i / lub rytonawiru.</li> <li>• istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe: zastoinowa niewydolność serca, klasa NYHA &gt; 2; niestabilna dławica piersiowa, aktywna choroba wieńcowa; poważne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia (beta-blokery lub digoksyna były dozwolone) lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.</li> <li>• pooperacyjne rany nie zagojone przed rozpoczęciem badania (rana po biopsji dozwolona)</li> <li>• brak możliwości przerwania terapii aspiryną lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi 2 dni przed, w dniu i 2 dni po podaniu pemetreksedu. W przypadku stosowania leków przeciwzapalnych o długim okresie półtrwania wymagane było zaprzestanie terapii na 5 dni przed, w dniu i 2 dni po podaniu pemetreksedu</li> <li>• obecność klinicznie wykrywalnych (w badaniu fizykalnym) płynów w trzeciej przestrzeni, na przykład: wodobrzusze lub wysięk w opłucnej, które nie mogą być kontrolowane przez drenaż lub inne procedury przed włączeniem do badania.</li> </ul>

#### 2.4.4 Charakterystyka początkowa pacjentów

Charakterystykę początkową pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 15. W badaniach LUME-Lung 1, V-15-32, TAILOR, WSY001 większość populacji stanowili byli lub obecni palacze. W pozostałych badaniach wzięli udział głównie pacjenci niepalący. W badaniu JMEI nie podano informacji na temat ewentualnego palenia papierosów. W badaniach istniała relacja pomiędzy paleniem tytoniu a płcią, tam gdzie przeważali pacjenci niepalący, większość stanowiły kobiety. Badania GEF-ERL, KCSG-LU08-01, V-15-32, WSY001 i CTONG0806 ukierunkowane były na populację azjatycką. W badaniach: LUME-Lung 1, JMEI i S103 status mutacji był nieznany. W badaniach TAILOR, WSY001 i CTONG0806 wzięli udział pacjenci wyłącznie bez mutacji

w genie EGFR. We wszystkich badaniach wzięli udział pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, przy czym w badaniach KCSG-LU08-01 i WSY001 populacje stanowili pacjenci z rakiem o podtypie gruczołowym. W pozostałych badaniach odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym wynosił od 49,2% do 97,5%. W pozostałych badaniach (z wyjątkiem badania JMEI). Azjaci stanowili jedynie część populacji. W badaniu JMEI nie podano informacji nt. rasy pacjentów.

Tab. 15. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata, mediana (przedział)	Płeć żeńska (%)	Rasa azjatycka (%)	zaawansowanie w chwili rozpoznania	Obecnie palący lub byli palacze (%)	Gruźlica rakowa (%)	mutacja w genie EGFR
LUME-LUNG 1	docetaksel + nintedanib	655	60 (53-67)	27,3%	17,7%	<IIB: 16,0% IIB:22,6% IV:60,9% bd: 0,5%	74,8%	49,2	bd
	docetaksel	659	60 (54-66)	27,3%	18,7%	<IIB: 15,9% IIB:22,2% IV:61,9% bd: 0%	75,6%	51,0	
GEF-ERL	gefitynib	48	60 (37-83)	85,4%	100%	IIB:14,6% IV:72,9%	8,3%	91,7	mutacja aktywna: 9 z 21 pacjentów (43%)***
	erlotynib	48	56 (32-81)	85,4%	100%	IIB:10,4% IV:70,8%	4,2%	89,6	mutacja aktywna 8 z 28 pacjentów (29%)***
KCSG-LU08-01	gefitynib	67	58 (40-77)	85,3%	100%	IIB:8,8% IV:91,2%	0%	100%	mutacja: 23,5% inne mutacje: 4,4% typu dzikiego (wild type): 22,1% nieznany status: 50,0%
	erlotynib	68	64 (30-78)	85,1%	100%	IIB:9,0% IV:91,0%	0%	100%	mutacja: 25,4% inne mutacje: 6,0% typu dzikiego (wild type): 23,9% nieznany status: 44,8%
	chemioterapia	221	59 (22-79)	28%	12%	IIB:23% IV:77%	80%	52%	mutacja: 2% inne mutacje: 3% typu dzikiego (wild type): 33% nieznany status: 16% bd: 46%
V-15-32	gefitynib	245	bd	38,4	100%	bd	71,0%	78,4%	mutację badano wśród 57 pacjentów, 31 z nich (54,4%) miało aktywną mutację
	docetaksel	244	bd	38,1	100%	bd	64,3%	77,0%	
JMEI	pemetreksed	283	59 (22-81)	31,4%		IV:74,9%	bd	54,4	bd
	docetaksel	288	57 (28-87)	24,7%		IV:74,7%	bd	49,3	bd
TAILOR	docetaksel	110	67 (35-83)	34%	1%		73%	75%	mutacja typu dzikiego (wild type): 100%
	erlotynib	109	66 (40-81)	29%	1%		83%	63%	
S103	pemetreksed + erlotynib	78	55,8	74,4%	52,6%	IIB:0% IV:7,7% bd: 92,3%	0%	92,3%	bd

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata, mediana (przedział)	Płeć żeńska (%)	Rasa azjatycka (%)	zaawansowanie w chwili rozpoznania	Obecnie palący lub byli palacze (%)	Gruźlica (%)	mutacja w genie EGFR
	erlotynib	82	53,9	65,9%	59,8%	IIIB: 2,4% IV: 14,6% bd: 82,9%	0%	92,7%	bd
	pemetreksed	80	55,9	56,3%	53,8%	IIIB: 1,3% IV: 12,1% bd: 86,7%	0%	93,8%	bd
WSY001	erlotynib	61	54,3 (30-74)	34,4%	100%	IIIB: 6,6% IV: 65,6%	75,4%	100%	mutacja typu dzikiego (wild type): 100%
	pemetreksed	62	55,1 (33-75)	37,1%	100%	IIIB: 9,7% IV: 61,3%	72,6%	100%	mutacja typu dzikiego (wild type): 100%
CTONG0806	pemetreksed	76	55,9 (24-75)	38,2%	100%	IIIB: 13,2% IV: 86,8%	42,1%	94,7%	brak mutacji
	gefitynib	81	57,5 (27-78)	33,3%	100%	IIIB: 4,9% IV: 95,1%	59,3%	97,5%	
* średnia ±SD ** dane z clinicaltrials.gov ***mutację badano wśród 49 pacjentów z 96									

## 2.4.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 16 wymieniono pierwszorzędowe punkty końcowe oraz inne elementy poddane ocenie w poszczególnych badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 16. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
LUME-LUNG 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu oceniane przez badacza i niezależny komitet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite przeżycie oceniane przez badacza (OS)</li> <li>Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza</li> <li>Odpowiedź guza na leczenie oceniana przez badacza i niezależny komitet</li> <li>Bezpieczeństwo i tolerowalność</li> <li>Jakość życia, kliniczna poprawa</li> <li>Farmakokinetyka nintedanibu</li> </ul>
GEF-ERL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie w porównaniu z historyczną kontrolą</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź (CR)</li> <li>Częściowa odpowiedź (PR)</li> <li>Choroba stabilna (SD)</li> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu w przypadku braku progresji choroby</li> <li>Całkowite przeżycie (OS) zdefiniowane jako czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>Profil toksykologiczny</li> <li>Jakość życia</li> <li>Molekularna korelacja</li> </ul>
KCSG-LU08-01	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite przeżycie (OS)</li> <li>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li> <li>Toksyczność</li> </ul>
V-15-32	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite przeżycie (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>Czas do wystąpienia braku skuteczności leczenia</li> <li>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li> <li>Odsetek kontroli choroby (DCR)</li> <li>Jakość życia</li> <li>Bezpieczeństwo</li> <li>Objawy związane z chorobą</li> <li>Tolerowalność</li> </ul>
JMEI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite przeżycie (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toksyczność</li> <li>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>Czas do progresji choroby</li> <li>Czas do wystąpienia braku skuteczności leczenia</li> <li>Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie</li> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>Jakość życia</li> </ul>
TAILOR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowite przeżycie (OS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie</li> <li>Jakość życia</li> </ul>
S103	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź (CR)</li> <li>Częściowa odpowiedź (PR)</li> <li>Choroba stabilna (SD)</li> <li>Czas do pogorszenia objawów choroby</li> <li>Odsetek pacjentów z mutacją receptora EGFR</li> <li>Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia oceniane w 12 miesiącu</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>
WSY001	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li> <li>Całkowite przeżycie (OS)</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
CTONG0806	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależny komitet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo i tolerowalność</li> <li>Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza</li> <li>Odsetek pacjentów dożywających 4- i 6-miesiąca</li> <li>Całkowite przeżycie (OS)</li> <li>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li> <li>Odsetek kontroli choroby (DCR)</li> <li>Jakość życia</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>

#### 2.4.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (por. rozdz. 14). Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów. Wszystkie badania były badaniami randomizowanymi, jednak szczegółowy opis metody randomizacji przedstawiono w pięciu badaniach. Wszystkie badania z wyjątkiem jednego miały charakter otwartej próby. Jedynie badanie LUME-Lung 1 było badaniem podwójnie zaślepionym, przy czym proces zaślepienia nie został opisany. Z wyjątkiem LUME-Lung 1, badania były umiarkowanej jakości. Niższa ocena wynikała z braku zaślepienia i opisu metody randomizacji, średnia ocena w skali Jadad wyniosła 2,7 punktów. Szczegóły dot. oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM/AOTMiT	Typ analizy statystycznej (hipoteza zerowa)	Typ analizy	Udział sponsora
LUME-LUNG 1	wieośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	99%	IIA	superiority	ITT	badanie sponsorowane przez Boehringer Ingelheim
GEF-ERL	jednośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	1	0	1	2	bd	IIA	badanie typu non-comparative	bd	nieopisany, podano informacje jedynie nt. braku finansowania ze strony jakiegokolwiek firmy
KCSG-LU08-01	jednośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	2	0	1	3	86%	IIA	superiority gefitynib vs pemetreksed	bd	nieopisany
V-15-32	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	1	0	1	2	97%	IIA	noninferiority	ITT	badanie sponsorowane przez Astra-Zeneca



Nintedanib (Vargate®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM/AOTMIT	Typ analizy statystycznej (hipoteza zerowa)	Typ analizy	Udział sponsora
JMEI	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	1	0	1	2	76,9%	IIA	noninferiority	ITT	badanie sponsorowane przez Eli Lilly & Company
TAILOR	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	2	0	1	3	5%	IIA	superiority	ITT	badanie sponsorowane przez Agenzia Italiana del Farmaco.
S103	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	2	0	1	3	100%	IIA	noninferiority	Q-ITT*	badanie sponsorowane przez Eli Lilly & Company
WSY001	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	1	0	1	2	89,4%	IIA	superiority 40% redukcja ryzyka progresji choroby podczas terapii erlotynibem w porównaniu do terapii pemetreksedem	bd	Nie opisano

Nintedanib (Vargate®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM/AOTMiT	Typ analizy statystycznej (hipoteza zerowa)	Typ analizy	Udział sponsora
CTONG0806	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją o charakterze próby otwartej	2	0	1	3	98,1%	IIA	superiority pemetreksed skuteczniejszy od gefitynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji	bd	opisano badanie sponsorowane przez Key Technologies R&D Program of Guangzhou City i Key Laboratory Program of Guangdong Province
* Q-ITT - wszyscy pacjenci z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego										

### **3 Strategia analizy badań**

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości ilorazu ryzyka, mediany) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE lub SEM, przedziału ufności (o podanej, najczęściej 95%, ufności) lub wartości poziomego krytycznego (*p-value*) odpowiedniego testu. W przypadku braku danych w postaci liczbowej, odczytywano je na podstawie wykresów. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

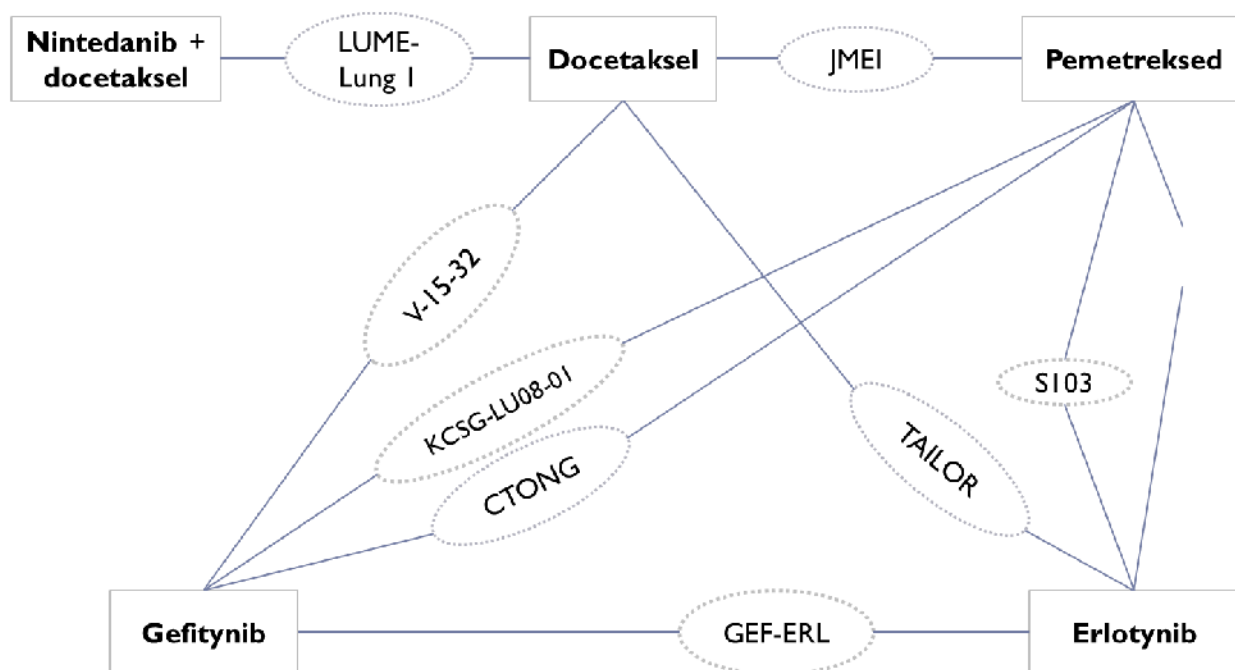
Wnioskowania statystyczne prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby przedstawione zostały w postaci ilorazu ryzyka (ang. hazard ratio, HR), który opisuje względne ryzyko wystąpienia zgonu (lub progresji choroby) w badanych grupach. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. odds ratio, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. risk difference, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. number needed to treat) lub NNH (ang. number needed to harm). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [3]. W przypadku badań, w których w jednym bądź obu ramionach nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego. Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza MS Excel 2010.

Porównania pośrednie przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej (por. rozdz. 4). Dodatkowo, przeprowadzono porównanie pośrednie nintedanibu (podawanego z docetakselem) z pemetreksedem z wykorzystaniem metody Buchera, aby zweryfikować wyniki uzyskane metodami sieciowymi [34].

## 4 Metaanaliza sieciowa

W niniejszej analizie zdecydowano się przeprowadzić porównanie nintedanibu (podawanego z docetakselem) z pemetreksedem za pomocą metaanalizy sieciowej. Dostępne badania i utworzoną przez nie sieć przedstawiono na rycinie poniżej.

Ryc. 7. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami.



### 4.1 Proces estymacji

Ocenę skuteczności względnej porównywanych leków wykonano z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego. Założono, że efekt obserwowany w badaniu (obserwowana wartość HR lub obserwowana liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany binarny punkt końcowy) generowany jest z rozkładu prawdopodobieństwa. Doprecyzowując, założono, że logarytm HR dany jest rozkładem normalnym, o odchyleniu standardowym zgodnym z oszacowaniem błędu w badaniu, zaś liczba pacjentów (u których wystąpił binarny punkt końcowy) dana jest rozkładem dwumianowym.

Z uwagi na niewielką liczbę badań, a w szczególności niewielką liczbę badań z tą samą parą porównywanych leków, przyjęto model efektów stałych. Innymi słowy – niewielka liczba badań porównujących te same pary leków nie dawała podstaw do stwierdzenia heterogeniczności wyników dla różnych badań porównujących te same leki. Uwzględnienie modelu efektów losowych byłoby utrudnione, gdyż trudno wnioskować o odchyleniu standardowym oczekiwanego efektu (oczekiwanego HR w danym badaniu) np. dla porównania gefitynib vs erlotynib na podstawie wyniku porównania erlotynib vs docetaksel (czyli utrudnione byłoby oszacowanie wariancji prawdziwej wartości parametru). Model

efektów stałych przyjęto także dlatego, że model efektów stałych jest w praktyce (w przypadku braku cykli w sieci dowodów) równoważny podejściu z wykorzystaniem metody Buchera, wskazywanej w pierwszej kolejności jako rekomendowanej w wytycznych AOTM/AOTMiT. W analizie przyjęto nieinformatywne rozkłady a priori, żeby uzyskane rezultaty w jak największym stopniu oprzeć na obserwowanych wynikach badań.

W modelowaniu wykorzystano podejście MCMC. Kod zaimplementowano w języku JAGS i uruchamiano z poziomu programu R. Wyniki oparto na wartościach 50 000 iteracji (wzięto co piątą iterację, żeby zredukować problem z ewentualną korelacją wartości — ang. *thinning*), przy czym uwzględniono 50 000 obserwacji wstępnych (ang. *burn in*).

Powyższe podejście pozwala na oszacowanie wartości HR oraz OR (dla punktów binarnych) między wszystkimi lekami występującymi w sieci. Jako wartość punktową oszacowania przyjęto medianę rozkładu a posteriori, jako granice 95% przedziału wiarygodności (odpowiednik przedziału ufności w analizie bayesowskiej, ang. *95% credible interval*, *95%CI*) przyjęto percentyle 2,5 i 97,5 rozkładu a posteriori. Dla wartości HR dodatkowo obliczono dla każdego analizowanego leku prawdopodobieństwo tego, że spośród rozważanych, dany lek jest najkorzystniejszy (tj. ma najmniejszą wartość HR).

Poniżej zaprezentowano kod programu JAGS w wersji dla HR z komentarzami (#) objaśniającymi oznaczenia zmiennych.

```
model
{
  for (i in 1 : NS) { # NS - liczba badań, i - indeks badania
    obsDiff[i] ~ dnorm(expDiff[i],prec[i]) # obserwowane HR
    prec[i] <- pow(sdDiff[i],-2) # błąd HR oszacowany w badaniu
    expDiff[i] <- d[ntreat[i,1]]-d[ntreat[i,2]] # oczekiwana różnica
  }

  d[1] <- 0 # normalizacja efektu dla technologii i=1
  for (i in 2 : NT) {d[i] ~ dnorm(0, .01)} # nieinformatywny prior

  # poniżej obliczenie HR parami
  for (i in 1 : NT){
    for (j in 1 : NT){
      dd[i,j] <- d[i]-d[j]
      hr[i,j] <- exp(dd[i,j])
    }
  }

  # obliczenie prawdopodobieństwa, że technologia minimalizuje HR
  rk <- rank(d[])
  for(i in 1:NT) {lowest[i]<-equals(rk[i],1)}
}
```

Poniżej zaprezentowano kod programu JAGS w wersji dla punktów binarnych i oszacowania OR z komentarzami (#) objaśniającymi oznaczenia zmiennych.

```
model
{
  for (i in 1 : NS) { # NS - liczba badań, i - indeks badania
    for (k in 1:2){ # k - indeks ramienia w badaniu
```

```
obs[i,k] ~ dbin(p[i,k],N[i,k]) # obserwowana liczba pacjentów z efektem
logit(p[i,k]) <- mu[i] + delta[i,k] # wpływ technologii na log szansy
}
delta[i,1] <- 0 # normalizacja dla pierwszego ramienia
delta[i,2] <- d[ntreat[i,2]]-d[ntreat[i,1]] # wpływ różnic w skuteczności
mu[i] ~ dnorm(0,.01) # średnia dla badania
}

d[1] <- 0 # normalizacja efektu dla pierwszej technologii
for (i in 2 : NT) {d[i] ~ dnorm(0, .01)} # nieinformatywne priory

#OR parami
for (i in 1 : NT){
  for (j in 1 : NT){
    dd[i,j] <- d[i]-d[j]
    or[i,j] <- exp(dd[i,j])
  }
}
}
```

## 5 Analiza wyników badań pierwotnych

Komparatorami w niniejszej analizie są docetaksel i pemetreksed, dlatego też w niniejszym rozdziale skupiono się na omówieniu wyników bezpośredniego porównania nintedanibu (podawanego z docetakselem) z docetakselem oraz na wynikach metaanalizy sieciowej dla porównania nintedanibu (z docetakselem) z pemetreksedem. Pozostałe wyniki przedstawiono informacyjnie. Przedstawiono wyniki dla porównania pośredniego nintedanibu ze wszystkimi lekami, nie tylko z docetakselem i pemetreksedem, jako że porównanie przeprowadzono na podstawie jednej sieci.

### 5.1 Analiza skuteczności

Do analizy skuteczności włączono wszystkie badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W miarę dostępności danych, analizie poddano wyniki oceniane przez niezależny komitet. Poniżej przedstawiono wyniki dla następujących porównań:

- **nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo**
- **nintedanib + docetaksel vs pemetreksed**
- gefitynib vs erlotynib
- gefitynib vs pemetreksed + placebo
- pemetreksed vs docetaksel
- erlotynib vs docetaksel
- erlotynib vs pemetreksed
- gefitynib vs docetaksel

Analiza ilościowa skuteczności była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*)
- odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną

#### 5.1.1 Przeżycie całkowite

W badaniu LUME-Lung 1 mediany przeżycia całkowitego dla nintedanibu podawanego z docetakselem i docetakselu wyniosły odpowiednio 12,6 i 10,3 miesiące. Terapia nintedanibem podawanym z docetakselem była skuteczniejsza w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do terapii docetakselem, HR=0,83 95% CI= (0,7; 0,99), p=0,0359, por. tabela poniżej.

Tab. 18. Skuteczność leczenia – przeżycie całkowite.

Badanie	mediana OS (miesiące, 95% CI)		HR	
	lek 1	lek 2	HR, 95% CI	p
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo				

Badanie	mediana OS (miesiące, 95% CI)		HR	
	lek 1	lek 2	HR, 95% CI	p
LUME-Lung 1	12,6 (10,6; 15,1)	10,3 (8,6; 12,2)	0,83 (0,7; 0,99)	0,0359
gefitynib vs erlotynib				
GEF-ERL	-	-		-
erlotynib vs pemetreksed				
WSY001	11,7	13,4	1,01 (0,66; 1,54)	0,97
S103	22,8 (18,2; 29,5)	17,7 (11,8; 25,3)	0,69 (0,45; 1,06)	0,094
docetaksel vs erlotynib				
TAILOR	-	-	0,67 (0,48; 0,95)	0,14
pemetreksed vs docetaksel				
JMEI	9	9,2	0,92 (0,69; 1,22)	0,551
gefitynib vs pemetreksed				
KCSG-LU08-01	22,2	18,9	0,8 (0,5; 1,3)	0,37
pemetreksed vs gefitynib				
CTONG0806	9,6	12,4	0,72 (0,49; 1,04)	0,077
gefitynib vs docetaksel				
V-15-32	-	-	1,2 (0,95; 1,52)**	-

\*\* subpopulacja pacjentów po nieskutecznej 1 chemioterapii, wynik odczytano z wykresu

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały istotną statystycznie przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad pemetreksedem w zakresie przeżycia całkowitego, HR=0,76, 95% CI= (0,58; 0,99), por. tabela poniżej. Prawdopodobieństwo tego, że nintedanib podawany z docetakselem jest najlepszą technologią, oszacowano na poziomie 94,27%, por. Tab. 20.

Tab. 19. Iloraz ryzyka nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - przeżycie całkowite.

nintedanib + docetaksel vs	HR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,83 (0,70; 0,99)
erlotynib	0,75 (0,56; 1,02)
gefitynib	0,67 (0,52; 0,88)
pemetreksed	0,76 (0,58; 0,99)

Tab. 20. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego, przeżycie całkowite.

Interwencja	Prawdopodobieństwo
nintedanib + docetaksel	94,27%
docetaksel + placebo	1,21%
erlotynib	2,90%
gefitynib	0,09%
pemetreksed	1,54%

W badaniu GEF-ERL przedstawiono wykres dla OS, por. Ryc. 8, nie podano natomiast wartości HR dla porównania gefitynib vs pemetreksed [26]. Jak widać na wykresie, dla porównania gefitynib vs erlotynib spodziewany HR >1 (erlotynib jest wyżej niż gefitynib). W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego wartość HR została wyliczona [redacted] i dla OS wyniosła ona [redacted]. Taka też wartość została przyjęta w niniejszej analizie.



Ryc. 8. Badanie GEF-ERL. Przeżycie całkowite (OS). Kolorem czerwonym oznaczono erlotynib, kolorem niebieskim – gefitynib.

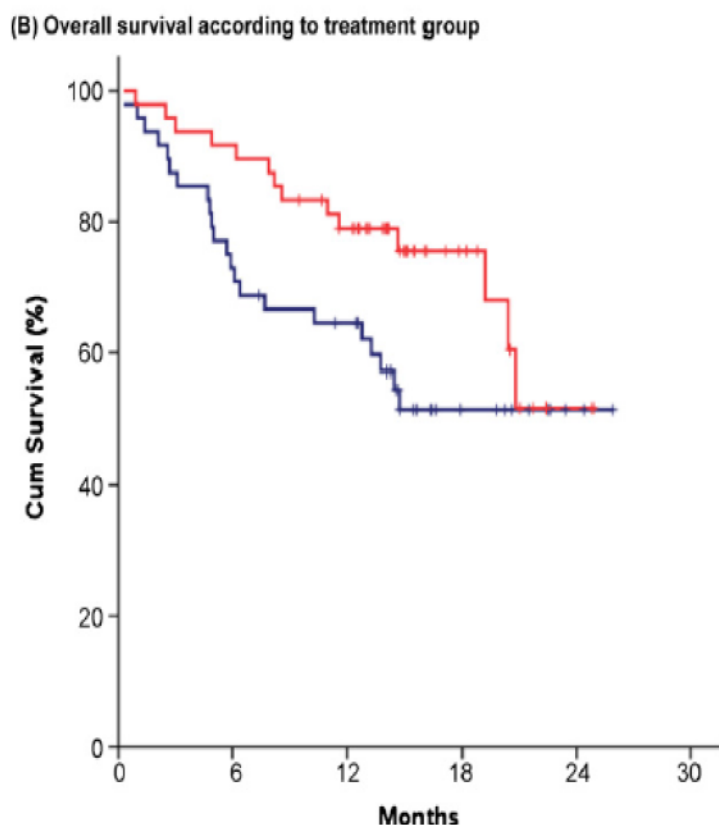


Fig. 2. Kaplan-Meier plots. (A) Progression free survival according to treatment groups. Gefitinib (blue): median 4.9 months (95% CI, 1.3–8.5) and erlotinib (red): median 3.1 months (95% CI, 0.0–6.4).  $p = 0.336$ . (B) Overall survival according to treatment group. Gefitinib (blue) and erlotinib (red).  $p = 0.194$ . (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version)

W badaniu S103 podano, że wartość HR dla porównania erlotynib vs pemetreksed = 1,44, 95% CI=(0,94; 2.21) [30]. Niemniej jednak, na wykresie widać, że erlotynib znajduje się wyżej niż pemetreksed, dlatego też oczekiwana wartość HR < 1, por. Ryc. 9. Z tego względu w niniejszej analizie, dla porównania erlotynib vs pemetreksed przyjęto wartość HR=1/1,44, 95% CI=(1/2,21; 1/0,94).

Ryc. 9. Badanie S103. Przeżycie całkowite (OS).

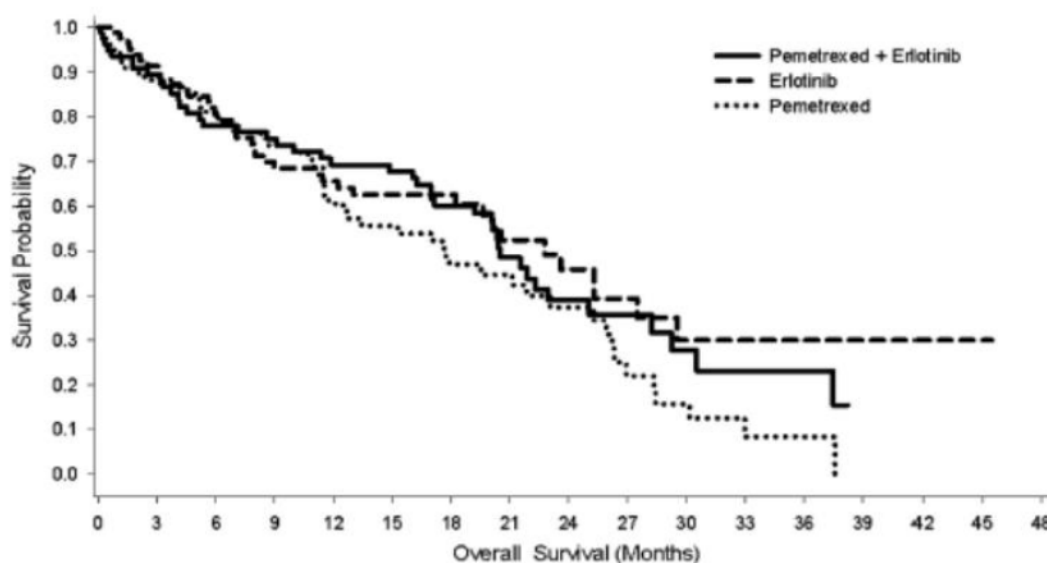


Fig. 4. Kaplan-Meier graph of overall survival by treatment group (Q-ITT population). Abbreviation: Q-ITT = qualified intention-to-treat.

W badaniu V-15-32 wzięli udział pacjenci, którzy przebyli wcześniej co najmniej jeden cykl chemioterapii. Zgodnie ze schematem PICO wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów ze wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, z tego względu w zakresie przeżycia całkowitego wykorzystano wyniki odczytane z wykresu dla subpopulacji pacjentów, którzy przebyli chemioterapię pierwszego rzutu.

### 5.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Terapia nintedanibem podawanym z docetakselem była skuteczniejsza w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do terapii docetakselem, HR=0,77 95% CI= (0,62; 0,96), p=0,0193, por. tabela poniżej.

Tab. 21. Skuteczność leczenia – przeżycie wolne od progresji choroby.

Badanie	mediana PFS (miesiące, 95% CI)		HR	
	lek	lek	HR, 95% CI	p
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo				
LUME-Lung 1	-	-	0,77 (0,62; 0,96)	0,0193
gefitynib vs erlotynib				
GEF-ERL	4,9 (1,3; 8,5)	3,1 (0,0; 6,4)		-
erlotynib vs pemetreksed				
WSY001	4,1 (1,6; 6,6)	3,9 (2,7; 5,1)	0,92 (0,62; 1,37)	0,683
S103	3,8 (2,7; 6,3)	4,4 (3,0; 6,0)	1,01 (0,71; 1,43)	0,959
docetaksel vs erlotynib				
TAILOR	-	-	0,76 (0,54; 1,05)	0,3
pemetreksed vs docetaksel				
JMEI	3,5	3,5	0,83 (0,65; 1,06)	0,135
gefitynib vs pemetreksed				
KCSG-LU08-01	9	3	0,54 (0,37; 0,79)	0,0013
pemetreksed vs gefitynib				
CTONG0806	1,7	5,6	0,53 (0,38; 0,75)	<0,001
gefitynib vs docetaksel				
V-15-32	-	-	0,90 (0,71; 1,45)**	-

Badanie	mediana PFS (miesiące, 95% CI)		HR	
	lek	lek	HR, 95% CI	p
** subpopulacja pacjentów po nieskutecznej 1 chemioterapii, wynik odczytano z wykresu				

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nintedanibem podawanym z docetakselem a pemetreksedem. Prawdopodobieństwo tego, że nintedanib podawany z docetakselem jest najlepszą technologią oszacowano na poziomie 83,60%, por. Tab. 23.

Tab. 22. Iloraz ryzyka nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – przeżycie wolne od progresji choroby.

nintedanib + docetaksel vs	HR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,77 (0,62; 0,96)
erlotynib	0,73 (0,54; 1,00)
gefitynib	0,82 (0,6; 1,11)
pemetreksed	0,84 (0,63; 1,12)

Tab. 23. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego, przeżycie wolne od progresji choroby.

Interwencja	Prawdopodobieństwo
nintedanib + docetaksel	83,60%
docetaksel + placebo	0,12%
erlotynib	0,62%
gefitynib	6,95%
pemetreksed	8,71%

W badaniu GEF-ERL przedstawiono wykres przedstawiający przeżycie wolne od progresji choroby, por. Ryc. 10, nie podano natomiast wartości HR dla porównania gefitynib vs erlotynib [26]. Jak widać na wykresie, gefitynib znajduje się wyżej niż erlotynib, a zatem oczekiwana wartość HR powinna być <1. W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego wartość HR została wyliczona [redacted] i dla PFS wyniosła [redacted]. Takie też wartości przyjęto w niniejszej analizie.

Ryc. 10. Badanie GEF-ERL. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Kolorem czerwonym oznaczono erlotynib, kolorem niebieskim – gefitynib.

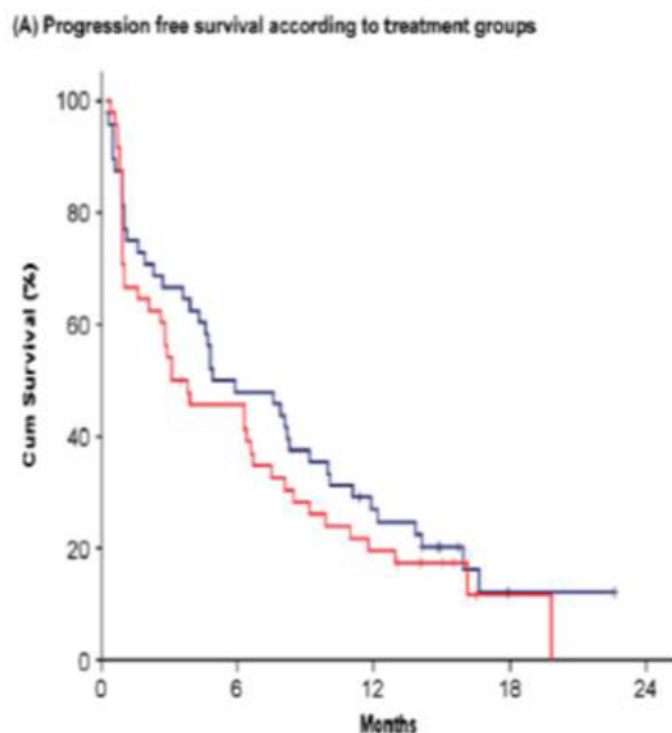


Fig. 2. Kaplan-Meier plots. (A) Progression free survival according to treatment groups. Gefitinib (blue): median 4.9 months (95% CI, 1.3–8.5) and erlotinib (red): median 3.1 months (95% CI, 0.0–6.4).  $p=0.336$ . (B) Overall survival according to treatment group. Gefitinib (blue) and erlotinib (red).  $p=0.194$ . (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version)

W publikacji Lee 2013 dla porównania erlotynibu z pemetreksedem podano wartość  $HR=0,99$ ,  $95\% CI=(0,70; 1,40)$  [30]. Z wykresu trudno wnioskować nt. wartości HR dla porównania erlotynib vs pemetreksed, por. Ryc. 11, niemniej jednak patrząc na wartości HR dla porównań pemetreksed + erlotynib vs erlotynib ( $HR=0,57$ ) i pemetreksed + erlotynib vs pemetreksed ( $HR=0,58$ ) spodziewany wynik HR dla porównania erlotynib vs pemetreksed  $>1$ . Z tego względu w niniejszej analizie przyjęto wartość  $HR=1/0,99$  (podobnie dla przedziałów ufności).

Ryc. 11. Badanie S103. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

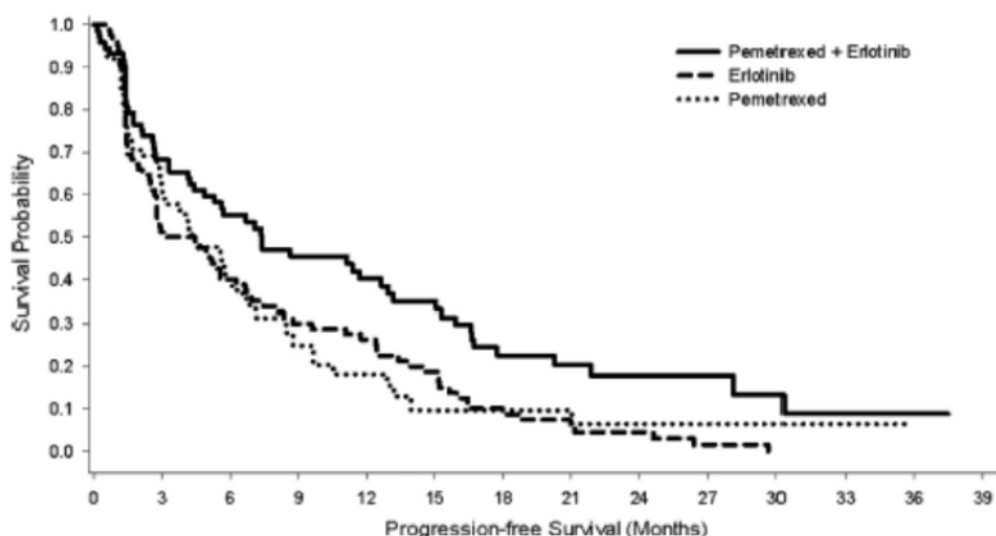


Fig. 3. Kaplan-Meier graph of progression-free survival by treatment group (Q-ITT population). Abbreviation: Q-ITT = qualified intention-to-treat.

W badaniu V-15-32 wzięli udział pacjenci, którzy przebyli wcześniej co najmniej jeden cykl chemioterapii. Zgodnie ze schematem PICO, wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów ze wznową po chemioterapii pierwszego rzutu. Z tego względu, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wykorzystano wyniki odczytane z wykresu dla subpopulacji pacjentów, którzy przebyli chemioterapię pierwszego rzutu.

### 5.1.3 Odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną

Choroba kontrolowana określana była jako suma pacjentów z chorobą stabilną, częściową odpowiedzią i całkowitą odpowiedzią na leczenie wg kryteriów RECIST (por. aneks w rozdziale 15). W badaniu LUME-Lung1 odsetek pacjentów, u których choroba była kontrolowana był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących nintedanib w porównaniu do grupy leczonej docetakselem, OR=1,92, 95% CI= (1,41; 2,63),  $p < 0,001$ , RD=16,18, 95% CI= (8,62; 23,74),  $p < 0,001$ , por. tabela poniżej.

Tab. 24. Skuteczność leczenia - odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel							
LUME-Lung 1	194/320 (60,6%)	148/333 (44,4%)	1,92 (1,41; 2,63)	<0,001	16,18 (8,62; 23,74)	<0,001	6,18 NNH (4,21; 11,60) NNH
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	32/48 (66,7%)	35/48 (72,9%)	0,74 (0,31; 1,78)	0,5055	-6,25 (-24,58; 12,08)	0,5039	16,00 NNT (8,28 NNH; 4,07 NNT)
erlotynib vs pemetrexed							
S103	43/82 (52,4%)	45/80 (56,3%)	0,86 (0,46; 1,59)	0,6265	-3,81 (-19,14; 11,52)	0,6261	26,24 NNT (8,68 NNH; 5,22 NNT)
gefitynib vs pemetrexed							
CTONG0806	25/81 (30,9%)	47/76 (61,8%)	0,28 (0,14; 0,53)	0,0001	-30,98 (-45,83; -16,13)	<0,001	3,23 NNT (2,18; 6,20) NNT

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	68/200 (34,0%)	62/187 (33,2%)	1,04 (0,68; 1,58)	0,8604	0,84 (-8,57; 10,26)*	0,8604	118,35 NNH (9,75 NNH; 11,67 NNT)

\*Wyniki dla całej populacji pacjentów, po co najmniej 1 chemioterapii

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują istotną statystycznie przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad pemetreksedem w zakresie odsetka pacjentów z chorobą kontrolowaną, por. tabela poniżej.

Tab. 25. Iloraz szans nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,93 (1,42; 2,63)
erlotynib	1,24 (0,55; 2,81)
gefitynib	1,86 (1,09; 3,13)
pemetreksed	0,75 (0,35; 1,6)

## 5.2 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w których oceniano punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. W badaniach JMEI i TAILOR oceniano skuteczność odpowiednio pemetreksedu i docetakselu oraz erlotynibu i docetakselu w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, przy czym subpopulacja z rakiem o utkaniu gruczołowym stanowiła ~50% w badaniu JMEI i ok 69% w badaniu TAILOR. O ile w analizie skuteczności dostępne były wyniki dla tej subpopulacji, tak w przypadku bezpieczeństwa terapii dostępne są jedynie dane dla populacji ogólnej. W badaniu V-15-32 wzięli udział pacjenci, którzy przebyli wcześniej jedną lub dwie chemioterapie. W zakresie skuteczności były dostępne wyniki dla subpopulacji pacjentów po nieskutecznej jednej chemioterapii, jednak w przypadku bezpieczeństwa dostępne były jedynie wyniki dla całej populacji. Pominięcie wyników z tych trzech badań znacznie zubożyłoby dostępną sieć dowodów w zakresie bezpieczeństwa terapii, z tego względu w niniejszym rozdziale wyniki badania JMEI, TAILOR i V-15-32 dotyczą całej populacji.

### 5.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, por. tabela poniżej.

Tab. 26. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel							
LUME-Lung 1	308/320 (96,3%)	314/333 (94,3%)	1,55 (0,74; 3,25)	0,2434	1,96 (-1,29; 5,20)	0,2377	51,13 NNH (19,22 NNH; 77,47 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	45/61 (73,8%)	43/62 (69,4%)	1,24 (0,57; 2,73)	0,5876	4,42 (-11,51; 20,34)	0,5868	22,65 NNH (4,92 NNH; 8,69 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	61/81 (75,3%)	59/76 (77,6%)	0,88 (0,42; 1,84)	0,7319	-2,32 (-15,59; 10,94)	0,7314	43,05 NNT (9,14 NNH; 6,42 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	242/244 (99,2%)	236/239 (98,7%)	1,54 (0,25; 9,29)	0,6388	0,44 (-1,37; 2,24)	0,6370	229,59 NNH (44,55 NNH; 72,81 NNT)

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, por. tabela poniżej.

Tab. 27. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zdarzenia niepożądane ogółem.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,56 (0,75; 3,36)
erlotynib	0,69 (0,06; 6,77)
gefitynib	1 (0,11; 7,08)
pemetreksed	0,87 (0,09; 7,27)

### 5.2.2 Zdarzenia niepożądane ogółem stopień nasilenia $\geq 3$

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia  $\geq 3$  był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do monoterapii docetakselem, OR=1,45, 95% CI=(1,03; 2,05), p=0,0338, RD=7,47, 95% CI= (0,62; 14,31), p=0,0324, por. tabela poniżej.

Tab. 28. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel							
LUME-Lung 1	243/320 (75,9%)	228/333 (68,5%)	1,45 (1,03; 2,05)	0,0338	7,47 (0,62; 14,31)	0,0324	13,39 NNH (6,99; 160,02) NNH
erlotynib vs pemetreksed							
S103	10/83 (12,0%)	22/76 (28,9%)	0,34 (0,15; 0,77)	0,0097	-16,90 (-29,27; -4,53)	0,0074	5,92 NNT (3,42; 22,08) NNT
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	10/81 (12,3%)	25/76 (32,9%)	0,29 (0,13; 0,65)	0,0028	-20,55 (-33,31; -7,79)	0,0016	4,87 NNT (3,00; 12,84) NNT
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	99/244 (40,6%)	195/239 (81,6%)	0,15 (0,10; 0,23)	0,0000	-41,02 (-48,90; -33,14)	0,0000	2,44 NNT (2,05; 3,02) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 29. Iloraz szans wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia  $\geq 3$

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,45 (1,03; 2,06)
erlotynib	8,04 (2,23; 28,95)
gefitynib	9,48 (5,53; 16,33)
pemetreksed	2,65 (0,98; 6,92)

### 5.2.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, por. tabela poniżej.



Tab. 30. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel							
LUME-Lung 1	67/320 (20,9%)	59/333 (17,7%)	1,23 (0,83; 1,82)	0,2977	3,22 (-2,84; 9,28)	0,2975	31,06 NNH (10,78 NNH; 35,24 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	1/61 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,10 (0,12; 77,58)	0,4911	1,64 (-2,77; 6,05)	0,4660	61,00 NNH (16,54 NNH; 36,12 NNT)
S103	1/82 (1,2%)	10/77 (13,0%)	0,08 (0,01; 0,66)	0,0189	-11,77 (-19,64; -3,89)	0,0034	8,50 NNT (5,09; 25,69) NNT
erlotynib vs docetaksel							
TAILOR	3/107 (2,8%)	4/104 (3,8%)	0,72 (0,16; 3,30)	0,6738	-1,04 (-5,88; 3,80)	0,6731	95,93 NNT (26,32 NNH; 16,99 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	1/68 (1,5%)	0/67 (0,0%)	3,00 (0,12; 74,96)	0,5035	1,47 (-2,52; 5,47)	0,4707	68,00 NNH (18,29 NNH; 39,61 NNT)
CTONG0806	1/81 (1,2%)	2/76 (2,6%)	0,46 (0,04; 5,21)	0,5325	-1,40 (-5,73; 2,93)	0,5270	71,58 NNT (34,11 NNH; 17,47 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	33/244 (13,5%)	42/239 (17,6%)	0,73 (0,45; 1,20)	0,2204	-4,05 (-10,51; 2,41)	0,2191	24,70 NNT (41,52 NNH; 9,52 NNT)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, por. tabela poniżej.

Tab. 31. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,23 (0,84; 1,81)
erlotynib	2,81 (0,68; 13,04)
gefitynib	1,61 (0,86; 2,99)
pemetreksed	0,69 (0,13; 3,33)

#### 5.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Odsetek pacjentów, którzy zmarli z powodu zdarzeń niepożądanych był wyższy wśród pacjentów przyjmujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do terapii samym docetakselem, OR=2,00, 95% CI= (1,25; 3,18), p=0,0036, RD= 7,89, 95% CI= (2,66; 13,12), p=0,0031, por. tabela poniżej. Zgon w wyniku zdarzenia niepożądane-go związanego z progresją choroby wystąpił u 11,3% i 7,2% pacjentów przyjmujących odpowiednio nintedanib w skojarzeniu z docetakselem i docetaksel, różnica nie była istotna statystycznie. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z progresją choroby występował istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów przyjmujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem OR= 2,71, 95% CI= (1,18; 6,24), p=0,0193, RD= 3,85, 95% CI= (0,73; 6,97), p=0,0157, por. tabela poniżej.

Tab. 32. Bezpieczeństwo leczenia – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

	n/N (%)	OR	RD	NNT, 95% CI
--	---------	----	----	-------------

	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
LUME-Lung 1 nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
wszystkie AE prowadzące do zgonu	56/320 (17,5%)	32/333 (9,6%)	2,00 (1,25; 3,18)	0,0036	7,89 (2,66; 13,12)	0,0031	12,67 NNH (7,62; 37,59) NNH
związane z progresją choroby	36/320 (11,3%)	24/333 (7,2%)	1,63 (0,95; 2,80)	0,0760	4,04 (-0,40; 8,48)	0,0742	24,74 NNH (11,79 NNH; 252,63 NNT)
niezwiązane z progresją choroby	20/320 (6,3%)	8/333 (2,4%)	2,71 (1,18; 6,24)	0,0193	3,85 (0,73; 6,97)	0,0157	25,99 NNH (14,35; 137,58) NNH
S103 erlotynib vs pemetreksed							
S103	0/83 (0,0%)	3/76 (3,9%)	0,13 (0,01; 2,48)	0,1726	-3,95 (- 8,88; 0,99)	0,1169	25,33 NNT (101,27 NNH; 11,26 NNT)
V-15-32 gefitynib vs docetaksel							
ciężkie AE prowadzące do zgonu	4/244 (1,6%)	0/239 (0,0%)	8,96 (0,48; 167,39)	0,1420	1,64 (-0,14; 3,42)	0,0707	61,00 NNH (29,27 NNH; 723,27 NNT)

### 5.2.5 Zdarzenia niepożądane wymagające redukcji dawki leku

Konieczność redukcji dawki nintedanibu/placebo występowała istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów przyjmujących nintedanib z docetakselem, w porównaniu do grupy otrzymującego docetaksel z placebo, OR=3,89, 95% CI=(2,34; 6,46), p<0,0001, RD=14,96, 95% CI=(9,72; 20,19), p<0,0001, por. Tab. 33. Konieczność redukcji dawki docetakselu była porównywalna pomiędzy grupami, por. tabela poniżej.

Tab. 33. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku.

n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
nintedanib + docetaksel	docetaksel + placebo	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
redukcja dawki nintedanibu/placebo						
69/320 (21,6%)	22/333 (6,6%)	3,89 (2,34; 6,46)	<0,0001	14,96 (9,72; 20,19)	<0,0001	6,69 NNH (4,95; 10,29) NNH
redukcja dawki docetakselu						
53/320 (16,6%)	41/333 (12,3%)	1,41 (0,91; 2,20)	0,1231	4,25 (-1,14; 9,64)	0,1222	23,53 NNH (10,37 NNH; 87,78 NNT)

### 5.2.6 Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, por. tabela poniżej.

Tab. 34. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
LUME-Lung 1	111/320 (34,7%)	107/333 (32,1%)	1,12 (0,81; 1,55)	0,4889	2,56 (-4,68; 9,79)	0,4888	39,13 NNH (10,21 NNH; 21,37 NNT)
erlotynib vs docetaksel							
TAILOR	15/107 (14,0%)	15/104 (14,4%)	0,97 (0,45; 2,10)	0,9330	-0,40 (-9,83; 9,02)	0,9330	247,29 NNT (11,08 NNH; 10,17 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	13/68 (19,1%)	10/67 (14,9%)	1,35 (0,55; 3,33)	0,5180	4,19 (-8,46; 16,85)	0,5162	23,85 NNH (5,94 NNH; 11,82 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	42/244 (17,2%)	34/239 (14,2%)	1,25 (0,77; 2,05)	0,3680	2,99 (-3,50; 9,47)	0,3666	33,48 NNH (10,56 NNH; 28,59 NNT)

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, por. tabela poniżej.

Tab. 35. Iloraz szans nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – ciężkie zdarzenia niepożądane.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,12 (0,81; 1,56)
erlotynib	1,16 (0,5; 2,71)
gefitynib	0,89 (0,49; 1,61)
pemetreksed	1,21 (0,41; 3,66)

### 5.2.7 Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT)

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=5,92, 95% CI=(3,84; 9,14), p<0,0001, RD=28,50, 95% CI= (22,34; 34,67), p<0,0001, por. tabela poniżej.

Tab. 36. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALT.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	121/320 (37,8%)	31/333 (9,3%)	5,92 (3,84; 9,14)	<0,0001	28,50 (22,34; 34,67)	<0,0001	3,51 NNH (2,88; 4,48) NNH
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	21/265 (7,9%)	4/276 (1,4%)	5,85 (1,98; 17,29)	0,0014	6,48 (2,93; 10,02)	0,0003	15,44 NNH (9,98; 34,12) NNH
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	7/81 (8,6%)	17/76 (22,4%)	0,33 (0,13; 0,84)	0,0208	-13,73 (-24,92; -2,54)	0,0162	7,29 NNT (4,01; 39,43) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie zwiększenia aktywności ALT, por. tabela poniżej.

Tab. 37. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zwiększenie aktywności ALT.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	5,97 (3,9; 9,34)
gefitynib	2,92 (0,57; 13,38)
pemetreksed	0,93 (0,25; 2,88)

### 5.2.8 Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) stopień nasilenia $\geq 3$

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) o nasileniu  $\geq 3$  był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=14,38, 95% CI=(4,39; 47,14),  $p < 0,001$ , RD=10,66, 95% CI= (7,01; 14,31),  $p < 0,0001$ , por. tabela poniżej.

Tab. 38. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALT w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	37/320 (11,6%)	3/333 (0,9%)	14,38 (4,39; 47,14)	<0,001	10,66 (7,01; 14,31)	<0,0001	9,38 NNH (6,99; 14,26) NNH
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	5/265 (1,9%)	0/276 (0,0%)	11,68 (0,64; 212,21)	0,0967	1,89 (0,11; 3,67)	0,0379	53,00 NNH (27,26; 951,12) NNH
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	1/81 (1,2%)	1/76 (1,3%)	0,94 (0,06; 15,26)	0,9638	-0,08 (-3,59; 3,43)	0,9639	1231,20 NNT (29,13 NNH; 27,82 NNT)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie zwiększenia aktywności ALT w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 39. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zwiększenie aktywności ALT w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	16,45 (5,67; 73,88)
gefitynib	0,01 (0; 13,19)
pemetreksed	0,01 (0; 4,31)

### 5.2.9 Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST)

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie aktywności AST był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=5,60, 95% CI=(3,47; 9,04),  $p < 0,0001$ , RD=23,11, 95% CI= (17,35; 28,86),  $p < 0,0001$ , por. tabela poniżej.

Tab. 40. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AST.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	97/320 (30,3%)	24/333 (7,2%)	5,60 (3,47; 9,04)	<0,0001	23,11 (17,35; 28,86)	<0,0001	4,33 NNH (3,47; 5,76) NNH
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	11/81 (13,6%)	19/76 (25,0%)	0,47 (0,21; 1,07)	0,0725	-11,42 (-23,69; 0,85)	0,0680	8,76 NNT (118,27 NNH; 4,22 NNT)

### 5.2.10 Zwiększenie aktywności AST, stopień nasilenia $\geq 3$

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie aktywności AST o nasileniu  $\geq 3$  był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=7,01, 95% CI= (1,57; 31,31), p=0,0108, RD=3,46, 95% CI= (1,15; 5,78), p=0,0034, por. tabela poniżej.

Tab. 41. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AST w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	13/320 (4,1%)	2/333 (0,6%)	7,01 (1,57; 31,31)	0,0108	3,46 (1,15; 5,78)	0,0034	28,89 NNH (17,30; 87,33) NNH
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	0/81 (0,0%)	1/76 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,70)	0,4739	-1,32 (-4,83; 2,20)	0,4634	76,00 NNT (45,43 NNH; 20,69 NNT)

### 5.2.11 Biegunka

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których występowała biegunka był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=2,35, 95% CI=(1,68; 3,28), p<0,0001, RD=18,81, 95% CI= (11,68; 25,95), p<0,0001 por. tabela poniżej.

Tab. 42. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	139/320 (43,4%)	82/333 (24,6%)	2,35 (1,68; 3,28)	<0,0001	18,81 (11,68; 25,95)	<0,0001	5,32 NNH (3,85; 8,56) NNH
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	17/48 (35,4%)	16/48 (33,3%)	1,10 (0,47; 2,55)	0,8299	2,08 (-16,91; 21,08)	0,8298	48,00 NNH (4,74 NNH; 5,91 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	10/61 (16,4%)	2/62 (3,2%)	5,88 (1,23; 28,09)	0,0263	13,17 (2,89; 23,45)	0,0120	7,59 NNH (4,26; 34,62) NNH
erlotynib vs docetaksel							

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
TAILOR	32/107 (29,9%)	22/104 (21,2%)	1,59 (0,85; 2,98)	0,1468	8,75 (-2,95; 20,45)	0,1425	11,43 NNH (4,89 NNH; 33,94 NNT)
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	34/265 (12,8%)	67/276 (24,3%)	0,46 (0,29; 0,72)	0,0008	-11,45 (- 17,91; -4,98)	0,0005	8,74 NNT (5,58; 20,08) NNT
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	18/68 (26,5%)	3/67 (4,5%)	7,68 (2,14; 27,54)	0,0018	21,99 (10,40; 33,59)	0,0002	4,55 NNH (2,98; 9,62) NNH
CTONG0806	19/81 (23,5%)	6/76 (7,9%)	3,58 (1,34; 9,52)	0,0108	15,56 (4,52; 26,60)	0,0057	6,43 NNH (3,76; 22,12) NNH
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	126/244 (51,6%)	67/239 (28,0%)	2,74 (1,88; 4,00)	<0,0001	23,61 (15,14; 32,08)	<0,0001	4,24 NNH (3,12; 6,61) NNH

Terapia nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem była mniej bezpieczna od pemetreksedu w zakresie występowania biegunki, OR=5,13, 95% CI=(3,07; 8,61), por. tabela poniżej.

Tab. 43. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – biegunka.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	2,35 (1,69; 3,29)
erlotynib	1,16 (0,64; 2,11)
gefitynib	0,93 (0,58; 1,49)
pemetreksed	5,13 (3,07; 8,61)

### 5.2.12 Biegunka, stopień nasilenia $\geq 3$

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiła biegunka o nasileniu  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 44. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	20/320 (6,3%)	12/333 (3,6%)	1,78 (0,86; 3,71)	0,1218	2,65 (-0,68; 5,97)	0,1185	37,79 NNH (16,75 NNH; 147,82 NNT)
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	0/48 (0,0%)	0/48 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,98; 3,98)	1,0000	N.A. NNH (25,13 NNH; 25,13 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	1/61 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,10 (0,12; 77,58)	0,4911	1,64 (-2,77; 6,05)	0,4660	61,00 NNH (16,54 NNH; 36,12 NNT)
S103	0/83 (0,0%)	0/76 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,43; 2,43)	1,0000	N.A. NNH (41,08 NNH; 41,08 NNT)
erlotynib vs docetaksel							
TAILOR	3/107 (2,8%)	2/104 (1,9%)	1,47 (0,24; 8,99)	0,6759	0,88 (-3,21; 4,97)	0,6732	113,55 NNH (20,11 NNH; 31,13 NNT)

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	1/265 (0,4%)	7/276 (2,5%)	0,15 (0,02; 1,19)	0,0724	-2,16 (-4,16; 0,16)	0,0340	46,32 NNT (24,07; 615,46) NNT
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	0/68 (0,0%)	0/67 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,85; 2,85)	1,0000	N.A. NNH (35,07 NNH; 35,07 NNT)
CTONG0806	0/81 (0,0%)	0/76 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,46; 2,46)	1,0000	N.A. NNH (40,63 NNH; 40,63 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	5/244 (2,0%)	2/239 (0,8%)	2,48 (0,48; 12,90)	0,2807	1,21 (-0,91; 3,33)	0,2623	82,48 NNH (30,01 NNH; 110,19 NNT)

Terapia nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem była mniej bezpieczna od pemetreksedu w zakresie występowania biegunki stopnia  $\geq 3$ , OR=17,7, 95% CI=(2,41; >100), por. tabela poniżej.

Tab. 45. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – biegunka w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo	OR (95% CI)
erlotynib	0,97 (0,1; 6,77)
gefitynib	0,68 (0,08; 3,91)
pemetreksed	17,7 (2,41; >100)

### 5.2.13 Zmęczenie

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, którzy zgłaszali zmęczenie, por. tabela poniżej.

Tab. 46. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	99/320 (30,9%)	98/333 (29,4%)	1,07 (0,77; 1,50)	0,6747	1,51 (-5,54; 8,55)	0,6747	66,31 NNH (11,69 NNH; 18,07 NNT)
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	8/48 (16,7%)	0/48 (0,0%)	20,36 (1,14; 363,60)	0,0405	16,67 (5,70; 27,64)	0,0029	6,00 NNH (3,62; 17,55) NNH
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	12/61 (19,7%)	16/62 (25,8%)	0,70 (0,30; 1,65)	0,4184	-6,13 (-20,90; 8,64)	0,4156	16,30 NNT (11,58 NNH; 4,78 NNT)
erlotynib vs docetaksel							
TAILOR	40/107 (37,4%)	51/104 (49,0%)	0,62 (0,36; 1,07)	0,0882	-11,66 (-24,94; 1,62)	0,0854	8,58 NNT (61,56 NNH; 4,01 NNT)
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	90/265 (34,0%)	99/276 (35,9%)	0,92 (0,65; 1,31)	0,6419	-1,91 (-9,94; 6,13)	0,6417	52,43 NNT (16,32 NNH; 10,06 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
KCSG-LU08-01	15/68 (22,1%)	14/67 (20,9%)	1,07 (0,47; 2,44)	0,8693	1,16 (-12,69; 15,02)	0,8693	85,96 NNH (6,66 NNH; 7,88 NNT)
CTONG0806	8/81 (9,9%)	23/76 (30,3%)	0,25 (0,10; 0,61)	0,0021	-20,39 (-32,59; -8,18)	0,0011	4,91 NNT (3,07; 12,22) NNT
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	36/244 (14,8%)	107/239 (44,8%)	0,21 (0,14; 0,33)	<0,0001	-30,02 (-37,73; -22,30)	<0,0001	3,33 NNT (2,65; 4,48) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetrekselem w zakresie występowania zmęczenia, por. tabela poniżej.

Tab. 47. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zmęczenie.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,07 (0,77; 1,5)
erlotynib	1,57 (0,9; 2,75)
gefitynib	4,32 (2,66; 7,08)
pemetreksed	1,35 (0,86; 2,12)

### 5.2.14 Zmęczenie, stopień nasilenia $\geq 3$

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie o nasileniu  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 48. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	15/320 (4,7%)	14/333 (4,2%)	1,12 (0,53; 2,36)	0,7645	0,48 (-2,68; 3,65)	0,7646	206,91 NNH (27,42 NNH; 37,31 NNT)
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	0/48 (0,0%)	0/48 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,98; 3,98)	1,0000	N.A. NNH (25,13 NNH; 25,13 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	0/61 (0,0%)	0/62 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
erlotynib vs docetaksel							
TAILOR	6/107 (5,6%)	10/104 (9,6%)	0,56 (0,20; 1,60)	0,2769	-4,01 (-11,16; 3,14)	0,2718	24,95 NNT (31,84 NNH; 8,96 NNT)
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	14/265 (5,3%)	15/276 (5,4%)	0,97 (0,46; 2,05)	0,9376	-0,15 (-3,95; 3,64)	0,9375	658,92 NNT (27,44 NNH; 25,33 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	0/68 (0,0%)	0/67 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,85; 2,85)	1,0000	N.A. NNH (35,07 NNH; 35,07 NNT)
CTONG0806	0/81 (0,0%)	0/76 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,46; 2,46)	1,0000	N.A. NNH (40,63 NNH; 40,63 NNT)
gefitynib vs docetaksel							



Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
V-15-32	1/244 (0,4%)	6/239 (2,5%)	0,16 (0,02; 1,34)	0,0907	-2,10 (-4,24; 0,04)	0,0543	47,60 NNT (2586,71 NNH; 23,59 NNT)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania zmęczenia stopnia  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 49. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zmęczenie stopnia  $\geq 3$ .

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,12 (0,53; 2,4)
erlotynib	2 (0,55; 7,6)
gefitynib	6,82 (1;>100)
pemetreksed	1,21 (0,41; 3,59)

### 5.2.15 Nudności

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których występowały nudności był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=1,85, 95% CI=(1,27; 2,68), p=0,0012, RD=1,85, 95% CI= (1,27; 2,68), p=0,0011 por. tabela poniżej.

Tab. 50. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	91/320 (28,4%)	59/333 (17,7%)	1,85 (1,27; 2,68)	0,0012	10,72 (4,30; 17,14)	0,0011	9,33 NNH (5,83; 23,27) NNH
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	2/48 (4,2%)	3/48 (6,3%)	0,65 (0,10; 4,09)	0,6481	-2,08 (-10,96; 6,80)	0,6456	48,00 NNT (14,71 NNH; 9,12 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	1/61 (1,6%)	15/62 (24,2%)	0,05 (0,01; 0,41)	0,0050	-22,55 (-33,68; -11,43)	0,0001	4,43 NNT (2,97; 8,75) NNT
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	82/265 (30,9%)	46/276 (16,7%)	2,24 (1,49; 3,38)	0,0001	14,28 (7,18; 21,37)	0,0001	7,00 NNH (4,68; 13,92) NNH
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	11/68 (16,2%)	11/67 (16,4%)	0,98 (0,39; 2,45)	0,9697	-0,24 (-12,70; 12,22)	0,9697	414,18 NNT (8,18 NNH; 7,87 NNT)
CTONG0806	6/81 (7,4%)	13/76 (17,1%)	0,39 (0,14; 1,08)	0,0697	-9,70 (-19,91; 0,51)	0,0626	10,31 NNT (196,05 NNH; 5,02 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	61/244 (25,0%)	92/239 (38,5%)	0,53 (0,36; 0,79)	0,0015	-13,49 (-21,71; -5,27)	0,0013	7,41 NNT (4,61; 18,96) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania nudności, por. tabela poniżej.

Tab. 51. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – nudności.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,84 (1,28; 2,7)
erlotynib	10,37 (2,89; 48,92)
gefitynib	2,93 (1,76; 4,94)
pemetreksed	0,99 (0,58; 1,67)

### 5.2.16 Nudności, stopień nasilenia $\geq 3$

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiły nudności o nasileniu  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 52. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	3/320 (0,9%)	2/333 (0,6%)	1,57 (0,26; 9,44)	0,6243	0,34 (-1,01; 1,68)	0,6229	296,82 NNH (59,53 NNH; 99,39 NNT)
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	0/48 (0,0%)	0/48 (0,0%)			0,00 (-3,98; 3,98)	1,0000	N.A. NNH (25,13 NNH; 25,13 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	0/61 (0,0%)	2/62 (3,2%)	0,20 (0,01; 4,18)	0,2972	-3,23 (-8,54; 2,08)	0,2338	31,00 NNT (47,98 NNH; 11,72 NNT)
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	7/265 (2,6%)	5/276 (1,8%)	1,47 (0,46; 4,69)	0,5148	0,83 (-1,66; 3,32)	0,5137	120,49 NNH (30,11 NNH; 60,21 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	0/68 (0,0%)	0/67 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,85; 2,85)	1,0000	N.A. NNH (35,07 NNH; 35,07 NNT)
CTONG0806	0/81 (0,0%)	0/76 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,46; 2,46)	1,0000	N.A. NNH (40,63 NNH; 40,63 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	5/244 (2,0%)	9/239 (3,8%)	0,53 (0,18; 1,62)	0,2681	-1,72 (-4,71; 1,28)	0,2617	58,26 NNT (78,06 NNH; 21,21 NNT)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania nudności stopnia  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 53. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – nudności w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,62 (0,25; 12,31)
erlotynib	35,89 (0,38; >100)
gefitynib	3,07 (0,34; 31,3)
pemetreksed	1,07 (0,12; 10,95)

### 5.2.17 Neutropenia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiła neutropenia, por. tabela poniżej.

Tab. 54. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów u których wystąpiła neutropenia.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	44/320 (13,8%)	51/333 (15,3%)	0,88 (0,57; 1,36)	0,5708	-1,57 (-6,97; 3,84)	0,5702	63,88 NNT (26,05 NNH; 14,35 NNT)
erlotynib vs docetaksel							
TAILOR	3/107 (2,8%)	31/104 (29,8%)	0,07 (0,02; 0,23)	<0,000 1	-27,00 (-36,34; -17,67)	<0,000 1	3,70 NNT (2,75; 5,66) NNT
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	0/68 (0,0%)	1/67 (1,5%)	0,32 (0,01; 8,09)	0,4920	-1,49 (-5,52; 2,53)	0,4672	67,00 NNT (39,50 NNH; 18,13 NNT)
CTONG0806	1/81 (1,2%)	5/76 (6,6%)	0,18 (0,02; 1,56)	0,1185	-5,34 (-11,41; 0,73)	0,0844	18,71 NNT (137,73 NNH; 8,76 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	24/244 (9,8%)	190/239 (79,5%)	0,03 (0,02; 0,05)	<0,000 1	-69,66 (-76,00; -63,32)	<0,000 1	1,44 NNT (1,32; 1,58) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania neutropenii, por. tabela poniżej.

Tab. 55. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – neutropenia.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,88 (0,57; 1,37)
erlotynib	14,34 (4,33; 65,93)
gefitynib	32,04 (16,34; 64,19)
pemetreksed	3,98 (0,20; 29,66)

### 5.2.18 Neutropenia, stopień nasilenia $\geq 3$

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiła neutropenia o nasileniu  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 56. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	38/320 (11,9%)	45/333 (13,5%)	0,86 (0,54; 1,37)	0,5300	-1,64 (-6,74; 3,47)	0,5292	61,03 NNT (28,86 NNH; 14,83 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
S103	0/83 (0,0%)	10/76 (13,2%)	0,04 (0,00; 0,66)	0,0247	-13,16 (- 21,00; -5,32)	0,0010	7,60 NNT (4,76; 18,80) NNT

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
erlotynib vs docetaksel							
TAILOR	0/107 (0,0%)	21/104 (20,2%)	0,02 (0,00; 0,30)	0,0052	-20,19 (- 28,02; - 12,37)	<0,0001	4,95 NNT (3,57; 8,09) NNT
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	14/265 (5,3%)	111/276 (40,2%)	0,08 (0,05; 0,15)	<0,0001	-34,93 (- 41,32; - 28,55)	<0,0001	2,86 NNT (2,42; 3,50) NNT
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	0/68 (0,0%)	1/67 (1,5%)	0,32 (0,01; 8,09)	0,4920	-1,49 (-5,52; 2,53)	0,4672	67,00 NNT (39,50 NNH; 18,13 NNT)
CTONG0806	0/81 (0,0%)	1/76 (1,3%)	0,31 (0,01; 7,70)	0,4739	-1,32 (-4,83; 2,20)	0,4634	76,00 NNT (45,43 NNH; 20,69 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	20/244 (8,2%)	176/239 (73,6%)	0,03 (0,02; 0,05)	<0,0001	-65,44 (- 72,00; - 58,88)	<0,0001	1,53 NNT (1,39; 1,70) NNT

Terapia nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem była mniej bezpieczna od pemetreksedu w zakresie występowania neutropenii stopnia  $\geq 3$ , OR=9,96, 95% CI=(4,88; 21,24), por. tabela poniżej.

Tab. 57. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – neutropenia w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,86 (0,54; 1,36)
erlotynib	1781,82 (69,83; >100)
gefitynib	28,26 (13,93; 58,33)
pemetreksed	9,96 (4,88; 21,24)

### 5.2.19 Leukopenia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiła leukopenia, por. tabela poniżej.

Tab. 58. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	89/320 (27,8%)	94/333 (28,2%)	0,98 (0,70; 1,38)	0,9059	-0,42 (-7,31; 6,47)	0,9059	240,54 NNT (15,45 NNH; 13,69 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	0/61 (0,0%)	3/62 (4,8%)	0,14 (0,01; 2,73)	0,1937	-4,84 (-10,92; 1,24)	0,1187	20,67 NNT (80,64 NNH; 9,16 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	1/81 (1,2%)	3/76 (3,9%)	0,30 (0,03; 2,99)	0,3074	-2,71 (-7,71; 2,28)	0,2871	36,86 NNT (43,82 NNH; 12,97 NNT)
gefitynib vs docetaksel							

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
V-15-32	18/244 (7,4%)	136/239 (56,9%)	0,06 (0,04; 0,10)	<0,0001	-49,53 (-56,61; -42,44)	<0,0001	2,02 NNT (1,77; 2,36) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetrekselem w zakresie występowania leukopenii, por. tabela poniżej.

Tab. 59. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – leukopenia.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,98 (0,69; 1,37)
erlotynib	625,33 (2,14; >100)
gefitynib	16,4 (8,76; 31,66)
pemetreksed	3,68 (0,13; 37,07)

### 5.2.20 Leukopenia, stopień nasilenia $\geq 3$

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiła leukopenia stopnia  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 60. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	63/320 (19,7%)	61/333 (18,3%)	1,09 (0,74; 1,62)	0,6557	1,37 (-4,65; 7,39)	0,6558	73,04 NNH (13,53 NNH; 21,50 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	0/61 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,33 (0,01; 8,34)	0,5037	-1,61 (-5,99; 2,76)	0,4698	62,00 NNT (36,22 NNH; 16,70 NNT)
S103	0/83 (0,0%)	6/76 (7,9%)	0,06 (0,00; 1,17)	0,0641	-7,89 (-14,32; -1,47)	0,0160	12,67 NNT (6,98; 67,99) NNT
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG080 6	0/81 (0,0%)	2/76 (2,6%)	0,18 (0,01; 3,87)	0,2753	-2,63 (-6,93; 1,67)	0,2306	38,00 NNT (59,85 NNH; 14,42 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	15/244 (6,1%)	94/239 (39,3%)	0,10 (0,06; 0,18)	<0,000 1	-33,18 (-40,07; -26,30)	<0,0001	3,01 NNT (2,50; 3,80) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetrekselem w zakresie występowania leukopenii stopnia  $\geq 3$ , por. tabela poniżej.

Tab. 61. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – leukopenia w stopniu nasilenia  $\geq 3$ .

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,09 (0,74; 1,62)
erlotynib	8,57 (0; >100)

gefitynib	11,05 (5,55; 23,01)
pemetreksed	0,04 (0; 8,8)

### 5.2.21 Spadek poziomu neutrofilów

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie poziomu neutrofilów, por. tabela poniżej.

Tab. 62. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu neutrofilów.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	131/320 (40,9%)	135/333 (40,5%)	1,02 (0,74; 1,39)	0,9178	0,40 (-7,14; 7,94)	0,9178	251,91 NNH (12,60 NNH; 14,00 NNT)

### 5.2.22 Spadek poziomu neutrofilów, stopień nasilenia ≥3

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie poziomu neutrofilów o nasileniu ≥3, por. tabela poniżej.

Tab. 63. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu neutrofilów w stopniu nasilenia ≥3.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	116/320 (36,3%)	116/333 (34,8%)	1,06 (0,77; 1,47)	0,7056	1,42 (-5,93; 8,76)	0,7057	70,66 NNH (11,42 NNH; 16,87 NNT)

### 5.2.23 Zmniejszenie apetytu

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, którzy zgłaszali zmniejszenie apetytu, był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=1,65, 95% CI= (1,12; 2,45), p=0,0121, RD=7,82, 95% CI= (1,76; 132,88), p=0,0114 por. tabela poniżej.

Tab. 64. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	75/320 (23,4%)	52/333 (15,6%)	1,65 (1,12; 2,45)	0,0121	7,82 (1,76; 13,88)	0,0114	12,78 NNH (7,20; 56,81) NNH
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	5/48 (10,4%)	7/48 (14,6%)	0,68 (0,20; 2,32)	0,5388	-4,17 (-17,37; 9,04)	0,5363	24,00 NNT (11,06 NNH; 5,76 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
WSY001	6/61 (9,8%)	9/62 (14,5%)	0,64 (0,21; 1,93)	0,4303	-4,68 (-16,20; 6,84)	0,4259	21,37 NNT (14,62 NNH; 6,17 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	22/68 (32,4%)	20/67 (29,9%)	1,12 (0,54; 2,33)	0,7536	2,50 (-13,11; 18,11)	0,7534	39,96 NNH (5,52 NNH; 7,63 NNT)
CTONG0806	10/81 (12,3%)	18/76 (23,7%)	0,45 (0,19; 1,06)	0,0676	-11,34 (-23,28; 0,61)	0,0628	8,82 NNT (164,85 NNH; 4,29 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	68/244 (27,9%)	119/239 (49,8%)	0,39 (0,27; 0,57)	<0,0001	-21,92 (-30,40; -13,45)	<0,0001	4,56 NNT (3,29; 7,44) NNT

Z wyników metaanalizy sieciowej wynika, że nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem jest mniej bezpieczny w zakresie występowania zmniejszenia apetytu, por. tabela poniżej.

Tab. 65. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zmniejszenie apetytu.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,65 (1,12; 2,46)
erlotynib	5,64 (1,99; 15,81)
gefitynib	4,25 (2,46; 7,36)
pemetreksed	3,27 (1,54; 6,96)

### 5.2.24 Wymioty

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których występowały wymioty był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=2,72, 95% CI=(1,11; 2,63), p=0,0140, RD=7,06, 95% CI= (1,48; 12,65), p=0,0132 por. tabela poniżej.

Tab. 66. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	62/320 (19,4%)	41/333 (12,3%)	1,71 (1,11; 2,63)	0,0140	7,06 (1,48; 12,65)	0,0132	14,16 NNH (7,91; 67,74) NNH
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	0/48 (0,0%)	1/48 (2,1%)	0,33 (0,01; 8,22)	0,4964	-2,08 (-7,67; 3,50)	0,4646	48,00 NNT (28,56 NNH; 13,04 NNT)
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	43/265 (16,2%)	33/276 (12,0%)	1,43 (0,87; 2,33)	0,1545	4,27 (-1,59; 10,13)	0,1534	23,42 NNH (9,87 NNH; 62,83 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	41/244 (16,8%)	41/239 (17,2%)	0,98 (0,61; 1,57)	0,9181	-0,35 (-7,05; 6,35)	0,9181	284,47 NNT (15,76 NNH; 14,19 NNT)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania wymiotów, por. tabela poniżej.

Tab. 67. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – wymioty.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,71 (1,12; 2,64)
erlotynib	93,11 (0,33; >100)
gefitynib	1,75 (0,92; 3,33)
pemetreksed	1,2 (0,63; 2,29)

### 5.2.25 Łysienie

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których występowało łysienie był niższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, por. tabela poniżej.

Tab. 68. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów u których wystąpiło łysienie.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	56/320 (17,5%)	68/333 (20,4%)	0,83 (0,56; 1,22)	0,3419	-2,92 (-8,93; 3,09)	0,3406	34,24 NNT (32,40 NNH; 11,20 NNT)
erlotynib vs gefitynib							
GEF-ERL	1/48 (2,1%)	3/48 (6,3%)	0,32 (0,03; 3,18)	0,3304	-4,17 (-12,12; 3,78)	0,3044	24,00 NNT (26,42 NNH; 8,25 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	0/61 (0,0%)	3/62 (4,8%)	0,14 (0,01; 2,73)	0,1937	-4,84 (-10,92; 1,24)	0,1187	20,67 NNT (80,64 NNH; 9,16 NNT)
erlotynib vs docetaksel							
TAILOR	2/107 (1,9%)	34/104 (32,7%)	0,04 (0,01; 0,17)	<0,0001	-30,82 (-40,20; -21,45)	<0,0001	3,24 NNT (2,49; 4,66) NNT
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	17/265 (6,4%)	104/276 (37,7%)	0,11 (0,07; 0,20)	<0,0001	-31,27 (-37,70; -24,83)	<0,0001	3,20 NNT (2,65; 4,03) NNT
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	19/244 (7,8%)	142/239 (59,4%)	0,06 (0,03; 0,10)	<0,0001	-51,63 (-58,70; -44,55)	<0,0001	1,94 NNT (1,70; 2,24) NNT

Terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem była mniej bezpieczna od pemetreksedu w zakresie występowania łysienia, por. tabela poniżej.

Tab. 69. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – łysienie.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,83 (0,55; 1,22)
erlotynib	36,03 (10,6;>100)
gefitynib	14,35 (7,48; 28,19)
pemetreksed	7,11 (3,7; 14,06)

### 5.2.26 Duszności

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których występowały duszności, był wyższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy



otrzymującej docetaksel, różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, por. tabela poniżej.

Tab. 70. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły duszności.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	54/320 (16,9%)	52/333 (15,6%)	1,10 (0,72; 1,66)	0,6627	1,26 (-4,40; 6,92)	0,6628	79,40 NNH (14,45 NNH; 22,72 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	13/68 (19,1%)	18/67 (26,9%)	0,64 (0,29; 1,45)	0,2864	-7,75 (-21,89; 6,39)	0,2829	12,91 NNT (15,64 NNH; 4,57 NNT)
CTONG0806	8/81 (9,9%)	13/76 (17,1%)	0,53 (0,21; 1,36)	0,1884	-7,23 (-17,90; 3,44)	0,1843	13,83 NNT (29,04 NNH; 5,59 NNT)

### 5.2.27 Kaszel

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których występował kaszel, był niższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. Różnica osiągnęła istotność statystyczną, OR=0,65, 95% CI=(0,42; 0,99), p=0,0449, RD=-5,79, 95% CI= (-11,40; -0,19), p=0,0427 por. tabela poniżej.

Tab. 71. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	42/320 (13,1%)	63/333 (18,9%)	0,65 (0,42; 0,99)	0,0449	-5,79 (-11,40; -0,19)	0,0427	17,26 NNT (8,77; 521,65) NNT
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	25/68 (36,8%)	24/67 (35,8%)	1,04 (0,52; 2,10)	0,9092	0,94 (-15,28; 17,17)	0,9092	105,95 NNH (5,83 NNH; 6,55 NNT)
CTONG0806	20/81 (24,7%)	19/76 (25,0%)	0,98 (0,48; 2,03)	0,9643	-0,31 (-13,84; 13,22)	0,9643	324,00 NNT (7,57 NNH; 7,23 NNT)

### 5.2.28 Gorączka

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których występowała gorączka, był niższy w grupie przyjmujących nintedanib z docetakselem w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, por. tabela poniżej.

Tab. 72. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	39/320 (12,2%)	47/333 (14,1%)	0,84 (0,54; 1,33)	0,4671	-1,93 (-7,11; 3,25)	0,4660	51,90 NNT (30,74 NNH; 14,07 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	10/81 (12,3%)	8/76 (10,5%)	1,20 (0,45; 3,21)	0,7209	1,82 (-8,13; 11,77)	0,7200	54,96 NNH (8,50 NNH; 12,30 NNT)
gefitynib vs docetaksel							

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
V-15-32	24/244 (9,8%)	51/239 (21,3%)	0,40 (0,24; 0,68)	0,0006	-11,50 (-17,90; -5,10)	0,0004	8,69 NNT (5,59; 19,59) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania gorączki, por. tabela poniżej.

Tab. 73. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – gorączka.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,84 (0,53; 1,33)
gefitynib	2,11 (1,05; 4,2)
pemetreksed	2,55 (0,75; 8,7)

### 5.2.29 Anemia

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia, był niższy wśród pacjentów przyjmujących nintedanib podawany z docetakselem w porównaniu do monoterapii docetakselem, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, por. tabela poniżej.

Tab. 74. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo+ placebo							
LUME-Lung 1	35/320 (10,9%)	46/333 (13,8%)	0,77 (0,48; 1,22)	0,2659	-2,88 (-7,92; 2,17)	0,2636	34,77 NNT (46,16 NNH; 12,63 NNT)
erlotynib vs pemetreksed							
S103	0/83 (0,0%)	7/76 (9,2%)	0,06 (0,00; 0,99)	0,0491	-9,21 (-16,03; -2,39)	0,0082	10,86 NNT (6,24; 41,90) NNT
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	11/265 (4,2%)	12/276 (4,3%)	0,95 (0,41; 2,20)	0,9097	-0,20 (-3,60; 3,20)	0,9096	507,92 NNT (31,22 NNH; 27,81 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
CTONG0806	16/81 (19,8%)	29/76 (38,2%)	0,40 (0,19; 0,82)	0,0119	-18,40 (- 32,35; -4,46)	0,0097	5,43 NNT (3,09; 22,42) NNT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania anemii, por. tabela poniżej.

Tab. 75. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – anemia.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,76 (0,47; 1,21)
erlotynib	366,51 (3,74; >100)
gefitynib	2 (0,6; 6,83)
pemetreksed	0,79 (0,3; 2,08)

### 5.2.30 Zapalenie żołądka

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w odsetku pacjentów, u których wystąpiło zapalenie żołądka, por. tabela poniżej.

Tab. 76. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie żołądka.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	36/320 (11,3%)	26/333 (7,8%)	1,50 (0,88; 2,54)	0,1356	3,44 (-1,06; 7,95)	0,1342	29,05 NNH (12,58 NNH; 94,14 NNT)
pemetreksed vs docetaksel							
JMEI	39/265 (14,7%)	48/276 (17,4%)	0,82 (0,52; 1,30)	0,3978	-2,67 (-8,85; 3,51)	0,3963	37,39 NNT (28,53 NNH; 11,29 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	55/244 (22,5%)	42/239 (17,6%)	1,36 (0,87; 2,14)	0,1739	4,97 (-2,16; 12,09)	0,1718	20,13 NNH (8,27 NNH; 46,35 NNT)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie występowania zapalenia żołądka, por. tabela poniżej.

Tab. 77. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zapalenie żołądka.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	1,5 (0,88; 2,58)
gefitynib	1,09 (0,55; 2,22)
pemetreksed	1,84 (0,91; 3,72)

### 5.2.31 Zaparcia

W badaniu LUME-Lung 1 odsetek pacjentów, którzy zgłaszali zaparcia, był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących docetaksel, w porównaniu do grupy otrzymujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem.

Tab. 78. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	Lek	Lek	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
nintedanib + docetaksel vs docetaksel + placebo							
LUME-Lung 1	22/320 (6,9%)	39/333 (11,7%)	0,56 (0,32; 0,96)	0,0357	-4,84 (-9,27; -0,41)	0,032	20,68 NNT (10,79; 245,18) NNT
erlotynib vs pemetreksed							
WSY001	0/61 (0,0%)	4/62 (6,5%)	0,11 (0,01; 2,01)	0,1346	-6,45 (-13,19; 0,29)	0,060	15,50 NNT (349,14 NNH; 7,58 NNT)
gefitynib vs pemetreksed							
KCSG-LU08-01	5/68 (7,4%)	10/67 (14,9%)	0,45 (0,15; 1,40)	0,1695	-7,57 (-18,12; 2,98)	0,159	13,21 NNT (33,59 NNH; 5,52 NNT)
gefitynib vs docetaksel							
V-15-32	69/244 (28,3%)	74/239 (31,0%)	0,88 (0,59; 1,30)	0,5184	-2,68 (-10,83; 5,46)	0,518	37,26 NNT (18,32 NNH; 9,24 NNT)

Terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem była istotnie statystycznie bezpieczniejsza od pemetreksedu w zakresie występowania zaparć, OR=0,27, 95% CI=(0,07; 0,98), por. tabela poniżej.

Tab. 79. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zaparcia.

nintedanib + docetaksel vs	OR (95% CI)
docetaksel + placebo	0,55 (0,31; 0,94)
erlotynib	91,29 (0,57; >100)
gefitynib	0,62 (0,32; 1,21)
pemetreksed	0,27 (0,07; 0,98)

### 5.3 Jakość życia

Czas do pogorszenia objawów takich jak kaszel, duszności i ból oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC LC-13 i QLQ- C30. Czas do pogorszenia poszczególnych objawów zdefiniowano jako co najmniej 10- punktowy wzrost w stosunku do wyniku wyjściowego. Nie było istotnych różnic w zakresie czasu do pogorszenia objawów pomiędzy nintedanibem podawanym z docetakselem a docetakselem w monoterapii. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy nintedanibem podawanym z docetakselem a docetakselem w monoterapii, por. tabela poniżej.

Tab. 80. Jakość życia, badanie LUME-Lung1.

LUME-Lung 1	HR	
	HR, 95% CI	p
czas do pogorszenia kaszlu	0,97 (0,78; 1,2)	0,7744
czas do pogorszenia duszności	1,04 (0,86; 1,26)	0,6813
czas do pogorszenia bólu	0,93 (0,76; 1,1)	0,4785
global health status/QoL	0,86 (0,71; 1,05)	bd

### 5.4 Porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem z pemetreksedem metodą Buchera

Porównanie pośrednie skuteczności nintedanibu podawanego z docetakselem i pemetreksedu wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, por. tabela poniżej.

Tab. 81. Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed – skuteczność leczenia - porównanie pośrednie metodą Buchera.

	HR, 95% CI		
	nintedanib + docetaksel vs docetaksel	pemetreksed vs docetaksel	nintedanib + docetaksel vs pemetreksed
OS	0,83 (0,7; 0,99)	0,92 (0,69; 1,22)	0,90 (0,65; 1,26)
PFS	0,77 (0,62; 0,96)	0,83 (0,65; 1,06)	0,93 (0,67; 1,29)

W zakresie bezpieczeństwa, terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetaksem jest istotnie statystycznie mniej bezpieczna w porównaniu do pemetreksedu w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zwiększenie aktywności ALT: OR =1,01, 95% CI (0,32; 3,25), RD=22,02, 95% CI= (14,91; 29,13),
- zwiększenie aktywności ALT stopień nasilenia  $\geq 3$ : OR =1,23, 95% CI= (0,05; 28,31), RD=8,77, 95% CI= (4,71; 12,83),
- biegunka: OR =5,11, 95% CI= (2,91; 8,98), RD=30,26, 95% CI= (20,63; 39,89),
- biegunka, stopień nasilenia  $\geq 3$ : OR =11,87, 95% CI= (1,36; 103,91), RD=4,81, 95% CI= (0,93; 8,69),
- neutropenia, stopień nasilenia  $\geq 3$ : OR =10,75, 95% CI= (5,23; 22,09), RD=33,29, 95% CI= (25,12; 41,46),
- łysienie: OR =7,55, 95% CI= (3,93; 14,50), RD=28,35, 95% CI= (19,54; 37,16).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetaksem a pemetreksedem, por. tabela poniżej.

Tab. 82. Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed – bezpieczeństwo leczenia - porównanie pośrednie metodą Buchera.

AE	OR, 95% CI			RD, 95% CI		
	nintedanib + docetaksel vs docetaksel	pemetreksed vs docetaksel	nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	nintedanib + docetaksel vs docetaksel	pemetreksed vs docetaksel	nintedanib + docetaksel vs pemetreksed
zwiększenie aktywności ALT	5,92 (3,84; 9,14)	5,85 (1,98; 17,29)	1,01 (0,32; 3,25)	28,50 (22,34; 34,67)	6,48 (2,93; 10,02)	22,02 (14,91; 29,13)
zwiększenie aktywności ALT stopień nasilenia $\geq 3$	14,38 (4,39; 47,14)	11,68 (0,64; 212,21)	1,23 (0,05; 28,31)	10,66 (7,01; 14,31)	1,89 (0,11; 3,67)	8,77 (4,71; 12,83)
biegunka	2,35 (1,68; 3,28)	0,46 (0,29; 0,72)	5,11 (2,91; 8,98)	18,81 (11,68; 25,95)	-11,45 (-17,91; -4,98)	30,26 (20,63; 39,89)
biegunka, stopień nasilenia $\geq 3$	1,78 (0,86; 3,71)	0,15 (0,02; 1,19)	11,87 (1,36; 103,91)	2,65 (-0,68; 5,97)	-2,16 (-4,16; -0,16)	4,81 (0,93; 8,69)
zmęczenie	1,07 (0,77; 1,50)	0,92 (0,65; 1,31)	1,16 (0,72; 1,89)	1,51 (-5,54; 8,55)	-1,91 (-9,94; 6,13)	3,42 (-7,27; 14,11)
zmęczenie, stopień nasilenia $\geq 3$	1,12 (0,53; 2,36)	0,97 (0,46; 2,05)	1,15 (0,40; 3,32)	0,48 (-2,68; 3,65)	-0,15 (-3,95; 3,64)	0,63 (-4,31; 5,57)
nudności	1,85 (1,27; 2,68)	2,24 (1,49; 3,38)	0,83 (0,47; 1,44)	10,72 (4,30; 17,14)	14,28 (7,18; 21,37)	-3,56 (-13,13; 6,01)
nudności, stopień nasilenia $\geq 3$	1,57 (0,26; 9,44)	1,47 (0,46; 4,69)	1,07 (0,13; 9,06)	0,34 (-1,01; 1,68)	0,83 (-1,66; 3,32)	-0,49 (-3,32; 2,34)
neutropenia, stopień nasilenia $\geq 3$	0,86 (0,54; 1,37)	0,08 (0,05; 0,15)	10,75 (5,23; 22,09)	-1,64 (-6,74; 3,47)	-34,93 (-41,32; -28,55)	33,29 (25,12; 41,46)
wymioty	1,71 (1,11; 2,63)	1,43 (0,87; 2,33)	1,20 (0,62; 2,30)	7,06 (1,48; 12,65)	4,27 (-1,59; 10,13)	2,79 (-5,31; 10,89)

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

AE	OR, 95% CI			RD, 95% CI		
łyśnienie	0,83 (0,56; 1,22)	0,11 (0,07; 0,20)	7,55 (3,93; 14,50)	-2,92 (-8,93; 3,09)	-31,27 (- 37,70; - 24,83)	28,35 (19,54; 37,16)
anemia	0,77 (0,48; 1,22)	0,95 (0,41; 2,20)	0,81 (0,31; 2,12)	-2,88 (-7,92; 2,17)	-0,20 (-3,60; 3,20)	-2,68 (-8,76; 3,40)
zapalenie żo- łądka	1,50 (0,88; 2,54)	0,82 (0,52; 1,30)	1,83 (0,91; 3,69)	3,44 (-1,06; 7,95)	-2,67 (-8,85; 3,51)	6,11 (-1,54; 13,76)

## **6 Dyskusja**

### **6.1 Dostępne dane**

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Strategię analityczną oparto na dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego oraz na przeglądzie systematycznym Popat 2015. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach ww. dokumentu zidentyfikowano jedno badanie bezpośrednio porównujące nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem z docetakselem w monoterapii (badanie LUME-Lung 1) oraz 8 badań dotyczących docetakselu, pemetreksedu, erlotynibu i gefitynibu. Pozwoliło to na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej i porównanie nintedanibu podawanego z docetakselem z komparatorami takimi jak gefitynib, erlotynib i pemetreksed. W niniejszej analizie, w celu przeprowadzenia wiarygodnego porównania nintedanibu z pemetreksedem zdecydowano się na uwzględnienie erlotynibu i gefitynibu w strategii wyszukiwania i włączenie badań ich dotyczących do metaanalizy sieciowej. Erlotynib oraz gefitynib nie są wskazanymi w analizie komparatorami, jednak pozwoliło to na rozbudowanie sieci dowodów i bardziej precyzyjne porównanie nintedanibu z pemetreksedem.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa obejmujący bazy takie jak Medline (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library, strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych badań, a także z rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Poszukiwano badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo co najmniej dwóch leków wymienionych w PICO, tj. nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem, docetakselu, pemetreksedu. Dodatkowo poszukiwano badań, w których gefitynib lub erlotynib porównywano pomiędzy sobą, z docetakselem, pemetreksedem lub nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem.

W toku przeszukiwania baz danych wstępnie zidentyfikowano 165 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Ostatecznie do przeglądu włączono 9 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych: LUME-Lung 1 (nintedanib + docetaksel vs docetaksel), JMEI (docetaksel vs pemetreksed), GEF-ERL (gefitynib vs erlotynib), KCSG-LU08-01 (gefitynib vs

pemetreksed), V-15-32 (gefitynib vs docetaksel), TAILOR (erlotynib vs docetaksel), CTONG0806 (pemetreksed vs gefitynib), WSY001 (erlotynib vs pemetreksed), S103 (erlotynib vs pemetreksed vs erlotynib + pemetreksed). We wszystkich badaniach wzięli udział dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium III/IV. Z wyjątkiem jednego badania (LUME-Lung 1) wszystkie miały charakter otwartej próby. Część badań ukierunkowana była na rasę azjatycką. W większości badań pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite lub przeżycie wolne od progresji choroby. Z wyjątkiem LUME-Lung 1, badania były umiarkowanej jakości. Niższa ocena wynikała z braku zaślepienia i opisu metody randomizacji, średnia ocena w skali Jadad wyniosła 2,7 punktów.

## 6.2 Wyniki

### *Nintedanib + docetaksel vs docetaksel*

Terapia nintedanibem podawanym z docetakselem była skuteczniejsza w porównaniu do terapii docetakselem w zakresie:

- przeżycia całkowitego: HR=0,83 95% CI= (0,7; 0,99), p=0,0359, mediany przeżycia całkowitego dla nintedanibu podawanego z docetakselem i docetakselu wyniosły odpowiednio 12,6 i 10,3 miesiące,
- przeżycia wolnego od progresji choroby, HR=0,77 95% CI= (0,62; 0,96), p=0,0193,
- odsetka pacjentów, u których choroba była kontrolowana, OR=1,92, 95% CI= (1,41; 2,63), p<0,001, RD=16,18, 95% CI= (8,62; 23,74), p<0,001.

Terapia nintedanibem podawanym z docetakselem jest bezpieczniejsza w porównaniu do terapii docetakselem w zakresie występowania kaszlu i zaparć, OR odpowiednio 0,65, 95% CI=(0,42; 0,99), p=0,0449 i 0,56, 95% CI= (0,32; 0,96), p=0,0357, RD odpowiednio -5,79, 95% CI= (-11,40; -0,19), p=0,0427 i -4,84, 95% CI= (-9,27; -0,41), p=0,0323.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek następujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących nintedanib podawany z docetakselem w porównaniu z docetakselem:

- zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia  $\geq 3$ : OR=1,45, 95% CI=(1,03; 2,05), p=0,0338, RD=7,47, 95% CI= (0,62; 14,31), p=0,0324,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu ogółem: OR=2,00, 95% CI= (1,25; 3,18), p=0,0036, RD= 7,89, 95% CI= (2,66; 13,12), p=0,0031,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu niezwiązane z progresją choroby: OR= 2,71, 95% CI= (1,18; 6,24), p=0,0193, RD= 3,85, 95% CI= (0,73; 6,97), p=0,0157,
- zdarzenia niepożądane wymagające zmniejszenia dawki nintedanibu/placebo: OR=3,89, 95% CI=(2,34; 6,46), p<0,0001, RD=14,96, 95% CI=(9,72; 20,19), p<0,0001,



- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT): OR=5,92, 95% CI=(3,84; 9,14), p<0,0001, RD=28,50, 95% CI= (22,34; 34,67), p<0,0001,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) stopień nasilenia ≥3: OR=14,38, 95% CI=(4,39; 47,14), p<0,001, RD=10,66, 95% CI= (7,01; 14,31), p<0,0001,
- zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST): OR=5,60, 95% CI=(3,47; 9,04), p<0,0001, RD=23,11, 95% CI= (17,35; 28,86), p<0,0001,
- zwiększenie aktywności AST o nasileniu ≥3, OR=7,01, 95% CI= (1,57; 31,31), p=0,0108, RD=3,46, 95% CI= (1,15; 5,78), p=0,0034,
- biegunka: OR=2,35, 95% CI=(1,68; 3,28), p<0,0001, RD=18,81, 95% CI= (11,68; 25,95), p<0,0001,
- nudności: OR=1,85, 95% CI=(1,27; 2,68), p=0,0012, RD=1,85, 95% CI= (1,27; 2,68), p=0,0011,
- zmniejszenie apetytu: OR=1,65, 95% CI= (1,12; 2,45), p=0,0121, RD=7,82, 95% CI= (1,76; 132,88), p=0,0114,
- wymioty: OR=1,71, 95% CI=(1,11; 2,63), p=0,0140, RD=7,06, 95% CI= (1,48; 12,65).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nintedanibem podawanym z docetakselem a docetakselem w zakresie takich zdarzeń niepożądanych jak: zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu związane z progresją choroby, ciężkie zdarzenia niepożądane, biegunka w stopniu nasilenia ≥3, zmęczenie, zmęczenie w stopniu nasilenia ≥3, nudności w stopniu nasilenia ≥3, neutropenia ogółem i ta w stopniu nasilenia ≥3, leukopenia ogółem, i ta w stopniu nasilenia ≥3, spadek poziomu neutrofilów ogółem, i ten w stopniu nasilenia ≥3, łysienie, duszności, gorączka, anemia, i zapalenie żołądka.

#### *Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed*

Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii nintedanibem podawanym z docetakselem nad pemetreksedem w zakresie przeżycia całkowitego, HR=0,76, 95% CI= (0,58; 0,99). Prawdopodobieństwo tego, że nintedanib podawany z docetakselem jest najlepszą technologią jest bardzo wysokie, oszacowano je na poziomie 94,3%. Terapia nintedanibem podawanym z docetakselem była skuteczniejsza w porównaniu do terapii pemetreksedem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, niemniej różnica pomiędzy terapiami nie osiągnęła istotności statystycznej, HR=0,84, 95% CI=(0,63; 1,12). Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, tego że nintedanib podawany z docetakselem jest najlepszą technologią, oszacowano je na poziomie 83,60%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nintedanibem a pemetreksedem w zakresie odsetka pacjentów, u których choroba była kontrolowana. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad pemetreksedem w zakresie występowania zapań OR=0,27, 95% CI=(0,07; 0,98). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a pemetreksedem w zakresie takich zdarzeń niepożądanych jak: zdarzenia niepo-

żądane ogółem i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, zwiększenie aktywności ALT ogółem i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , zmęczenie ogółem, i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , nudności ogółem, i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , neutropenii, leukopenii ogółem, i w stopniu nasilenia  $\geq 3$ , wymioty, anemia, zapalenie żołądka. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie przewagę pemetreksedu nad nintedanibem podawanym z docetakselem w zakresie występowania:

- biegunki, OR=5,13, 95% CI=(3,07; 8,61),
- biegunki stopnia  $\geq 3$ , OR=17,7, 95% CI=(2,41; >100),
- neutropenii stopnia  $\geq 3$ , OR=9,96, 95% CI=(4,88; 21,24),
- zmniejszenia apetytu, OR=3,27, 95% CI=(1,54; 6,96),
- łysienia, OR=7,11, 95% CI= (3,7; 14,06).

#### *Nintedanib + docetaksel vs erlotynib i gefitynib*

Celem niniejszej analizy nie było porównanie nintedanibu podawanego z docetakselem z erlotynibem i gefitynibem, jednak ze względu na metodykę wyniki takiego porównania są dostępne. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad erlotynibem i gefitynibem w zakresie przeżycia całkowitego, przy czym wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie dla porównania nintedanib vs gefitynib, HR=0,71, 95% CI= (0,55; 0,92). Wykazano przewagę terapii nintedanibem podawanym z docetakselem nad gefitynibem i erlotynibem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, niemniej różnice pomiędzy terapiami nie osiągnęły istotności statystycznej.

## 7 Ograniczenia

Zidentyfikowano kilka ograniczeń niniejszej analizy.

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest przede wszystkim brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem z pemetreksedem. Niemniej jednak, w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy sieciowej. Wykorzystano rozbudowaną sieć dowodów, poprzez włączenie badań dotyczących gefitynibu i erlotynibu, aby precyzyjniej porównać nintedanib z pemetreksedem.

Pewnym ograniczeniem wydaje się także heterogeniczność włączonych do przeglądu badań. W niektórych badaniach tylko część populacji stanowili pacjenci z rakiem o podtypie gruczołowym. Ponadto, część badań ukierunkowana była na rasę azjatycką. Heterogeniczność wynikała też ze statusu mutacji w genie EGFR. Niektóre badania dotyczyły pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem lub z potwierdzoną mutacją w genie EGFR, w innych wzięli udział pacjenci bez mutacji w genie EGFR lub też status pacjentów w tym zakresie był nieznany, niemniej jednak stosowanie nintedanibu nie jest uzależnione od obecności mutacji. W badaniach JMEI i TAILOR oceniano skuteczność odpowiednio pemetreksedu i docetakselu oraz erlotynibu i docetakselu w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, przy czym subpopulacja z rakiem o utkaniu gruczołowym stanowiła ~50% w badaniu JMEI i ok 69% w badaniu TAILOR. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii dostępne były jedynie dla populacji ogólnej. Wykorzystano te wyniki w analizie bezpieczeństwa. Pominięcie wyników z tych badań znacznie zubożyłoby dostępną sieć dowodów. Jednocześnie wydaje się, że częstość zdarzeń niepożądanych w ogólnej populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc jest zbliżona do wyników uzyskiwanych w subpopulacji z rakiem gruczołowym.

Pewnym ograniczeniem analizy jest również jakość badań włączonych do przeglądu. Obniżenie oceny wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz z charakteru badań, w większości niezaślepionych. Nie wydaje się jednak, aby braki te w sposób istotny wpływały na uzyskiwane wyniki.

W badaniu GEF-ERL wyniki dotyczące OS i PFS zostały przedstawione jedynie na wykresie. Wartości HR potrzebne do wykonania metaanalizy sieciowej przyjęto za publikacją Popat 2015 i dokumentem dostarczoną przez Zamawiającego, zostały one wyliczone

██████████.

## **8 Wnioski**

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem w II linii leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczołowym. Wykazano istotną statystycznie przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad refundowanym komparatorem jakim jest docetaksel w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Ponadto odsetek pacjentów, u których choroba była kontrolowana był istotnie statystycznie wyższy podczas terapii nintedanibem podawanym z docetakselem w porównaniu do terapii docetakselem. W przypadku porównania z pemetreksedem, wykazano istotną statystycznie przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem w zakresie przeżycia całkowitego. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby wykazano przewagę nintedanibu podawanego z docetakselem nad pemetreksedem. Wynik nie był co prawda istotny statystycznie, znalazł się jednak bardzo blisko tej granicy. Prawdopodobieństwo, że nintedanib podawany z docetakselem jest najlepszą technologią z uwagi na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano na poziomie odpowiednio 94,3% i 83,6%, co sugeruje jego znaczną przewagę nad komparatorami.

## 9 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

### 9.1 Opracowania pierwotne

Tab. 83. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	"Lung Neoplasms"[Mesh]	174756
2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	32329
3	"Carcinoma, Large Cell"[Mesh]	1911
4	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"[Mesh]	2446
5	"lung tumour"[TIAB]	720
	"lung tumor"[TIAB]	4348
6	"lung neoplasm"[TIAB]	234
7	"lung cancer"[TIAB]	94387
8	"lung carcinoma"[TIAB]	13659
9	"lung"[TIAB] AND "squamous cell carcinoma"[TIAB]	7044
10	"lung"[TIAB] AND "adenocarcinoma"[TIAB]	17896
11	"lung"[TIAB] AND "large cell carcinoma"[TIAB]	1325
12	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	207773
13	relaps*[TIAB]	125151
14	refract*[TIAB]	126843
15	recurren*[TIAB]	383128
16	resist*[TIAB]	718610
17	"prior treatment"[TIAB]	4962
18	"prior therapy"[TIAB]	1425
19	"previously treated"[TIAB]	11615
20	"pretreated"[TIAB]	49333
21	"pre treated"[TIAB]	6337
22	"second line"[TIAB]	13077
23	"2nd line"[TIAB]	176
24	"rescue chemotherapy"[TIAB]	25
25	"failed chemotherapy"[TIAB]	70
26	"progressive"[TIAB]	205453
27	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26	1534319
28	"nintedanib" [Supplementary Concept]	51
29	Nintedanib	86
30	Nintedanib esylate	86
31	vargatef	87
32	BIBF 1120	101
33	BIBF1120	91
34	BIBF-1120	101
35	28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34	106
36	"pemetrexed" [Supplementary Concept]	1205
37	pemetrexed	1941
38	N-(4-(2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-5-yl)ethyl)benzoyl)glutamic acid	0
39	MTA	5237
40	LY 231514	1944
41	LY231514	1968
42	LY-231514	1944
43	LY231,514	1941
44	LY-231,514	1941
45	pemetrexed disodium	1941
46	ALIMTA	1953

Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

47	36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46	5268
48	erlotinib	3971
49	"erlotinib" [Supplementary Concept]	2337
50	N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine	3
51	erlotinib hydrochloride	3971
52	erlotinib HCl	3971
53	11C-erlotinib	3971
54	Tarceva	4001
55	CP 358774	3971
56	CP 358,774	3973
57	CP-358,774	3973
58	CP-358774	3971
59	OSI-774	3994
60	48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59	4023
61	"gefitinib" [Supplementary Concept]	3104
62	gefitinib	4582
63	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-(4-morpholinyl)propoxy)-4-quinazolinamide	0
64	Iressa	4686
65	ZD1839	4636
66	ZD 1839	4594
67	61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66	4727
68	docetaxel [Supplementary Concept]	7071
69	docetaxel	10527
70	docetaxel hydrate	10527
71	docetaxel trihydrate	10527
72	docetaxol	10537
73	docetaxel anhydrous	10527
74	N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetylaxol	10528
75	Taxoltere metro	10527
76	Taxotere	10669
77	NSC 628503	10527
78	RP 56976	10527
79	RP-56976	10527
80	68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78 OR 79	10679
81	12 AND 27 AND (35 OR 47 OR 60 OR 80)	2999
82	randomized controlled trial [pt]	376484
83	controlled clinical trial [pt]	88084
84	randomized [tiab]	329874
85	placebo [tiab]	161892
86	clinical trials as topic [mesh: noexp]	169393
87	randomly [tiab]	223675
88	trial [ti]	131901
89	82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87 OR 88	935280
90	animals [mh] NOT humans [mh]	3949259
91	89 NOT 90	863740
92	81 AND 91	740

Tab. 84. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.

Identyfikat or zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	"Lung Neoplasms"	6056
2	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	4979
3	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	2889
4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2465
5	"Carcinoma, Large Cell"	1375

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] explode all trees	71
7	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"	29
8	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar] explode all trees	29
9	"lung tumour"	3175
10	"lung neoplasm"	6056
11	lung cancer	10510
12	lung carcinoma	4717
14	lung AND squamous cell carcinoma	822
15	"lung" AND "adenocarcinoma"	868
16	"lung" AND "large cell carcinoma"	656
17	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	12240
18	relaps*	16646
19	refract*	9941
20	recurren*	34981
21	resist*	94132
22	prior treatment	21361
23	prior therapy	19478
24	previously treated	11370
25	pretreated	1731
26	pre treated	12790
27	second line	5975
28	2nd line	14013
29	rescue chemotherapy	563
30	failed chemotherapy	1592
31	progressive	9273
32	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	129916
33	nintedanib	11
34	vargatef	1
35	BIBF 1120	19
36	BIBF1120	0
37	BIBF-1120	19
38	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37	27
39	pemetrexed	362
40	N-(4-(2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-5-yl)ethyl)benzoyl)glutamic acid	
41	MTA	227
42	LY 231514	1
43	LY231514	5
44	LY-231514	1
45	LY231,514	0
46	LY-231,514	0
47	pemetrexed disodium	8
48	ALIMTA	
49	39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48	
50	erlotinib	401
51	N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine	0
52	erlotinib hydrochloride	4
53	erlotinib HCl	2
54	11C-erlotinib	0
55	Tarceva	35
56	CP 358774	1
57	CP 358,774	0
58	CP-358,774	0
59	CP-358774	1
60	OSI-774	9
61	50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60	403
62	gefitinib	281
63	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-(4-morpholinyl)propoxy)-4-quinazolinamide	0
64	Iressa	69
65	ZD1839	47
66	ZD 1839	4

67	62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66	317
68	docetaxel	2179
69	docetaxel hydrate	0
70	docetaxel trihydrate	0
71	docetaxol	6
72	docetaxel anhydrous	1
73	N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaxol	0
74	Taxoltere metro	0
75	Taxotere	198
76	NSC 628503	1
77	RP 56976	3
78	RP-56976	3
79	#68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78	2260
80	17 AND 32 AND (38 OR 49 OR 61 OR 67 OR 79)	700
81	Cochrane Reviews	63
82	Other Reviews	54
83	Trials	529
84	Method Studies	2
85	Technology Assessments	20
86	Economic Evaluations	31
87	Cochrane Groups	1

Tab. 85. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	'lung neoplasm'/exp AND [embase]/lim	220697
2	'lung neoplasms'/exp AND [embase]/lim	220697
3	'carcinoma, non-small-cell lung'/exp AND [embase]/lim	57460
4	'carcinoma, large cell'/exp AND [embase]/lim	2983
5	'adenocarcinoma, bronchiolo-alveolar'/exp AND [embase]/lim	2733
6	'lung tumour' AND [embase]/lim	899
7	'lung tumor'/exp AND [embase]/lim	220697
8	'lung neoplasm' AND [embase]/lim	220697
9	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	211194
10	'lung carcinoma'/exp AND [embase]/lim	109262
11	'lung'/exp AND 'squamous cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	1863
12	'lung'/exp AND 'adenocarcinoma'/exp AND [embase]/lim	2548
14	'lung'/exp AND 'large cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	297
15	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	222504
16	relaps*:ab,ti AND [embase]/lim	162140
17	refract*:ab,ti AND [embase]/lim	136527
18	recurren*:ab,ti AND [embase]/lim	435680
19	resist*:ab,ti AND [embase]/lim	714814
20	prior treatment:ab,ti AND [embase]/lim	6475
21	'previously treated':ab,ti AND [embase]/lim	2641
22	'previously treated':ab,ti AND [embase]/lim	15563
23	'pretreated':ab,ti AND [embase]/lim	53966
24	'pre treated':ab,ti AND [embase]/lim	8984
25	'second line':ab,ti AND [embase]/lim	18248
26	'2nd line':ab,ti AND [embase]/lim	1136
27	'rescue chemotherapy':ab,ti AND [embase]/lim	29
28	'failed chemotherapy':ab,ti AND [embase]/lim	106
29	'progressive':ab,ti AND [embase]/lim	226981
30	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29	1630817
31	'nintedanib'/syn OR 'vargatef'/syn AND [embase]/lim	606
32	'pemetrexed'/syn OR 'alimta'/syn AND [embase]/lim	7117
33	'erlotinib'/syn OR 'Tarceva'/syn AND [embase]/lim	16936



34	'gefitinib' /syn OR 'Iressa' /syn AND [embase] /lim	16180
35	'docetaxel' /syn OR 'Taxotere' /syn AND [embase] /lim	35454
36	31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	58636
37	15 AND 30 AND 36	7371
38	37 AND 'randomized controlled trial' /exp OR 'randomization' /exp OR random*:ab,ti OR 'rct':ab,ti OR 'controlled trial':ab,ti OR 'clinical trial':ab,ti OR 'single blind procedure' /exp OR 'double blind procedure' /exp OR 'crossover procedure' /exp OR 'cross over':ab,ti OR 'crossover':ab,ti OR 'placebo' /exp OR 'placebo':ab,ti OR (doubl* AND blind*:ab,ti) OR (singl* AND blind*:ab,ti) OR ('open':ab,ti AND label*:ab,ti) OR factorial*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocate*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti	1952

## 9.2 Opracowania wtórne

Tab. 86. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	"Lung Neoplasms" [Mesh]	174756
2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [Mesh]	32329
3	"Carcinoma, Large Cell" [Mesh]	1911
4	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar" [Mesh]	2446
5	"lung tumour" [TIAB]	720
	"lung tumor" [TIAB]	4348
6	"lung neoplasm" [TIAB]	234
7	"lung cancer" [TIAB]	94387
8	"lung carcinoma" [TIAB]	13659
9	"lung" [TIAB] AND "squamous cell carcinoma" [TIAB]	7044
10	"lung" [TIAB] AND "adenocarcinoma" [TIAB]	17896
11	"lung" [TIAB] AND "large cell carcinoma" [TIAB]	1325
12	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	207773
14	"nintedanib" [Supplementary Concept]	51
15	Nintedanib	86
16	Nintedanib esylate	86
17	vargatef	87
18	BIBF 1120	101
19	BIBF1120	91
20	BIBF-1120	101
21	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	106
22	12 AND 36	29

Tab. 87. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	"Lung Neoplasms"	6056
2	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	4979
3	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	2889
4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2465
5	"Carcinoma, Large Cell"	1375
6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] explode all trees	71
7	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"	29
8	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar] explode all trees	29
9	"lung tumour"	3175
10	"lung neoplasm"	6056
11	lung cancer	10510
12	lung carcinoma	4717

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
14	lung AND squamous cell carcinoma	822
15	"lung" AND "adenocarcinoma"	868
16	"lung" AND "large cell carcinoma"	656
17	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	12240
18	nintedanib	11
19	vargatef	1
20	BIBF 1120	19
21	BIBF 1120	0
22	BIBF-1120	19
23	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	27
24	17 AND 23	8
25	Cochrane Reviews	2
26	Other Reviews	0
27	Trials	2
28	Method Studies	0
29	Technology Assessments	1
30	Economic Evaluations	0
31	Cochrane Groups	0

Tab. 88. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	'lung neoplasm'/exp AND [embase]/lim	220697
2	'lung neoplasms'/exp AND [embase]/lim	220697
3	'carcinoma, non-small-cell lung'/exp AND [embase]/lim	57460
4	'carcinoma, large cell'/exp AND [embase]/lim	2983
5	'adenocarcinoma, bronchiolo-alveolar'/exp AND [embase]/lim	2733
6	'lung tumour' AND [embase]/lim	899
7	'lung tumor'/exp AND [embase]/lim	220697
8	'lung neoplasm' AND [embase]/lim	220697
9	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	211194
10	'lung carcinoma'/exp AND [embase]/lim	109262
11	'lung'/exp AND 'squamous cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	1863
12	'lung'/exp AND 'adenocarcinoma'/exp AND [embase]/lim	2548
13	'lung'/exp AND 'large cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	297
14	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	222504
15	'nintedanib'/syn OR 'vargatef'/syn AND [embase]/lim	606
16	14 AND 15	245
17	16 AND 'review'/it	134

## 10 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

### 10.1 Opracowania wtórne

Tab. 89. Opracowania wtórne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Popat 2015	Popat S, Mellema A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, Griebisch I, Reck M. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>Future Oncol.</i> 2015;11(3):409-20.

### 10.2 Badania pierwotne

Tab. 90. Badania pierwotne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	LUME-LUNG 1	Reck, M., R. Kaiser, et al. (2014). "Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial." <i>Lancet Oncol</i> 15(2): 143-155.
2.	GEF-ERL	Kim, S. T., J. E. Uhm, et al. (2012). "Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy." <i>Lung Cancer</i> 75(1): 82-88.
3.	KCSG-LU08-01	Sun, J. M., K. H. Lee, et al. (2012). "Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial." <i>Cancer</i> 118(24): 6234-6242.
4.	V-15-32	Maruyama, R., Y. Nishiwaki, et al. (2008) Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 4244-4252 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0185
5.		Sekine, I., Y. Ichinose, et al. (2009). Quality of Life and Disease-Related Symptoms in Previously Treated Japanese Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Randomized Phase Iii Study (V-15-32) of Gefitinib Versus Docetaxel. <i>Annals of Oncology</i> 20(9): 1483-1488.
6.		Yamamoto, N., Y. Nishiwaki, et al. (2010) Disease Control as a Predictor of Survival with Gefitinib and Docetaxel in a Phase Iii Study (V-15-32) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 1042-1047
7.	JMEI	Hanna, N., F. A. Shepherd, et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 1589-1597
8.		De Marinis, F., J. R. Pereira, et al. (2008). Lung Cancer Symptom Scale Outcomes in Relation to Standard Efficacy Measures: An Analysis of the Phase Iii Study of Pemetrexed Versus Docetaxel in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 3(1): 30-36
9.		Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. <i>Oncologist.</i> 2009 Mar;14(3):253-63.
10.	TAILOR	Farina, G., F. Longo, et al. (2011). Rationale for Treatment and Study Design of Tailor: A Randomized Phase Iii Trial of Second-Line Erlotinib Versus Docetaxel in the Treatment of Patients Affected by Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with the Absence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. <i>Clinical Lung Cancer</i> 12(2): 138-141
11.		Garassino, M. C., O. Martelli, et al. (2013). "Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial." <i>Lancet Oncol</i> 14(10): 981-988.
12.	S103	Lee, D. H., J. S. Lee, et al. (2013). "Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer." <i>Eur J Cancer</i> 49(15): 3111-3121.

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

<b>Nr</b>	<b>Oznaczenie</b>	<b>Publikacja</b>
13.	WSY001	Li, N., W. Ou, et al. (2014). "A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma." <i>Cancer</i> . 2014 May 1;120(9):1379-86
14.	Ctong0806	Zhou, Q., Y. Cheng, et al. (2014). Pemetrexed Versus Gefitinib as a Second-Line Treatment in Advanced Nonsquamous Nonsmall-Cell Lung Cancer Patients Harboring Wild-Type Egfr (Ctong0806): A Multicenter Randomized Trial. <i>Ann Oncol</i> 25(12): 2385-2391.

## 11 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### 11.1 Opracowania wtórne

Tab. 91. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Antoniu SA. Nintedanib (BIBF 1120) for IPF: a tomorrow therapy? <i>Multidiscip Respir Med.</i> 2012 Nov 12;7(1):41.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego
2.	BIBF 1120 for advanced and/or metastatic non-small cell lung cancer - second line (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2009	projekt przeglądu systematycznego
3.	Dempke WC, Suto T, Reck M. Targeted therapies for non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2010 Mar;67(3):257-74.	artykuł opisujący niektóre leki stosowane w leczeniu NDKRP - publikacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego
4.	Gori B, Ricciardi S, Fulvi A, Intagliata S, Del Signore E, de Marinis F. New antiangiogenics in non-small cell lung cancer treatment: Vargatef™ (BIBF 1120) and beyond. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2011;7:429-40.	artykuł opisujący niektóre leki stosowane w leczeniu NDKRP - publikacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego
5.	Horn L, Sandler A. Epidermal growth factor receptor inhibitors and antiangiogenic agents for the treatment of non-small cell lung cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2009 Aug 15;15(16):5040-8.	artykuł opisujący niektóre leki stosowane w leczeniu NDKRP - publikacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego
6.	Lwin Z, Riess JW, Gandara D. The continuing role of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the targeted therapy era. <i>J Thorac Dis.</i> 2013 Oct;5 Suppl 5:S556-64.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
7.	Majem M, Pallarès C. An update on molecularly targeted therapies in second- and third-line treatment in non-small cell lung cancer: focus on EGFR inhibitors and anti-angiogenic agents. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2013 May;15(5):343-57.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
8.	Mazzone P, Mekhail T. Current and emerging medical treatments for non-small cell lung cancer: a primer for pulmonologists. <i>Respir Med.</i> 2012 Apr;106(4):473-92.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
9.	Pirker R. Novel drugs against non-small-cell lung cancer. <i>Curr Opin Oncol.</i> 2014 Mar;26(2):145-51.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
10.	Rashdan S, Hanna N. Nintedanib for the treatment of non-small-cell lung cancer. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2014 Apr;15(5):729-39.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
11.	Reck M, Heigener D, Reinmuth N. Nintedanib for the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2014 Sep;7(5):579-90.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
12.	Reck M. BIBF 1120 for the treatment of non-small cell lung cancer. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2010 Jun;19(6):789-94.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
13.	Rolfo C, Raez LE, Bronte G, Santos ES, Papadimitriou K, Buffoni L, van Meerbeeck JP, Russo A. BIBF 1120/ nintedanib : a new triple angiokinase inhibitor-directed therapy in patients with non-small cell lung cancer. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2013 Aug;22(8):1081-8.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
14.	Socinski MA. Multitargeted receptor tyrosine kinase inhibition: an antiangiogenic strategy in non-small cell lung cancer. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2011 Dec;37(8):611-7.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
15.	Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2014 Sep;6(5):240-53.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
16.	Triano LR, Deshpande H, Gettinger SN. Management of patients with advanced non-small cell lung cancer: current and emerging options. <i>Drugs.</i> 2010;70(2):167-79.	publicacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17.	Ulahannan SV, Brahmer JR. Antiangiogenic agents in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Cancer Invest.</i> 2011 May;29(4):325-37.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
18.	Xiao YY, Zhan P, Yuan DM, Liu HB, Lv TF, Song Y, Shi Y. Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2013 Feb;69(2):151-9.	nintedanib (BIBF 1120) uwzględniony w strategii wyszukiwania jednak nie zidentyfikowano badań dotyczących nintedanibu
19.	Durm G, Hanna N. Targeting multiple angiogenic pathways simultaneously: experience with nintedanib in non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol.</i> 2014 May;10(7):1167-73.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
20.	Aggarwal C, Somaiah N, Simon G. Antiangiogenic agents in the management of non-small cell lung cancer: where do we stand now and where are we headed? <i>Cancer Biol Ther.</i> 2012 Mar;13(5):247-63.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
21.	Crinò L, Metro G. Therapeutic options targeting angiogenesis in nonsmall cell lung cancer. <i>Eur Respir Rev.</i> 2014 Mar 1;23(131):79-91.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
22.	Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2014 Oct;14(10):1189-203.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
23.	Santos ES, Gomez JE, Raez LE. Targeting angiogenesis from multiple pathways simultaneously: BIBF 1120, an investigational novel triple angiokinase inhibitor. <i>Invest New Drugs.</i> 2012 Jun;30(3):1261-9.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
24.	Kono SA, Heasley LE, Doebele RC, Camidge DR. Adding to the mix: fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor receptor pathways as targets in non-small cell lung cancer. <i>Curr Cancer Drug Targets.</i> 2012 Feb;12(2):107-23.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
25.	Larsen JE, Cascone T, Gerber DE, Heymach JV, Minna JD. Targeted therapies for lung cancer: clinical experience and novel agents. <i>Cancer J.</i> 2011 Nov-Dec;17(6):512-27.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
26.	Nguewa PA, Calvo A, Pullamsetti SS, Banat GA, Grimminger F, Savai R. Tyrosine kinase inhibitors with antiangiogenic properties for the treatment of non-small cell lung cancer. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2011 Jan;20(1):61-74.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
27.	Bertino EM, Otterson GA. Benefits and limitations of antiangiogenic agents in patients with non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2010 Dec;70(3):233-46.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
28.	Barzi A, Pennell N.A. Targeting angiogenesis in non-small cell lung cancer: Agents in practice and clinical development. <i>European journal of Clinical and Medical Oncology</i> (2010) 2:1.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
29.	Subramanian J, Morgensztern D, Govindan R. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2010 Sep 1;11(5):311-9.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa
30.	Amir E, Mandoky L, Blackhall F, Thatcher N, Klepetko W, Ankersmit HJ, Reza Hoda MA, Ostoros G, Dank M, Dome B. Antivasular agents for non-small-cell lung cancer: current status and future directions. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2009 Nov;18(11):1667-86.	publacja niespełniająca kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa

## 11.2 Badania pierwotne

Tab. 92. Badania pierwotne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Ahn, J., S. Kim, et al. (2010). Randomized Phase II Study of Gefitinib Versus Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Failed Previous Chemotherapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28(15): 2010-2006.	doniesienie konferencyjne
2.	Mitsudomi, T., S. Morita, et al. (2010). 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. <i>The Lancet Oncology</i> 11(2): 121-128.	I linia leczenia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
3.	Mubarak, N., R. Gaafar, et al. (2012) Randomized, Phase 2 Study Comparing Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care as Maintenance Therapy after First-Line Treatment with Pemetrexed and Cisplatin for Advanced, Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer. BMC Cancer 423 DOI: 10.1186/1471-2407-12-423	terapia podtrzymująca
4.	Natale, R. B., S. Thongprasert, et al. (2009). Vandetanib Versus Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) after Failure of at Least One Prior Cytotoxic Chemotherapy: A Randomized, Double-Blind Phase Iii Trial (Zest). Journal of Clinical Oncology 27(15 SUPPL. 1): 8009.	doniesienie konferencyjne
5.	Niho, S. (2009) V15-32 and Interest. [Japanese]. Japanese Journal of Lung Cancer 944-949 DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.2482/haigan.49.944">http://dx.doi.org/10.2482/haigan.49.944</a>	publikacja w języku japońskim
6.	Novello, S., A. Mellempgaard, et al. (2013). Analysis of Patient-Reported Outcomes from the Lume-Lung 1 Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study in Second-Line Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Patients. Journal of Thoracic Oncology 8 SUPPL. 2: S1207.	doniesienie konferencyjne
7.	Okamoto, I., M. Miyazaki, et al. (2013). Phase I Study of Oral Nintedanib Combined with Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). European Journal of Cancer 49 SUPPL. 2: S830-S831.	doniesienie konferencyjne
8.	Okano, Y., M. Ando, et al. (2013). Randomized Phase Iii Trial of Erlotinib (E) Versus Docetaxel (D) as Second- or Third-Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Who Have Wild-Type or Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (Delta). Journal of Clinical Oncology 31(15): 2013-2005.	doniesienie konferencyjne
9.	Papadimitrakopoulou, V., J. J. Lee, et al. (2014). Battle-2: Kras Mutation and Outcome in a Biomarker-Integrated Study in Previously Treated Patients (Pts) with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). Journal of Clinical Oncology 32(15): 2014-2005.	doniesienie konferencyjne
10.	Papadimitrakopoulou, V., I. Wistuba, et al. (2013). Battle-2 Program: A Biomarker-Integrated Targeted Therapy Study in Previously Treated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). Journal of Thoracic Oncology 8 SUPPL. 2: S367.	doniesienie konferencyjne
11.	Papadimitrakopoulou, V., I. Wistuba, et al. (2013). Battle-2 Program: A Biomarker-Integrated Targeted Therapy Study in Previously Treated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). Journal of Clinical Oncology 31(15): 2013-2005.	doniesienie konferencyjne
12.	Park, K., D. S. Heo, et al. (2010). Updated Safety and Efficacy Results of a Phase 1/2 Study of PF299804 in Korean Patients with Nslc Who Experienced Disease Progression on Platinum-Based Chemotherapy Plus Gefitinib or Erlotinib. Journal of Thoracic Oncology 5(12 SUPPL. 5): S376.	doniesienie konferencyjne
13.	Patel, P., J. Bothos, et al. (2011). Results from Fdgp Imaging in Oam4558g, a Randomized, Placebocontrolled, Multi-Centre Phase Ii Trial of Erlotinib (Plus or Minus) Metmab in Second- and Third-Line Nslc. Journal of Thoracic Oncology 6(6 SUPPL. 2): S529-S530.	doniesienie konferencyjne
14.	Paz-Ares, L. G., S. Altug, et al. (2010). Treatment Rationale and Study Design for a Phase Iii, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Immediately Following Induction Treatment with Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. BMC Cancer 10: 85.	leczenie podtrzymujące
15.	Perol, M., C. Chouaid, et al. (2012). Randomized, Phase Iii Study of Gemcitabine or Erlotinib Maintenance Therapy Versus Observation, with Predefined Second-Line Treatment, after Cisplatin-Gemcitabine Induction Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 30(28): 3516-3524.	leczenie podtrzymujące
16.	Pujol, J. L., S. Paul, et al. (2007). Survival without Common Toxicity Criteria Grade 3/4 Toxicity for Pemetrexed Compared with Docetaxel in Previously Treated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc): A Risk-Benefit Analysis. Journal of Thoracic Oncology 2(5): 397-401	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%
17.	Pujol, J. L., L. Paz-Ares, et al. (2014). Long-Term and Low-Grade Safety Results of a Phase Iii Study (Paramount): Maintenance Pemetrexed Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care Immediately after Induction Treatment with Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 15(6): 418-425.	terapia podtrzymująca

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
18.	Reck, M., R. Kaiser, et al. (2011). A Phase II Double-Blind Study to Investigate Efficacy and Safety of Two Doses of the Triple Angiokinase Inhibitor Bibf 1120 in Patients with Relapsed Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Annals of Oncology</i> 22(6): 1374-1381.	porównanie dwóch dawek nintedanibu: 150 mg vs 250 mg
19.	Reck, M., R. Kaiser, et al. (2013). Nintedanib (Bibf 1120) Plus Docetaxel in Nscl Patients Progressing after First-Line Chemotherapy: Lume Lung 1, a Randomized, Double-Blind Phase III Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(18): 2013-2005.	doniesienie konferencyjne
20.	Reck, M., A. Mellemaard, et al. (2014). Nintedanib (Bibf 1120) + Docetaxel as 2ndline Therapy in Patients with Stage Iiib/Iv or Recurrent Nscl: Results of the Phase Iii, Randomised, Double-Blind Lume-Lung 1 Trial. (for the Lume-Lung 1 Study Group). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 9(4 SUPPL. 1): S39-S40.	doniesienie konferencyjne
21.	Reck, M., A. Mellemaard, et al. (2014). Nintedanib (Bibf 1120) + Docetaxel as Second-Line Therapy in Patients with Stage Iiib/Iv or Recurrent Nscl: Results of the Phase Iii, Randomised, Double-Blind Lume-Lung 1 Trial. <i>Lung Cancer</i> 83 SUPPL. 1: S12.	doniesienie konferencyjne
22.	Reck, M., A. Mellemaard, et al. (2014). Antiangiogenic-Specific Adverse Events (Aes) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (Nscl) Treated with Nintedanib (N) and Docetaxel (D). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(15): 2014-2005.	doniesienie konferencyjne
23.	Reck, M., S. Novello, et al. (2013). Impact of Tumor Burden on the Overall Survival Analysis of the Lume-Lung 1 Study: A Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial of Nintedanib (Bibf 1120) + Docetaxel in Nscl Patients Progressing after First-Line Chemotherapy. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 8 SUPPL. 2: S196	doniesienie konferencyjne
24.	Richardson, F., G. D. Young, et al. (2012) The Evaluation of E-Cadherin and Vimentin as Biomarkers of Clinical Outcomes among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib as Second- or Third-Line Therapy. <i>Anticancer Research</i> 537-552	badanie nierandomizowane
25.	Roila, F., A. Del Favero, et al. (2000). Docetaxel as Second-Line Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer [1] (Multiple Letters). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 18(21): 3738-3739.	publikacja w postaci listu
26.	Rosell, R., A. M. V. Miguel, et al. (2012). Egfr Compound Mutants and Survival on Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer (Nscl) Patients (P) in the Eurtac Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 30(15): 2012-2006.	doniesienie konferencyjne
27.	Rosell, R., M. A. Molina-Vila, et al. (2013). Impact of Egfr T790m Mutations and Bim Mrna Expression on Progression-Free Survival (Pfs) and Overall Survival (Os) in Patients with Egfr-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (Nscl) Treated with Erlotinib or Chemotherapy in the Randomized Phase Iii Eurtac Trial. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 8 SUPPL. 2: S786.	doniesienie konferencyjne
28.	Rudin, C. M., A. Mauer, et al. (2011). Phase I/II Study of Pemetrexed with or without Abt-751 in Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 29(8): 1075-1082.	schemat badania niezgodny z PICO: pemetrekse w skojarzeniu z ABT-751 vs pemetrekse w monoterapii
29.	Sangha, R., A. M. Davies, et al. (2011). Intercalated Erlotinib-Docetaxel Dosing Schedules Designed to Achieve Pharmacodynamic Separation: Results of a Phase I/II Trial. <i>J Thorac Oncol</i> 6(12): 2112-2119.	badanie mające na celu ocenę farmakodynamiki
30.	Scheffler, M., M. Gardizi, et al. (2013). Baris: A Phase I Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Combined Bibf 1120 and Rad001 in Solid Tumors and to Determine the Maximum Tolerated Dose (Mtd) of the Combination. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 8 SUPPL. 2: S614-S615.	doniesienie konferencyjne
31.	Shepherd, F. A., N. K. Altorki, et al. (2014). Adjuvant Erlotinib (E) Versus Placebo (P) in Non-Small Cell Lung Cancer (Nscl) Patients (Pts) with Tumors Carrying Egfr-Sensitizing Mutations from the Radiant Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(15): 2014-2005.	doniesienie konferencyjne
32.	Shepherd, F. A., A. Author, et al. (2003). Second-Line Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> 3(4): 435-442.	badanie nierandomizowane
33.	Shepherd, F. A., J. Dancey, et al. (2000). Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 18(10): 2095-2103.	komparator niezgodny z PICO: docetaxel vs BSC



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
34.	Shepherd, F. A., J. R. Pereira, et al. (2005). rlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 353(2): 123-132.	populacja niezgodna z PICO: po niepowodzeniu I lub II linii chemioterapii.
35.	Sorlini, C., S. Barni, et al. (2011). Prose: Randomized Proteomic Stratified Phase Iii Study of Second Line Erlotinib Versus Chemotherapy in Patients with Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 29(15): 2011-2006.	doniesienie konferencyjne
36.	Stopfer, P., M. Freiwald, et al. (2009). A Population Pharmacokinetic Analysis for Bibf 1120, an Angiokinase Inhibitor, in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 7(2 3): 551.	doniesienie konferencyjne
37.	Sun, Y., Y. L. Wu, et al. (2013). Second-Line Pemetrexed Versus Docetaxel in Chinese Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Open-Label Study. <i>Lung Cancer</i> 79(2): 143-150.	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakiem <75%
38.	Tamura, K., I. Okamoto, et al. (2008). Multicentre Prospective Phase Ii Trial of Gefitinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (Wjtog0403). <i>Br J Cancer</i> 98(5): 907-914.	badanie nierandomizowane
39.	Thatcher, N., A. Chang, et al. (2005). Gefitinib Plus Best Supportive Care in Previously Treated Patients with Refractory Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from a Randomised, Placebo-Controlled, Multicentre Study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). <i>Lancet</i> 366(9496): 1527-1537.	populacja niezgodna z PICO: II lub III linia leczenia
40.	Tsuboi, M., H. Kato, et al. (2005). Gefitinib in the Adjuvant Setting: Safety Results from a Phase Iii Study in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Anti-Cancer Drugs</i> 16(10): 1123-1128.	terapia adjuwantowa
41.	Vamvakas, L., S. Agelaki, et al. (2010). Pemetrexed (Mta) Compared with Erlotinib (Er) in Pretreated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc): Results of a Randomized Phase Iii Hellenic Oncology Research Group Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28(15): 2010-2006.	doniesienie konferencyjne
42.	Vergnenegre, A., R. Corre, et al. (2009). An Economical, Randomized, Multicenter Phase Iii Trial of Second Line Treatment for Non Small Cell Lung Cancer (Nslc) Comparing Docetaxel Versus Pemetrexed: Gfpc (Groupe Francnullais De Pneumo-Cancerologie) 05-06 Study. <i>Value in Health</i> 12(7): A281.	doniesienie konferencyjne
43.	Vergnenegre, A., R. Corre, et al. (2011). Cost-Effectiveness of Second-Line Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: An Economic, Randomized, Prospective, Multicenter Phase Iii Trial Comparing Docetaxel and Pemetrexed: The Gfpc 05-06 Study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 6(1): 161-168.	analiza ekonomiczna
44.	Wang, S. Y., N. Li, et al. (2013). A Phase Ii Trial of Erlotinib Versus Pemetrexed as Second-Line Therapy in Treating Patients with Advanced Egfr Wild-Type and Egfr Fish-Positive Lung Adenocarcinoma. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 8 SUPPL. 2: S575.	doniesienie konferencyjne
45.	Weiss, G. J., C. Langer, et al. (2006). Elderly Patients Benefit from Second-Line Cytotoxic Chemotherapy: A Subset Analysis of a Randomized Phase Iii Trial of Pemetrexed Compared with Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 24(27): 4405-4411.	analiza retrospektywna badania Hanna 2004
46.	Weiss, G. J., R. Rosell, et al. (2007). The Impact of Induction Chemotherapy on the Outcome of Second-Line Therapy with Pemetrexed or Docetaxel in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Annals of Oncology</i> 18(3): 453-460.	analiza retrospektywna badania Hanna 2004
47.	Wheatley-Price, P., K. Ding, et al. (2008). Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: An Analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study Br.21. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 26(14): 2350-2357.	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakiem <75%, po pierwszej lub drugiej linii leczenia
48.	Wu, Y. L., J. H. Kim, et al. (2012). Efficacy and Safety of Maintenance Erlotinib in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Subanalysis of the Phase Iii, Randomized Saturn Study. <i>Lung Cancer</i> 77(2): 339-345.	leczenie podtrzymujące
49.	Wu, Y. L., Y. Sun, et al. (2013). Survival without Common Toxicity Criteria Grade 3/4 Toxicity Following Second-Line Treatment with Pemetrexed for Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer in Chinese Patients. <i>Chinese Medical Journal</i> 126(24): 4624-4628.	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakiem <75%

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
50.	Yamamoto, N., H. Nokihara, et al. (2013). Crizotinib Vs. Pemetrexed or Docetaxel in Advanced Alk+ Non-Small Cell Lung Cancer: Subgroup Analysis in Profile 1007. <i>Annals of Oncology</i> 24 SUPPL. 9: ix43.	doniesienie konferencyjne
51.	Yang, C., V. Hirsh, et al. (2009). Phase I/II Double-Blind Randomized Trial of Bibw 2992, an Irreversible, Dual Inhibitor of Egrf and Her2 Plus Best Supportive Care (Bsc) Versus Placebo Plus Bsc in Patients with Nscl Failing 1-2 Lines of Chemotherapy (Ct) and Erlotinib or Gefitinib (Lux- Lung1): A Preliminary Report. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 27(15 SUPPL. 1): 8062.	doniesienie konferencyjne
52.	Yue, D., S. Xu, et al. (2013). A Prospective, Open-Labelled, Randomized, Multicenter Phase II Study to Evaluate Efficacy and Safety of Erlotinib Vs Np Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Post Radical Operation Stage Iiia Nscl Patients with Egrf 19 or 21 Exon Mutation (Evan, M128280, Nct01683175). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 8 SUPPL. 2: S888.	doniesienie konferencyjne
53.	Zhang, L., S. Ma, et al. (2012). Gefitinib Versus Placebo as Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Inform; C-Tong 0804): A Multicentre, Double-Blind Randomised Phase 3 Trial. <i>The Lancet. Oncology</i> 466-475 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70117-1	leczenie podtrzymujące. populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%
54.	Zhou, Q., Y. Cheng, et al. (2013). Final Results of Ctong 0806: A Phase II Trial Comparing Pemetrexed with Gefitinib as Second-Line Treatment of Advanced Non-Squamous Nscl Patients with Wild-Type Egrf. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 8 SUPPL. 2: S194-S195.	doniesienie konferencyjne
55.	Boyer, M., F. H. Blackhall, et al. (2011). Overall Survival (Os) Results of a Randomized Phase 2 Trial of Pf299804 Versus Erlotinib in Patients with Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer (Nscl) after Failure of Chemotherapy. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 6(6 SUPPL. 2): S318-S319.	doniesienie konferencyjne
56.	Boyer, M., D. Rischin, et al. (2010). Efficacy of Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Nscl): Analysis of the Australian Subpopulation of the Trust Study. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 6 SUPPL. 2: 53.	doniesienie konferencyjne
57.	Bulotta, A., C. Lazzari, et al. (2013). Randomized Proteomic Stratified Phase III Study of Second Line Erlotinib (E) Versus Chemotherapy (Ct) in Patients with Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer (Prose): Veristat Analysis of Longitudinal Samples. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 8 SUPPL. 2: S383-S384.	doniesienie konferencyjne
58.	Cappuzzo, F., B. Coudert, et al. (2009). A Phase III Study of Erlotinib as Maintenance Therapy in Nscl to Delay Progression Following First-Line Chemotherapy (Saturn). <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 7(23): 553.	doniesienie konferencyjne
59.	Cappuzzo, F., B. Coudert, et al. (2009). Overall Survival Analyses from the Saturn Phase III Placebo-Controlled Study of Erlotinib as First-Line Maintenance Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Nscl). <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 7(23): 13.	doniesienie konferencyjne
60.	Cho, E., J. Hong, et al. (2009). Pemetrexed Versus Gefitinib Versus Erlotinib in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer by Retrospective Analysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 27(15 SUPPL. 1): e19103.	doniesienie konferencyjne
61.	Ciuleanu, T., K. Gyurkovits, et al. (2008). Impact of Induction Chemotherapy on the Outcome of Treatment with Pemetrexed in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis of a Phase III Trial. <i>Annals of Oncology</i> 19(S8): viii98.	doniesienie konferencyjne
62.	Ciuleanu, T., L. Stelmakh, et al. (2011). Efficacy and Safety of Erlotinib Versus Chemotherapy in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Nscl) with Poor Prognosis: The Phase III Titan Study. <i>Lung Cancer</i> 71 SUPPL. 2: S44.	doniesienie konferencyjne
63.	Ciuleanu, T. E., L. Stelmakh, et al. (2011). Efficacy of Second-Line Erlotinib Versus Chemotherapy Relative to Biomarker Status in the Phase III Global Titan Study in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Nscl). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 6(6 SUPPL. 2): S316-S317.	doniesienie konferencyjne
64.	Crino, L., W. Eberhardt, et al. (2008). Erlotinib as Second-Line Therapy in Patients (Pts) with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Nscl) and Good Performance Status: Interim Analyses from the Trust Study. <i>Annals of Oncology</i> 19(S8): viii100.	doniesienie konferencyjne
65.	Cufer, T. and E. Vrdoljak (2005) Results from a Phase II, Open-Label, Randomized Study (Sign) Comparing Gefitinib with Docetaxel as Second-Line Therapy in Patients with Advanced (Stage Iib or Iv) Non-Small-Cell Lung Cancer [Abstract]. <i>Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology</i> 629	doniesienie konferencyjne

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
66.	Dai, H., L. Xu, et al. (2013). [a Randomized Clinical Study of Gefitinib and Pemetrexed as Second Line Therapy for Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi 16(8): 405-410	artykuł w języku chińskim
67.	De Marinis, F., C. Gridelli, et al. (2013). Palliative Radiation During Pemetrexed Plus Cisplatin First-Line Treatment or Pemetrexed Continuation Maintenance Treatment in Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc): A Report of Patient Safety in the Paramount Trial. Journal of Thoracic Oncology 8 SUPPL. 2: S842-S843.	doniesienie konferencyjne
68.	Fehrenbacher, L., V. O'Neill, et al. (2006) A Phase II, Multicenter, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination with Either Chemotherapy (Docetaxel or Pemetrexed) or Erlotinib Hydrochloride Compared with Chemotherapy Alone for Treatment of Recurrent or Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings 7062	doniesienie konferencyjne
69.	Garassino, M., E. Rulli, et al. (2013). Prognostic and Predictive Role of Kras Mutations in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Docetaxel or Erlotinib as Second Line Treatment in the Tailor Trial. European Journal of Cancer 49 SUPPL. 3: S15.	doniesienie konferencyjne
70.	Garassino, M. C., M. Marabese, et al. (2010). the TAILOR trial NCT00637910 Effect of Tumor-Specific Kras Mutational Status on Impact of Anti-Egfr Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). Journal of Clinical Oncology 28(15): 2010-2006.	doniesienie konferencyjne
71.	Rashdan, S. and N. Hanna (2014). Nintedanib for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. Expert Opin Pharmacother 15(5): 729-739.	nie RCT
72.	Garassino, M. C., O. Martelli, et al. (2010). Different Kras Mutations May Predict a Different Impact on Drugs Activity in Lung (Nslc) Cancer. Journal of Thoracic Oncology 5(5 SUPPL. 1): S79.	doniesienie konferencyjne
73.	Garassino, M. C., V. Torri, et al. (2013). Prognostic and Predictive Role of Kras Mutations in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer Treated with Docetaxel or Erlotinib as Second Line Treatment in the Tailor Trial. Journal of Thoracic Oncology 8 SUPPL. 2: S1198.	doniesienie konferencyjne
74.	Garde, J., J. Garcia, et al. (2013). Erlotinib Vs Chemotherapy as Second Line Therapy for Patients with Advanced Egfrwt Non Small Cell Lung Cancer. A Single Institution Experience. Lung Cancer 80 SUPPL. 1: S39.	doniesienie konferencyjne
75.	Gregorc, V., C. Lazzari, et al. (2013). Randomized Proteomic Stratified Phase Iii Study of Second Line Erlotinib (E) Versus Chemotherapy (Ct) in Patients with Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer (Prose): Secondary Endpoint Analysis. Journal of Thoracic Oncology 8 SUPPL. 2: S134.	doniesienie konferencyjne
76.	Gregorc, V., M. R. Modiano, et al. (2011). An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase Ib/Ii Study of Eribulin Mesylate Administered in Combination with Pemetrexed Versus Pemetrexed Alone as Second-Line Therapy in Patients with Stage Iiib or Iv Nonsquamous Nslc: Preliminary Phase Ib Results. Journal of Thoracic Oncology 6(6 SUPPL. 2): S1174.	doniesienie konferencyjne
77.	Halmos, B., P. Fu, et al. (2011). Erlotinib Beyond Progression Study: Randomized Phase Ii Study Comparing Chemotherapy Plus Erlotinib with Chemotherapy Alone in Egfr Tki-Responsive, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) That Subsequently Progresses. Journal of Clinical Oncology 29(15): 2011-2006.	doniesienie konferencyjne
78.	Reck, M., A. Author, et al. (2010). Bif 1120 for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Expert Opinion on Investigational Drugs 19(6): 789-794.	nie RCT
79.	Halmos, B., N. A. Pennell, et al. (2013). Clinical trial information: NCT00660816. Erlotinib Beyond Progression Study: Randomized Phase Ii Study Comparing Chemotherapy Plus Erlotinib with Chemotherapy Alone in Egfr Tyrosine Kinase Inhibitor (Tki)-Responsive, Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) That Subsequently Progresses. Journal of Clinical Oncology 31(15): 2013-2005.	doniesienie konferencyjne
80.	Hanna, N. H., F. A. Shepherd, et al. (2003) A Phase Iii Study of Pemetrexed Vs Docetaxel in Patients with Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Who Were Previously Treated with Chemotherapy [Abstract]. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 622 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, May 31 - June 3, 2003 [Abstract No. 2503]	doniesienie konferencyjne
81.	Hong, J., S. Y. Kyung, et al. (2010). Randomized Phase Ii Study of Pemetrexed Versus Gefitinib for Patients with Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 5(12 SUPPL. 5): S401.	doniesienie konferencyjne

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
82.	Karachaliou, N., C. Costa, et al. (2013). The Concomitant Presence of Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase (Eml4-ALK) Eml4-ALK Fusion Gene in Egfr-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (NscLc) Patients Treated with Erlotinib or Chemotherapy in the Eurtac Trial. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 8 SUPPL. 2: S417.	doniesienie konferencyjne
83.	Karampeazis, A., A. Voutsina, et al. (2013). Pemetrexed Versus Erlotinib in Pre-treated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Hellenic Oncology Research Group (Horg) Randomized Phase 3 Study. <i>Cancer</i> 119(15): 2754-2764.	Populacja niezgodna z PICO: brak wyróżnionej populacji z gruczolakorakiem
84.	Katakami, N., S. Morita, et al. (2014). Randomized Phase Iii Study Comparing Gefitinib (G) with Erlotinib (E) in Patients (Pts) with Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma (La): Wjog 5108L. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(15): 2014-2005.	doniesienie konferencyjne
85.	Reck, M., R. Kaiser, et al. (2010). A Phase Ii Double-Blind Study to Investigate Efficacy and Safety of the Triple Angiokinase Inhibitor Bfbf 1120 in Patients with Relapsed Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NscLc). <i>Onkologie</i> 33(6): 286.	brak dostępu do publikacji
86.	Kim, D. W., P. A. Janne, et al. (2012). Crizotinib Versus Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Advanced, ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Phase Iii Study (Profile 1007). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 7(11 SUPPL. 5): S445-S446.	doniesienie konferencyjne
87.	Kim, E. S., V. Hirsh, et al. (2008). Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (Interest): A Randomised Phase Iii Trial. <i>The Lancet</i> 372(9652): 1809-1818.	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%
88.	Kim, E. S., M. Neubauer, et al. (2013). Docetaxel or Pemetrexed with or without Cetuximab in Recurrent or Progressive Non-Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Therapy: A Phase 3, Open-Label, Randomised Trial. <i>The Lancet Oncology</i> 14(13): 1326-1336.	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%
89.	Kim, E. S., M. A. Neubauer, et al. (2012). Select: Randomized Phase Iii Study of Docetaxel (D) or Pemetrexed (P) with or without Cetuximab (C) in Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer (NscLc) after Platinum-Based Therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 30(15): 2012-2006.	doniesienie konferencyjne
90.	Kim, Y. S., E. K. Cho, et al. (2014). Randomized Phase Ii Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Previously Treated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(15): 2014-2005.	doniesienie konferencyjne
91.	Konduri, K., D. Smith, et al. (2013). Phase Ii Study of Maintenance Therapy with Pazopanib or Pemetrexed in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NscLc) Who Have Not Progressed Following Platinum-Based Chemotherapy. <i>Molecular Cancer Therapeutics</i> 12(11): 2013-2010.	doniesienie konferencyjne
92.	Kreuter, M., J. Vansteenkiste, et al. (2007) Trial on Refinement of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Adjuvant Chemotherapy with Pemetrexed and Cisplatin Versus Vinorelbine and Cisplatin: The Treat Protocol. <i>BMC Cancer</i> 77	terapia adjuwantowa, pacjenci w stadium zaawansowania nowotworu: IB, IIA, IIB, T3N1
93.	Lazzari, C., S. Novello, et al. (2013). Randomized Proteomic Stratified Phase Iii Study of Second-Line Erlotinib (E) Versus Chemotherapy (Ct) in Patients with Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer (Prose). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(18): 2013-2005.	doniesienie konferencyjne
94.	Lee, D. H., K. Park, et al. (2010). Randomized Phase Iii Trial of Gefitinib Versus Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy. <i>Clinical Cancer Research</i> 16(4): 1307-1314.	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%
95.	Li, R., L. Sun, et al. (2012). Pemetrexed Versus Docetaxel in Second Line Non-Small-Cell Lung Cancer: Results and Subsets Analyses of a Multi-Center, Randomized, Exploratory Trial in Chinese Patients. <i>Pulmonary Pharmacology and Therapeutics</i> 25(5): 364-370.	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%
96.	Li, T., B. Piperdi, et al. (2013). Randomized Phase Ii Study of Pharmacodynamic Separation (Pds) of Pemetrexed (Pem) and Erlotinib (Erl) Versus Pem Alone in Patients (Pts) with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NscLc). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(15): 2013-2005.	doniesienie konferencyjne
97.	Liu, G., D. Cheng, et al. (2012) Pharmacogenetic Analysis of Br.21, a Placebo-Controlled Randomized Phase Iii Clinical Trial of Erlotinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 3 16-322 DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824166c1	po pierwszej lub drugiej linii leczenia, pacjenci z gruczolakorakiem <75%

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
98.	Lorusso, V., S. Ciniari, et al. (2012). Second-Line Erlotinib for Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>The Lancet Oncology</i> 13(4): e141-e142.	artykuł w postaci listu, dotyczy badania TITAN
99.	Manegold, C., U. Gatzemeier, et al. (2002) Results from a Randomised, Double Blind Phase Ii Trial of Zd1839 (Iressa) as 2nd/3rd-Line Monotherapy in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (Nslc) (Ideal 1). <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> S45	doniesienie konferencyjne
100.	Manegold, C., R. Gervais, et al. (2003) Pemetrexed Vs Docetaxel: A Phase Iii Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Who Were Previously Treated with Chemotherapy [Abstract]. <i>European Journal of Cancer</i> S22	doniesienie konferencyjne
101.	Manegold, C., J. Pawel, et al. (2003) Pemetrexed Versus Docetaxel: A Phase Iii-Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Were Previously Treated with Chemotherapy. <i>Onkologie</i> 27	doniesienie konferencyjne
102.	Manegold, C., J. Vansteenkiste, et al. (2009) Randomized Phase Ii Study of Three Doses of the Integrin Inhibitor Cilengitide Versus Docetaxel as Second-Line Treatment for Patients (Pts) with Stage Iv Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) [Abstract No. 8014]. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 410	doniesienie konferencyjne
103.	Manegold, C., J. Vansteenkiste, et al. (2009). Randomized Phase Ii Study of Three Doses of the Integrin Inhibitor Cilengitide Versus Docetaxel as Second-Line Treatment for Patients (Pts) with Stage Iv Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 27(15 SUPPL. 1): 8014.	doniesienie konferencyjne
104.	Marangolo, Cognetti, et al. (2000) Preliminary Results of a Phase Ii Randomized Trial of Docetaxel Vs Vinorelbine as Second-Line Treatment in Previously Cisplatin-Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> S 75	doniesienie konferencyjne
105.	Marangolo, Cognetti, et al. (2000) Preliminary Results of a Phase Ii Randomized Trial of Docetaxel Vs Vinorelbine as Second-Line Treatment in Previously Cisplatin-Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> S 75	doniesienie konferencyjne
106.	Marinis, F., J. R. Pereira, et al. (2004) Does Second-Line Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Result in Symptom Palliation? Analysis of 484 Patients from a Randomized Trial of Pemetrexed Vs Docetaxel [Abstract]. <i>Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology</i> 622	doniesienie konferencyjne
107.	Mattson, K V., R. P. Abratt, et al. (2003) Docetaxel as Neoadjuvant Therapy for Radically Treatable Stage Iii Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multinational Randomised Phase Iii Study. <i>Annals of Oncology</i> 116-122	terapia adjuwantowa
108.	Mellempgaard, A., J. Y. Douillard, et al. (2014). Patient-Reported Outcomes from the Lumelung 1 Trial: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iii Study in Second-Line Advanced Nslc Patients. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 9(9 SUPPL. 3): S152-S153.	doniesienie konferencyjne
109.	Mellempgaard, A., R. Kaiser, et al. (2013). Analysis of Overall Survival in Adenocarcinoma Nslc Patients Receiving 2nd Line Combination Treatment with Nintedanib (Bibf 1120) + Docetaxel in the Lume-Lung 1 Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. <i>European Journal of Cancer</i> 49 SUPPL. 2: S798.	doniesienie konferencyjne
110.	Mellempgaard, A., M. Reck, et al. (2014). Antiangiogenic-Specific Adverse Events (Aes) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Treated with Nintedanib (N) and Docetaxel (D). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 9(9 SUPPL. 3): S155.	doniesienie konferencyjne
111.	Miller, V. A., F. V. Fossella, et al. (1999) Docetaxel (D) Benefits Lung Cancer Symptoms and Quality of Life (Qol) in a Randomized Phase Iii Study of Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Patients Previously Treated with Platinum-Based Therapy [Abstract]. <i>Proceedings of the American Society of Clinical Oncology</i> 491a, Abstract 1895	doniesienie konferencyjne
112.	Ahn, M. J., J. M. Sun, et al. (2011). Randomized Phase Iii Trial of Gefitinib or Pemetrexed as Second-Line Treatment in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy (Kcsg-Lu08-01). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 6(6 SUPPL. 2): S317	doniesienie konferencyjne
113.	Ahn, M., J. Sun, et al. (2011). Randomized Phase Iii Trial of Gefitinib or Pemetrexed as Second-Line Treatment in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy (Kcsg-Lu08-01). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 29(15): 2011-2006.	doniesienie konferencyjne

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
114.	Almodovar, M. T., A. Luis, et al. (2009). Retrospective Review of Efficiency of Erlotinib or Pemetrexed or Docetaxel Compared to Docetaxel as Subsequent Line Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Following Failure of Platinum-Based Chemotherapy. <i>European Journal of Cancer, Supplement 7(2 3):</i> 552.	doniesienie konferencyjne
115.	Aparisi, F., A. Sanchez, et al. (2011). A Multi-Center, Open, Randomized, Phase II Study to Investigate the Sequential Administration of Docetaxel and Intermittent Erlotinib Versus Erlotinib as a Second-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). <i>European Journal of Cancer 47 SUPPL. 1:</i> S630.	doniesienie konferencyjne
116.	Aparisi, F., J. Garcia Sanchez, et al. (2011). Multicenter, Open, Randomized, Phase II Study to Investigate the Sequential Administration of Docetaxel and Intermittent Erlotinib Versus Erlotinib as a Second-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc). <i>Journal of Clinical Oncology 29(15):</i> 2011-2006.	doniesienie konferencyjne
117.	Aparisi, F., S. H. Alfredo, et al. (2012). Clinical Benefits of Sequential Administration of Docetaxel and Intermittent Erlotinib as a Second-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc): A Phase II Randomized Study. <i>Journal of Clinical Oncology 30(15):</i> 2012-2006.	doniesienie konferencyjne
118.	Auliac, J. B., C. Chouaid, et al. (2014). Randomized Open-Label Non-Comparative Multicenter Phase II Trial of Sequential Erlotinib and Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer after Failure of First-Line Chemotherapy: Gfpc 10.02 Study. <i>Lung Cancer 85(3):</i> 415-419.	schemat badania niezgodny z PICO: erlotynib podawany w skojarzeniu z docetaksem vs docetaksel
119.	Auliac, J. B., L. Greillier, et al. (2013). Randomized Non Comparative Multicenter Phase II Study of Sequential Erlotinib with Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients with Non Small Cell Lung Cancer (Nslc) after Failure of First Line Chemotherapy (Tarseq): A Gfpc 10.02 Study. <i>Journal of Thoracic Oncology 8 SUPPL. 2:</i> S865.	doniesienie konferencyjne
120.	Belani, C. P., T. Brodowicz, et al. (2012) Quality of Life in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Given Maintenance Treatment with Pemetrexed Versus Placebo (H3e-Mc-Jmen): Results from a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study. <i>The Lancet. Oncology 292-299 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70339-4</i>	terapia podtrzymująca
121.	Belani, C. P., Y. L. Wu, et al. (2012) Efficacy and Safety of Pemetrexed Maintenance Therapy Versus Best Supportive Care in Patients from East Asia with Advanced, Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: An Exploratory Subgroup Analysis of a Global, Randomized, Phase 3 Clinical Trial. <i>Journal of Thoracic Oncology 567-573</i>	terapia podtrzymująca
122.	Bezjak, A., D. Tu, et al. (2006). Symptom Improvement in Lung Cancer Patients Treated with Erlotinib: Quality of Life Analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study Br.21. <i>Journal of Clinical Oncology 24(24):</i> 3831-3837.	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%. Brak wyszczególnionych wyników dla tej populacji.
123.	Bhatnagar, A. R., D. P. Singh, et al. (2012). Docetaxel Versus Gefitinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Nslc Pretreated with Platinum-Based Chemotherapy. <i>Journal of Thoracic Oncology 7(9 SUPPL. 3):</i> S159.	doniesienie konferencyjne
124.	Blumenschein, G. R., Jr., T. Ciuleanu, et al. (2012). Sunitinib Plus Erlotinib for the Treatment of Advanced/Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Lead-in Study. <i>J Thorac Oncol 7(9):</i> 1406-1416	badanie nierandomizowane
125.	Boer, R., O. Arrieta, et al. (2009) Vandetanib Plus Pemetrexed Versus Pemetrexed as Second-Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc): A Randomized, Double-Blind Phase Iii Trial (Zeal) [Abstract No. 8010]. <i>Journal of Clinical Oncology 409</i>	doniesienie konferencyjne
126.	Boer, R., Y. Humblet, et al. (2009) An Open-Label Study of Vandetanib with Pemetrexed in Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Annals of Oncology 486-491</i>	badanie nierandomizowane
127.	Bylicki, O., C. Ferlay, et al. (2013). Efficacy of Pemetrexed as Second-Line Therapy in Advanced Nslc after Either Treatment-Free Interval or Maintenance Therapy with Gemcitabine or Erlotinib in Ifct-Gfpc 05-02 Phase Iii Study. <i>Journal of Thoracic Oncology 8(7):</i> 906-914	badanie porównuje pemetrexed w II linii po różnych lekach w ramach I linii
128.	Cappuzzo, F., T. Ciuleanu, et al. (2010). Erlotinib as Maintenance Treatment in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Study. <i>The Lancet Oncology 11(6):</i> 521-529	leczenie podtrzymujące

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
129.	Chang, A., P. Parikh, et al. (2006). Gefitinib (Iressa) in Patients of Asian Origin with Refractory Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Subset Analysis from the Isel Study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 1(8): 847-855	II i III linia leczenia
130.	Cheng, B., G. Y. Lou, et al. (2010). Combination of Short-Term Efficacy of Two Second-Line Regimens in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Chinese Pharmaceutical Journal</i> 45(23): 1856-1858.	artykuł w języku chińskim
131.	Coudert, B., T. Ciuleanu, et al. (2012). Survival Benefit with Erlotinib Maintenance Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Nslc) According to Response to First-Line chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> 23(2): 388-394	leczenie podtrzymujące
132.	Cufer, T., E. Vrdoljak, et al. (2006). Phase II, Open-Label, Randomized Study (Sign) of Single-Agent Gefitinib (Iressa) or Docetaxel as Second-Line Therapy in Patients with Advanced (Stage Iiib or Iv) Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Anti-Cancer Drugs</i> 17(4): 401-409	brak informacji o typie NDKRP
133.	Daga, H., K. Takeda, et al. (2013). Poster Clinical trial information: NCT00979576. Safety and Efficacy of Nintedanib (Bibf 1120) Plus Pemetrexed in Japanese Patients with Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc): A Phase I Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(15): 2013-2005	doniesienie konferencyjne
134.	Dancey, J., F. A. Shepherd, et al. (2004) Quality of Life Assessment of Second-Line Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy: Results of a Prospective, Randomized Phase Iii Trial. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> 183-194	schemat badania niezgodny z PICO: docetaksel vs BSC
135.	Davies, A. M., C. Ho, et al. (2009). Intermittent Erlotinib in Combination with Pemetrexed: Phase I Schedules Designed to Achieve Pharmacodynamic Separation. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 4(7): 862-868	badanie I fazy oceniające farmakodynamikę
136.	Dittrich, C., Z. Papai-Szekely, et al. (2014). A Randomised Phase II Study of Pemetrexed Versus Pemetrexed + Erlotinib as Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. <i>European Journal of Cancer</i> 50(9): 1571-1580	populacja niezgodna za schematem PICO: pacjenci z rakiem nienabłonkowym, brak informacji na temat odsetka pacjentów z gruczolakerakiem
137.	Dong, L., Z. f. Han, et al. (2014) Comparison of Pemetrexed and Docetaxel as Salvage Chemotherapy for the Treatment for Non-small-Cell Lung Cancer after the Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. <i>Journal of International Medical Research</i> 191-197	schemat badania niezgodny z PICO: oceniano skuteczność pojedynczych dawek pemetreksedu i docetakselu
138.	Douillard, J. Y., F. A. Shepherd, et al. (2010). Molecular Predictors of Outcome with Gefitinib and Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Data from the Randomized Phase Iii Interest Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28(5): 744-752	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakerakiem <75%. Brak wyników dla tej populacji.
139.	Ellis, P. M., R. Kaiser, et al. (2010). Phase I Open-Label Study of Continuous Treatment with Bibf 1120, a Triple Angiokinase Inhibitor, and Pemetrexed in Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer Patients. <i>Clinical Cancer Research</i> 16(10): 2881-2889	badanie I fazy, nintedanib podawany w skojarzeniu z pemetrekselem.
140.	Gaafar, R. M., V. F. Surmont, et al. (2011) Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase Iii Intergroup Study of Gefitinib in Patients with Advanced Nslc, Non-Progressing after First Line Platinum-Based Chemotherapy (Eortc 08021/Ilcp 01/03). <i>European journal of cancer (Oxford, England : 1990)</i> 2331-2340	populacja niezgodna ze schematem PICO: pacjenci bez progresji choroby po chemioterapii I linii
141.	Gregorc, V., S. Novello, et al. (2014). Predictive Value of a Proteomic Signature in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Second-Line Erlotinib or Chemotherapy (Prose): A Biomarker-Stratified, Randomised Phase 3 Trial. <i>The Lancet Oncology</i> 15(7): 713-721	populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakerakiem <75%
142.	Gridelli, C., A. Rossi, et al. (2007). A Randomized Phase II Study of Pemetrexed or Radoo1 as Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients: Treatment Rationale and Protocol Dynamics. <i>Clinical Lung Cancer</i> 8(9): 568-571	schemat badania niezgodny z PICO: pemetrekse vs ewerolimus
143.	Gridelli, C., A. Rossi, et al. (2011) Treatment, Rationale, and Study Design of Talisman Study: A Randomized Phase II Open-Label Study of Second-Line Erlotinib Versus Intermittent Erlotinib Dosing with Docetaxel in the Treatment of Former-Smoker Men Affected by Recurrent Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> 70-73	populacja niezgodna z PICO: pacjenci z nabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

<b>Nr</b>	<b>Publikacja</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
144.	Han, Y. H., Q. S. Han, et al. (2011). Comparison of Pemetrexed and Docetaxel as Single Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment</i> 18(1): 57-59.	artykuł w języku chińskim
145.	Hanna, N. H., R. Kaiser, et al. (2013). Lume-Lung 2: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase Iii Study of Nintedanib Plus Pemetrexed Versus Placebo Plus Pemetrexed in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) after Failure of First-Line Chemotherapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(15): 2013-2005	doniesienie konferencyjne
146.	Heigener, D. F., Y. L. Wu, et al. (2011). Second-Line Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Subgroup Analyses from the Trust Study. <i>Lung Cancer</i> 74(2): 274-279	badanie niekontrolowane
147.	Kaiser, R., J. R. Barrueco, et al. (2013). Identification of a Clinical Biomarker for 2nd Line Combination with Nintedanib in Adenocarcinoma Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Patients in Two Phase Iii Trials. <i>European Journal of Cancer</i> 49 SUPPL. 2: S822.	doniesienie konferencyjne
148.	Kawaguchi, T., M. Ando, et al. (2014) Randomized Phase Iii Trial of Erlotinib Versus Docetaxel as Second- or Third-Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (Delta). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 1902-1908	II i III linia leczenia
149.	Li, H., X. Wang, et al. (2010). Second-Line Treatment with Gefitinib or Docetaxel for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Chinese Journal of Clinical Oncology</i> 37(1): 16-18.	artykuł w języku chińskim
150.	Li, J., H. S. Liu, et al. (2010). Clinical Comparative Study of Pemetrexed Combined Cisplatin with Docetaxel Combined Cisplatin in Second-Line Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma Patients. <i>Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment</i> 17(14): 1127-1128.	artykuł w języku chińskim
151.	West, H. L., H. A. Wakelee, et al. (2009). Gemcitabine and Pemetrexed Administered in Rapid Sequence as Front-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase Ii Clinical Trial. <i>Annals of Oncology</i> 20(5): 850-856.	badanie nierandomizowane
152.	Ciuleanu, T., L. Stelmakh, et al. (2012) Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicenter, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 300-308 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0	komparator niezgodny ze chematem PICO: pacjenci przyjmowali chemioterapię – docetaksel lub pemetreksed



## **12 Aneks 4. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych**

Poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Przeszukano również stronę internetową DrugLib.com.

Poszukiwano informacji dla substancji czynnej (nintedanib) bez względu na formę podania. Wyniki przeszukania przedstawiono poniżej.

### **URPL**

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania nintedanibu, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne [49].

### **EMA/ EudraVigilance**

Informacje na temat bezpieczeństwa nintedanibu odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [11].

Zgodnie z danymi do 23 marca 2015 roku odnotowano ogółem 47 doniesień o zdarzeniach niepożądanych.

Ze względu na typ reakcji wśród odnotowanych zdarzeń niepożądanych można wyróżnić:

- zaburzenia układu pokarmowego – 7,
- zaburzenia układu oddechowego – 7,
- zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu padania – 5,
- po przeprowadzeniu badań – 5,
- infekcje i zarażenia pasożytnicze – 4,
- zaburzenia układu nerwowego - 4
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 3,
- zaburzenia krążenia – 3,
- zaburzenia naczyniowe – 3,
- choroby oczu – 2,
- zaburzenia psychiatryczne – 2,
- zaburzenia układu limfatycznego – 1,
- choroby skóry i tkanki podskórnej – 1.

**FDA/MedWatch**

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania nintedanibu [15].

**DrugLib**

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania nintedanibu [9].

### 13 Aneks 5 Populacja pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu <9 miesięcy

W predefiniowanej populacji pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu <9 miesięcy od zastosowania terapii I linii mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów przyjmujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem i docetaksel w monoterapii wyniosła odpowiednio 10,9 i 7,9 miesięcy. Różnica pomiędzy grupami osiągnęła istotność statystyczną. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby, mediana wyniosła 3,6 i 1,5 miesiąca odpowiednio wśród pacjentów otrzymujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem i docetaksel w monoterapii, por. tabela poniżej.

Tab. 93. Skuteczność leczenia - populacja pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w ciągu <9 miesięcy od zastosowania terapii I linii.

LUME-Lung 1	mediana (miesiące, 95% CI)		HR	
	nintedanib + docetaksel	docetaksel + placebo	HR, 95% CI	p
OS	10,9	7,9	0,75 (0,6; 0,92)	0,0073
PFS	3,6 (2,8; 4,3)	1,5 (1,4; 2,6)	0,63 (0,48; 0,83)	0,0008

W populacji pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w ciągu <9 miesięcy od zastosowania terapii I linii odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST uzyskało więcej pacjentów przyjmujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do pacjentów przyjmujących docetaksel, OR=3,33, 95% CI= (0,90; 12,30), p=0,0706, RD=3,35, 95% CI= (-0,04; 6,73), p=0,0529, różnica nie osiągnęła jednak istotności statystycznej. Żaden z pacjentów nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź częściową odnotowano u 4,9% pacjentów przyjmujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem i 1,5% wśród pacjentów przyjmujących docetaksel, różnica nie osiągnęła jednak istotności statystycznej, OR=3,33, 95% CI= (0,90; 12,30), p=0,0706, RD=3,35, 95% CI=(-0,04; 6,73), p=0,0529. Odsetek pacjentów, u których choroba była stabilna wyniósł 54,4% i 31,7% odpowiednio wśród przyjmujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem i wśród przyjmujących docetaksel, OR=2,57, 95% CI= (1,71; 3,86), p<0,0001, RD=22,71, 95% CI= (13,33; 32,09), p<0,0001. Progresja choroby wystąpiła u 28,2% i 53,8% pacjentów przyjmujących odpowiednio nintedanib w skojarzeniu z docetakselem i docetaksel, OR=0,34, 95% CI= (0,22; 0,51), p<0,0001, RD=-25,61, 95% CI= (-34,87; -16,36), p<0,0001.

Tab. 94. Skuteczność leczenia - populacja pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w ciągu <9 miesięcy od zastosowania terapii I linii.

LUME-Lung 1	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	nintedanib + docetaksel	docetaksel + placebo	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST*	10/206 (4,9%)	3/199 (1,5%)	3,33 (0,90; 12,30)	0,0706	3,35 (-0,04; 6,73)	0,0529	29,88 NNH (14,85 NNH; 2419,89 NNT)

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

LUME-Lung 1	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	nintedanib + docetaksel	docetaksel + placebo	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
choroba kontrolowana	122/206 (59,2%)	66/199 (33,2%)	2,93 (1,95; 4,39)	<0,0001	26,06 (16,69; 35,43)	<0,0001	3,84 NNH (2,82; 5,99) NNH
odpowiedź całkowita (CR)	0/206 (0,0%)	0/199 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,96; 0,96)	1,0000	N.A. NNH (103,91 NNH; 103,91 NNT)
odpowiedź częściowa (PR)	10/206 (4,9%)	3/199 (1,5%)	3,33 (0,90; 12,30)	0,0706	3,35 (-0,04; 6,73)	0,0529	29,88 NNH (14,85 NNH; 2419,89 NNT)
choroba stabilna (SD)	112/206 (54,4%)	63/199 (31,7%)	2,57 (1,71; 3,86)	<0,0001	22,71 (13,33; 32,09)	<0,0001	4,40 NNH (3,12; 7,50) NNH
progresja choroby (PD)	58/206 (28,2%)	107/199 (53,8%)	0,34 (0,22; 0,51)	<0,0001	-25,61 (-34,87; -16,36)	<0,0001	3,90 NNT (2,87; 6,11) NNT
status nieznan	26/206 (12,6%)	26/199 (13,1%)	0,96 (0,54; 1,72)	0,8938	-0,44 (-6,96; 6,07)	0,8938	225,24 NNT (16,46 NNH; 14,36 NNT)
* odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa							

## **14 Aneks 6 Skala Jadad**

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

## 15 Aneks 7 Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST.

Tab. 95. Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v 1.1 [10].

odpowiedź całkowita (CR)	zniknięcie ognisk chorobowych patologicznie zmienione węzły chłonne zredukowane w płaszczyźnie osiowej do < 10 mm
odpowiedź częściowa (PR)	co najmniej 30% zmniejszenie sumy wszystkich średnic ognisk chorobowych, w porównaniu do wyjściowej sumy średnic ognisk chorobowych
choroba stabilna (SD)	niewystarczające zmniejszenie średnicy ognisk chorobowych aby zakwalifikować do odpowiedzi na leczenie niewystarczający wzrost średnicy ognisk chorobowych aby zakwalifikować do progresji choroby (w odniesieniu do najmniejszej sumy średnic ognisk w ciągu badania)
progresja choroby (PD)	co najmniej 20% wzrost sumy średnic ognisk chorobowych, w porównaniu do najmniejszej sumy średnic ognisk w ciągu badania dodatkowo, wymagany jest wzrost sumy średnic o co najmniej 5 mm. Pojawienie się nowych ognisk chorobowych jest również uważane za progresję choroby

## **16 Aneks 8 Skale i kwestionariusze**

### **Kwestionariusz EORTC QLQ-C30**

Kwestionariusz ten, specyficzny dla chorób nowotworowych, jest stworzony do samodzielnego wypełnienia 30 pytań. Kwestionariusz składa się ze skali, w której oceniany jest ogólny stan zdrowia, pięciu skal funkcjonalnych i (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i dziewięciu skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom obciążenia finansów wynikający z choroby) [46].

### **Kwestionariusz QLQ-LC13**

Składa się z 13 pytań dotyczących specyficznych objawów związanych z nowotworem płuca: duszności, krwioplucie, kaszel, ból miejscowy, działania niepożądane, ból związany ze stosowaną terapią. Uzyskane wyniki przeliczane są w zakresie 0 do 100 punktów, gdzie wyższa wartość oznacza większe nasilenie choroby [1].

### **Kwestionariusz EQ-5D**

Kwestionariusz EQ-5D (The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire) jest złożony z dwóch części.

W pierwszej części pacjent ocenia stan swojego zdrowia przy pomocy skali wizualnej od 0 do 100, gdzie „0” oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a „100” oznacza pełnię zdrowia.

Druga część kwestionariusza ma charakter opisowy i składa się z 5 elementów, tj. poruszanie się, samodzielność, wykonywanie codziennych czynności (nauka, praca, zajęcia domowe, życie rodzinne i in.), uczucie bólu i dyskomfortu, niepokój i depresja. Każdy z elementów oceniany jest od 1 do 3, gdzie „1” oznacza, że pacjent nie ma problemów z wykonywaniem danej czynności, „3” oznacza brak zdolności jej wykonania, a wynik końcowy przedstawia się jako szereg 5 cyfr (poszczególne oceny nie sumuje się).

Opracowano na podstawie informacji zawartych na stronie internetowej: <http://www.euroqol.org/>.

## 17 Aneks 9. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględni przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	rozd. 1.2	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	rozd. 1.4	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	rozd. 2.3 i rozdz. 2.4	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 1.5, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	Kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu, odpowiednio: rozdz. 2.3.3 i rozdz. 2.3.4.	Kryteria umieszczone w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziałach dotyczących metodyki.
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,		
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,		
metodyki badań?			
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	Tak, rozdz. 2.1 i rozdz. 2.2	W rozdziale 2.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	Rozdz. 1.1 Cel opracowania Rozdz. 5 Analiza wyników badań pierwotnych	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	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,	Ryc. 2 i Ryc. 6	Szczegółowy wykaz prac wykluczonych z przeglądu wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w rozdz. 11.1 i rozdz. 11.2



	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Rozdz. 2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Rozdz. 2.4.3	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Rozdz. 2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	charakterystyki grupy osób badanych,	Rozdz. 2.4.4	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Rozdz. 2.4.2	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Rozdz. 1.1.1	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Rozdz. 2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Rozdz. 2.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	Rozdz. 5	Analiza wyników badań pierwotnych
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Rozdz. 12	Komunikaty na temat bezpieczeństwa
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
Ogólne adnotacje			
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Rozdz. 10.1, rozdz. 10.2, rozdz. 11.1, rozdz. 11.2 i Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

## **Spis tabel**

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.....	13
Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka płuca.....	13
Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących liczby nowych chorych na raka płuca rokrocznie w Polsce.....	14
Tab. 4. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka płuca.....	14
Tab. 5. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości raka płuca.....	14
Tab. 6. Wartości odsetka chorych na NDRP wśród chorych na raka płuca.....	15
Tab. 7. Odsetek chorych na NDRP o utkaniu gruczolakoraka wśród chorych na nowotwory płuca.....	15
Tab. 8. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	28
Tab. 9. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	28
Tab. 10. Badania włączone do przeglądu Popat 2015 [34]. .....	29
Tab. 11. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 09.04.2015.....	35
Tab. 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	37
Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).....	39
Tab. 14. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	39
Tab. 15. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	44
Tab. 16. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	46
Tab. 17. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	48
Tab. 18. Skuteczność leczenia – przeżycie całkowite.....	55
Tab. 19. Iloraz ryzyka nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – przeżycie całkowite.....	56
Tab. 20. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego, przeżycie całkowite.....	56
Tab. 21. Skuteczność leczenia – przeżycie wolne od progresji choroby.....	58
Tab. 22. Iloraz ryzyka nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – przeżycie wolne od progresji choroby.....	59
Tab. 23. Prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie ocenianego punktu końcowego, przeżycie wolne od progresji choroby.....	59
Tab. 24. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną.....	61
Tab. 25. Iloraz szans nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną.....	62
Tab. 26. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem.....	63

Tab. 27. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - zdarzenia niepożądane ogółem.....	64
Tab. 28. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	64
Tab. 29. Iloraz szans wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	64
Tab. 30. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych.....	65
Tab. 31. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	65
Tab. 32. Bezpieczeństwo leczenia - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	65
Tab. 33. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku.....	66
Tab. 34. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.....	66
Tab. 35. Iloraz szans nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - ciężkie zdarzenia niepożądane.....	67
Tab. 36. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALT.....	67
Tab. 37. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - zwiększenie aktywności ALT.....	68
Tab. 38. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALT w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	68
Tab. 39. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - zwiększenie aktywności ALT w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	68
Tab. 40. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AST.....	69
Tab. 41. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AST w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	69
Tab. 42. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka .....	69
Tab. 43. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - biegunka.....	70
Tab. 44. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	70
Tab. 45. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - biegunka w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	71
Tab. 46. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie.....	71
Tab. 47. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - zmęczenie.....	72

Tab. 48. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	72
Tab. 49. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zmęczenie stopnia $\geq 3$ .....	73
Tab. 50. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności.....	73
Tab. 51. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – nudności.....	74
Tab. 52. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	74
Tab. 53. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – nudności w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	74
Tab. 54. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów u których wystąpiła neutropenia.....	75
Tab. 55. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – neutropenia.....	75
Tab. 56. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	75
Tab. 57. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – neutropenia w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	76
Tab. 58. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia.....	76
Tab. 59. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – leukopenia.....	77
Tab. 60. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	77
Tab. 61. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – leukopenia w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	77
Tab. 62. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu neutrofilów.....	78
Tab. 63. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu neutrofilów w stopniu nasilenia $\geq 3$ .....	78
Tab. 64. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu.....	78
Tab. 65. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – zmniejszenie apetytu.....	79
Tab. 66. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty.....	79
Tab. 67. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetakselem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) – wymioty.....	80
Tab. 68. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów u których wystąpiło łysienie.....	80

Tab. 69. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - łysienie.....	80
Tab. 70. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiły duszności.....	81
Tab. 71. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel.....	81
Tab. 72. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka.....	81
Tab. 73. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - gorączka.....	82
Tab. 74. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia.....	82
Tab. 75. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - anemia.....	82
Tab. 76. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie żołądka.....	83
Tab. 77. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - zapalenie żołądka.....	83
Tab. 78. Bezpieczeństwo leczenia - odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia.....	83
Tab. 79. Iloraz szans wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie nintedanibu podawanego z docetaksem względem poszczególnych komparatorów (95% CI) - zaparcia.....	84
Tab. 80. Jakość życia, badanie LUME-Lung1.....	84
Tab. 81. Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed - skuteczność leczenia - porównanie pośrednie metodą Buchera.....	84
Tab. 82. Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed - bezpieczeństwo leczenia - porównanie pośrednie metodą Buchera.....	85
Tab. 83. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.....	93
Tab. 84. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.....	94
Tab. 85. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.....	96
Tab. 86. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.....	97
Tab. 87. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.....	97
Tab. 88. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data ostatniego przeszukania: 26.11.2014.....	98
Tab. 89. Opracowania wtórne włączone do raportu.....	99
Tab. 90. Badania pierwotne włączone do raportu.....	99
Tab. 91. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.....	101
Tab. 92. Badania pierwotne wykluczone z raportu.....	102
Tab. 93. Skuteczność leczenia - populacja pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w ciągu <9 miesięcy od zastosowania terapii I linii.....	115
Tab. 94. Skuteczność leczenia - populacja pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w ciągu <9 miesięcy od zastosowania terapii I linii.....	115

Tab. 95. Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v 1.1 [10]..... 118

## **Spis rycin**

Ryc. 1. Sieć dowodów dostępna w przeglądzie systematycznym dostarczoną przez Zamawiającego [42, 34].	22
Ryc. 2. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do opracowania.	27
Ryc. 3. Warianty metaanalizy sieciowej w przeglądzie Popat 2015. Linia przerywaną zaznaczono badania, w których istniało wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji w genie EGFR [34].	30
Ryc. 4. Wyniki metaanalizy sieciowej – analiza podstawowa, docetaksel ≠ pemetreksed, badania obejmujące jedynie pacjentów bez aktywnej mutacji w genie EGFR.	30
Ryc. 5. Wyniki metaanalizy sieciowej – analiza scenariuszowa, docetaksel = pemetreksed, badania obejmujące jedynie pacjentów bez aktywnej mutacji w genie EGFR.	30
Ryc. 6. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do opracowania.	34
Ryc. 7. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami.	52
Ryc. 8. Badanie GEF-ERL. Przeżycie całkowite (OS). Kolorem czerwonym oznaczono erlotynib, kolorem niebieskim – gefitynib.	57
Ryc. 9. Badanie S103. Przeżycie całkowite (OS).	58
Ryc. 10. Badanie GEF-ERL. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Kolorem czerwonym oznaczono erlotynib, kolorem niebieskim – gefitynib.	60
Ryc. 11. Badanie S103. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	61

## **Piśmiennictwo**

1. ██████████ Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2015
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009;
3. Altman D.G. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal* 317(7168):1309–1312
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45. GLOBOCAN 2012 <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> [dostęp: 26.11.2014].
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91;
6. Ciuleanu, T., L. Stelmakh, et al. (2012) Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicenter, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 300-308 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0
7. De Marinis, F., J. R. Pereira, et al. (2008). Lung Cancer Symptom Scale Outcomes in Relation to Standard Efficacy Measures: An Analysis of the Phase Iii Study of Pemetrexed Versus Docetaxel in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 3(1): 30-36
8. Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku – chorobowość 5-letnia. *Nowotwory Journal of Oncology*, volume 61, numer 4, 332-335; 2011.
9. DrugLib, <http://www.druglib.com/>; ostatni dostęp: 2015.03.23;
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
11. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/PL/index.html>; ostatni dostęp: 2015.03.23;
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 <http://globocan.iarc.fr> [dostęp: 26.03.2015].
13. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer*. Apr 2013;49(6):1374-1403.



14. Ferlay J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*.
15. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>; ostatni dostęp: 2015.03.23;
16. Garassino, M. C., O. Martelli, et al. (2013). "Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial." *Lancet Oncol* 14(10): 981-988.
17. Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs*. 1992 Nov;10(4):239-53.
18. Hanna, N., F. A. Shepherd, et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1589-1597
19. Health and Social Care Information Centre. National Lung Cancer Audit Report. Report for the audit period 2012. 2013.
20. Healthcare Quality Improvement Partnership (HQIP). Improving the Pathological Diagnosis of Lung Cancer: Initial Snapshot of Current Practice. 2012.
21. [http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen\\_lc13\\_english.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen_lc13_english.pdf) [dostęp: 16.06.2015]
22. Jassem J, Biernat W, Drosik K et al. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnno-komórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 78, 6: 418–431, 2010
23. Jassem J., Biernat W., Maciej Bryl M., Joanna Chorostowska-Wynimko J., Rafał Działuszek R., Krawczyk P., Kordek R., Kowalski D. M., Krzakowski M., Olszewski W., Orłowski T., Ramlau R., Rzyman W. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 133–149.
24. <http://www.fda.gov/oc/ohrt/2014/09/24/20140924.htm>; ostatni dostęp: 2014.09.24;
25. Kim, S. T., J. E. Uhm, et al. (2012). "Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy." *Lung Cancer* 75(1): 82-88.
26. Kim, S. T., J. E. Uhm, et al. (2012). "Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy." *Lung Cancer* 75(1): 82-88.
27. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://85.128.14.124/KRN/> [dostęp: 26.03.2015].
28. Krzakowski M., J. Jassem. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_03\\_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf)
29. Lee, D. H., J. S. Lee, et al. (2013). "Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as sec-

- ond-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer." *Eur J Cancer* 49(15): 3111-3121.
30. Lee, D. H., J. S. Lee, et al. (2013). "Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer." *Eur J Cancer* 49(15): 3111-3121.
  31. Li, N., W. Ou, et al. (2014). "A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma." *Cancer*. 2014 May 1;120(9):1379-86
  32. Maruyama, R., Y. Nishiwaki, et al. (2008) Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 4244-4252 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0185
  33. Nintedanib. Charakterystyka Produktu Leczniczego [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf) [dostęp 27.02.2015]
  34. Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, Griebisch I, Reck M. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol*. 2015;11(3):409-20.
  35. Raport AOTM. Docetaxel w leczeniu II linii pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
  36. Raport AOTM. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed) w ramach programu lekowego: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-1- C 34.0)" Analiza weryfikacyjna, 2014.
  37. Reck M., Popat S., Reinmuth N., De Ruysscher D., Kerr K. M., Peters S. Primary lung cancer is the most common malignancy after non-melanocytic skin cancer, and the leading cause of human cancer deaths worldwide. This guidelines focuses on diagnosis, staging and risk assessment, treatment of stage IV NSCLC, treatment of oligometastatic NSCLC, and follow-up. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii27-iii39. [Dostęp 2015.04.02]
  38. Reck, M., R. Kaiser, et al. (2014). "Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial." *Lancet Oncol* 15(2): 143-155.
  39. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej "leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum" w I linii leczenia.
  40. Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo

- zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)”  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-47-2011-Tarceva\\_2L/R\\_36\\_2011\\_Tarceva.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-47-2011-Tarceva_2L/R_36_2011_Tarceva.pdf) [dostęp 2014.11.17]
41. Rekomendacja nr 92/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktem leczniczym Tarceva, erlotynib, tabl.powlek, 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, w ramach programu lekowego Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34)  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/049/REK/RP\\_92\\_2012\\_Tarceva\\_erlotynib.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/REK/RP_92_2012_Tarceva_erlotynib.pdf) [dostęp 2014.11.17]
42. [REDACTED]
43. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–419.
44. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. 2009 Mar;14(3):253-63.
45. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* Jan 2013;63(1):11-30
46. Sprangers M.A., Cull A., Groenvold M. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. *EORTC Quality of Life Study Group. Qual Life Res.* 1998;7:291-300.
47. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan, M., Ferlay, J., Masuyer, E., Comber, H., Bray, F., . European cancer observatory: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer; 2012 <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=18> [dostęp: 26.11.2014].
48. Sun, J. M., K. H. Lee, et al. (2012). "Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial." *Cancer* 118(24): 6234-6242.
49. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych, <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp>, ostatni dostęp: 2015.03.23;
50. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia). Analiza weryfikacyjna. 2013.  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/150/AWA/150\\_AWA\\_OT\\_4351\\_11\\_IRESSA\\_rak\\_pluca\\_2013-08-30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/AWA/150_AWA_OT_4351_11_IRESSA_rak_pluca_2013-08-30.pdf)