



IGNORANTIA NOCET

Tarceva[®] (erlotynib) w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO I ANALIZA KLINICZNA
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 3 lutego 2015 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

15 maja 2015 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.377.2015.4.KB. Pierwotnie analiza została zakończona 3 lutego 2015 roku.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	16
3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca	18
3.1. Populacja docelowa	18
3.2. Definicja i klasyfikacja	18
3.3. Epidemiologia	20
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	22
3.5. Patomechanizm	23
3.6. Objawy.....	24
3.7. Rozpoznanie	24
3.7.1. Badania histopatologiczne oraz cytologiczne	25
3.7.2. Zaawansowanie kliniczne.....	25
3.7.3. Stan sprawności.....	28
3.7.4. Diagnostyka laboratoryjna	29
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	30
3.9. Leczenie.....	31
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP, u których doszło do niepowodzenia	

leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii	31
3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii	36
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii	39
3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii	40
3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	44
4. Interwencja – erlotynib	45
4.1. Działanie leku	46
4.2. Zarejestrowane wskazanie	46
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	46
5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej	46
5.1. Gefitynib	48
5.1.1. Działanie leku	48
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie	49
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania	49

6. Analiza systemu refundacji.....	49
7. Przegląd systematyczny	50
7.1. Źródła danych	50
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	51
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	51
7.3.1. Strategia wyszukiwania	51
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	52
7.3.3. Badania włączone	53
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne dla erlotynibu, chorzy na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.....	55
7.4.1. Strategia wyszukiwania	55
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	56
7.4.3. Badania włączone	58
7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla erlotynibu, chorzy na NDRP niezależnie od podtypu histologicznego, z potwierdzoną mutacją genu EGFR	61
7.5.1. Badania włączone	61
7.6. IV etap przeglądu –porównanie pośrednie z gefitynibem, chorzy na NDRP niezależnie od podtypu histologicznego, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.....	63
7.6.1. Strategia wyszukiwania	63
7.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	63
7.6.3. Badania włączone	65

7.7. V etap przeglądu – badania pierwotne dla erlotynibu, chorzy na NDRP niezależnie od podtypu histologicznego i niezależnie od obecności mutacji genu EGFR.....	67
7.7.1. Badania włączone	68
7.8. Ocena jakości badań.....	68
7.9. Analiza statystyczna.....	69
7.10. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	71
7.11. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	72
7.11.1. Włączone badania pierwotne	72
7.11.2. Punkty końcowe	75
8. Ocena skuteczności erlotynibu	82
8.1. Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego	83
8.1.1. Odpowiedź na leczenie	83
8.2. Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP niezależnie od występowania mutacji EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego	84
8.2.1. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	84
8.2.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).....	84
8.2.3. Odpowiedź na leczenie	85
8.2.4. Jakość życia.....	86
8.3. Ocena skuteczności praktycznej erlotynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – badanie obserwacyjne ..	87

8.3.1. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	87
8.3.2. Odpowiedź na leczenie	88
8.4. Ocena skuteczności praktycznej erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP niezależnie od występowania mutacji EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – badanie obserwacyjne.....	89
8.4.1. Czas przeżycia całkowitego (OS).....	89
8.4.2. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF).....	92
8.5. Podsumowanie oceny skuteczności erlotynibu względem gefitynibu.....	94
9. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu.....	100
9.1. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP, niezależnie od występowania mutacji EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego	102
9.1.1. Zgony.....	102
9.1.2. Działania niepożądane	103
9.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu	107
9.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	110
9.3.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	110
9.3.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	115
9.3.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	116
9.3.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie URPLWMI PB.....	117
9.3.5. Podsumowanie.....	117
10. Ograniczenia.....	118

11. Podsumowanie i wnioski końcowe	119
12. Dyskusja	122
13. Załączniki	125
13.1. Wyniki badania ankietowego	125
E [REDACTED]	125
E [REDACTED]	135
E [REDACTED]	141
13.2. Program Lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)	148
13.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	154
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	156
13.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	160
13.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	161
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	164
13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	171
13.10. Skale oceny jakości badań	184
14. Spis tabel	188
15. Spis rysunków	191
16. Bibliografia.....	192

Indeks skrótów

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

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

Skrót	Rozwinięcie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
p.c.	powierzchnia ciała
PCR	ang. <i>polimerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź na leczenie
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> - Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>periodic safety update reports</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QLQ-C30-version 3.0	ang. <i>Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RR	ang. <i>response rate</i> – odpowiedź na leczenie
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTG	rentgenografia
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilna choroba
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SEOM	ang. <i>Servicio de Oncología Médica</i> – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
TNM	ang. <i>tumor-nodes-metastases</i> – guz-węzły chłonne-przerzuty
TTF	ang. <i>time to treatment failure</i> – czas do niepowodzenia leczenia
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia

Streszczenie

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

METODYKA

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

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

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

Do analizy włączono

- ⊗ badanie eksperymentalne, randomizowane *Kim 2012*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu względem gefitynibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc po niepowodzeniu leczenia chemioterapią w I linii (dla chorych z mutacją genu EGFR zaprezentowano jedynie odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie; podjęto zatem próbę wykonania porównania pośredniego z gefitynibem, które pozwoliłoby na uzyskanie wyników istotnych klinicznie, lecz w związku z brakiem odpowiednich do tego celu badań, w analizie zaprezentowano wyniki dla chorych niezależnie od statusu mutacji z badania *Kim 2012*) (rasa azjatycka);
- ⊗ badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne *Castro 2013* dotyczące oceny skuteczności erlotynibu u chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, u chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią w I linii, z potwierdzoną mutacją genu EGFR (rasa kaukaska);
- ⊗ badanie obserwacyjne, retrospektywne, dwuramienne *Shao 2013*, w którym porównano wyniki chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii, niezależnie od obecności mutacji genu EGFR (rasa azjatycka).

W żadnym z badań nie przedstawiono wyników w zależności od podtypu histologicznego NDRP. W związku z tym przeprowadzono analizę niezależnie od podtypu histologicznego. Przyjęto bowiem założenie o stałej względnej skuteczności erlotynibu i gefitynibu niezależnie od subpopulacji chorych (jeżeli istnieje wpływ podtypu histologicznego na wyniki uzyskiwane przez chorych, to jest on najprawdopodobniej taki sam dla leczenia erlotynibem i gefitynibem). Podobne wnioskowanie można przeprowadzić dla wpływu rasy na wyniki (z wyżej opisanych powodów można uznać, że wyniki dla rasy azjatyckiej mają przełożenie także na rasę kaukaską) oraz obecności mutacji genu EGFR. Takie podejście może być obarczone błędem, jednak była to jedyna możliwość przeprowadzenia wnioskowania dla populacji docelowej i

odbyło się ono zgodnie z zasadą „najlepszych dostępnych dowodów” (ang. *best available evidence*).

Ocena skuteczności

Na podstawie badania *Kim 2012* stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia (z wyjątkiem podskali dotyczącej neuropatii obwodowej, wykazano przewagę erlotynibu), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. W czasie 16,3 miesięcy trwania badania nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych z obu grup.

Ocena skuteczności praktycznej

W badaniu jednoramiennym *Castro 2013*, które posłużyło do oceny skuteczności praktycznej erlotynibu u chorych z mutacją genu EGFR, podano medianę czasu przeżycia całkowitego równą 47 miesięcy. Dodatkowo w analizowanym badaniu jednoramiennym stwierdzono, że większość chorych leczonych erlotynibem uzyskała kontrolę choroby, a u 35% chorych wystąpiła progresja choroby.

Ocenie skuteczności praktycznej erlotynibu względem gefitynibu posłużyło także badanie *Shao 2013*. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (z wyjątkiem podgrupy chorych, u których po zakończeniu terapii lekami z grupy EGFR-TKI czas do niepowodzenia terapii wynosił co najmniej 6 miesięcy – na korzyść erlotynibu) oraz czasu do niepowodzenia leczenia.

Ocena bezpieczeństwa

Przewagę erlotynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania wysypki w 1. stopniu nasilenia. Przewagę gefitynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) wykazano natomiast w odniesieniu do częstości występowania wysypki w 2. stopniu nasilenia oraz zmęczenia w 1. stopniu nasilenia i ogółem.

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

Urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB zwracają uwagę, że stosowanie erlotynibu u chorych może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak m.in.: perforacja przewodu pokarmowego,

śródmiaższowa choroba płuc, wysypka, biegunka, pęcherzowe oraz złuszczające zmiany skórne czy zaburzenia w obrębie oka, a także zapalenie trzustki, zapalenie naczyń oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania erlotynibu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że erlotynib jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią. Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że skuteczność erlotynibu u chorych z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), z potwierdzoną mutacją genu EGFR jest porównywalna ze skutecznością gefitynibu. Profil bezpieczeństwa jest także akceptowalny, porównywalny z profilem bezpieczeństwa gefitynibu. Należy jednakże pamiętać o wyżej opisanych ostrzeżeniach EMA, FDA oraz URPLW MiPB, z czym wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia podczas trwania terapii.

Główne wnioski z analizy skuteczności wyciągnięto na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych lub nieistotnych, które jednak mogą być związane z tymi istotnymi klinicznie. Analizę bezpieczeństwa oparto zaś o istotne klinicznie punkty końcowe.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono zatem, iż zasadnym jest stosowanie erlotynibu w praktyce klinicznej u chorych z podtypami histologicznymi NDRP wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS) i rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego o te podtypy.

1. Cel analizy

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

2. Metodyka

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

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

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

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla erlotynibu (ERL) określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tarceva®* [4] oraz wniosku refundacyjnego, któremu odpowiada niniejszy raport, stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie histologicznym wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, u których potwierdzono obecność mutacji w genie receptorowym nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR – *epidermal growth factor receptor*), u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii.

3.2. Definicja i klasyfikacja

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

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

- ⊕ typ niedrobnokomórkowy:
 - ⊕ płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) – lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach. Jest bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy. Występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. W Polsce stanowi 40% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Komórki tego raka złączają się do światła dróg oddechowych, co ułatwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny. Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno. W jego przebiegu często dochodzi do zwężenia światła oskrzeli z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym. Nierzadko powstaje centralna martwica guza;
 - ⊕ gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*) – lokalizuje się przeważnie w drobnych drogach oddechowych i stosunkowo często występuje u kobiet. W Polsce stanowi około 30% pierwotnych nowotworów płuca. Ten typ nowotworu w mniejszym stopniu związany jest z narażeniem na dym tytoniowy. Klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (m.in. rak oskrzelikowo-pęcherzykowy, określany jako rak nieinwazyjny (*in situ*));
 - ⊕ rak wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*) – najrzadszy spośród pierwotnych nowotworów płuca (10%). Zbudowany z dużych komórek, lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc;
 - ⊕ inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca, bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified, NOS*);
- ⊕ typ drobnokomórkowy – odznacza się agresywnym wzrostem i wczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych i odległych narządów. Guz pierwotny najczęściej lokalizuje się w przywnękowych częściach płuc. Jest silnie związany z paleniem tytoniu;
- ⊕ rzadkie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc [31, 28, 35, 45].

Okolo 25% przypadków raka płuca wykazuje mieszane utkanie pod względem histologicznym [45].

Przedmiotem niniejszej analizy są następujące z wyżej wymienionych podtypów histologicznych:

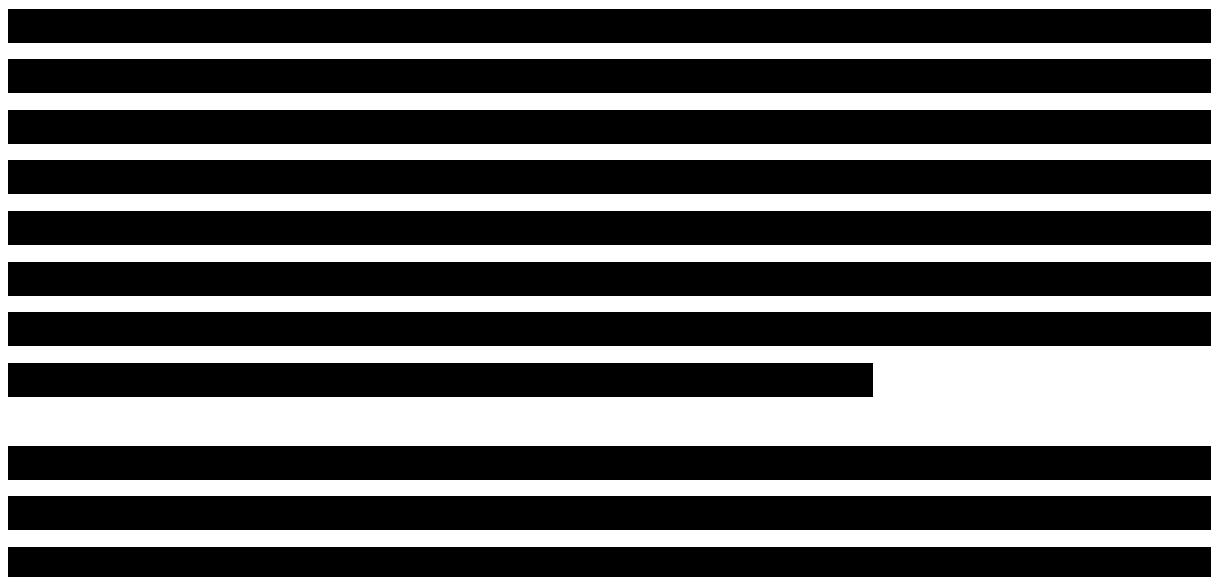
- rak wielkokomórkowy;
- inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca, bez ustalonego podtypu (NOS).

3.3. Epidemiologia

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

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

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii [15] wyznaczono liczbę nowych zachorowań, a także liczbę zgonów z powodu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu.



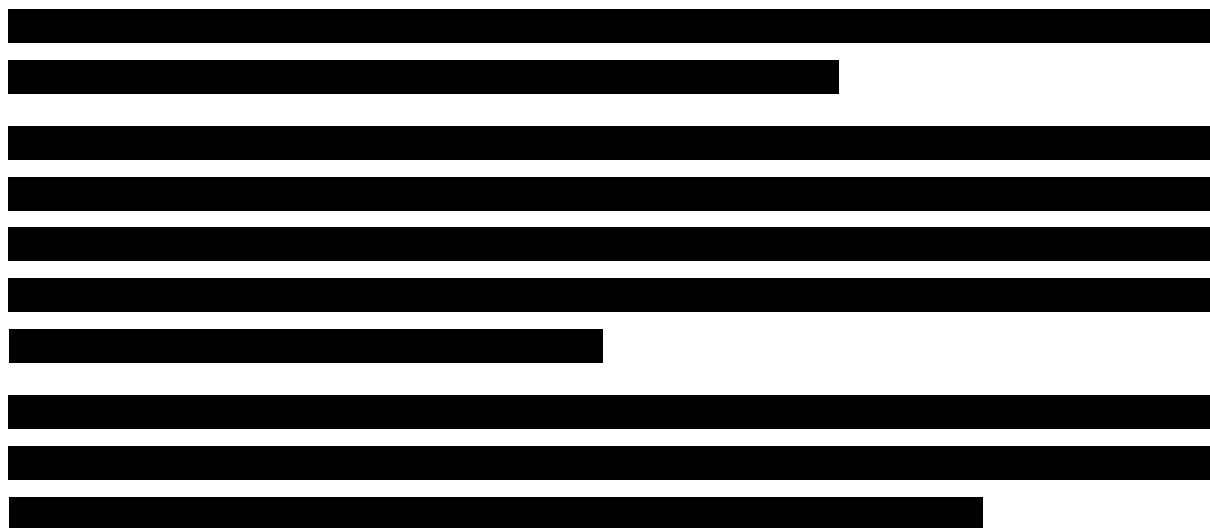
[Redacted text block]

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

[Redacted header]			
[Redacted row 1]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 3]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [28, 30, 31, 35]

[Redacted text block]



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

Odnaleziono przegląd systematyczny *Gao 2012* [8], w którym podano informację, że średni czas przeżycia chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego, wynosi 2,25 roku (27 miesięcy). Biorąc pod uwagę, że długość życia chorego na NDRP w głównej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby, natomiast mniejszy wpływ ma podtyp histologiczny NDRP [31] oraz zakładając, że w Polsce rocznie leczonych w II lub III linii na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR jest 11 osób z podtypem wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, można oszacować, że wskaźnik chorobowości będzie wynosił 25 osób.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na NDRP należą osoby palące (występowanie tego nowotworu jest bezpośrednio zależne od ekspozycji na karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym), jak również takie, u których stwierdzono przypadki zachorowań na nowotwory w wywiadzie rodzinnym lub które są narażone na ekspozycję na przykład na azbest, nikiel, uran oraz radon. Palenie tytoniu jest jednak główną przyczyną rozwoju nowotworu płuca. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także palenia biernego. Z powodu wysokiego

odsetka mężczyzn palących tytoń, chorują oni na ten nowotwór częściej niż kobiety. Obserwuje się jednak stałą tendencję wzrostową liczby nowozdiagnozowanych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, związaną ze wzrostem odsetka palących czynnie kobiet [28, 35].

3.5. Patomechanizm

Niedrobnokomórkowy rak płuca może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny (czynniki rakotwórcze) [14, 27].

Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój niedrobnokomórkowego raka płuca to m.in. EGFR i KRAS (ang. v-Ki-ras2, *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza) [27].

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

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

Innym znanym onkogenem przyczyniającym się do powstawania niedrobnokomórkowego raka płuca jest gen KRAS, kodujący białko charakteryzujące się aktywnością guanozynotrifosfatazy. Białko KRAS uczestniczy między innymi w przekazywaniu sygnału z aktywowanego genu EGFR, a mutacje w genie KRAS prowadzą do trwałej aktywacji białka

KRAS. Oznacza to, że komórka nowotworowa staje się niezależna od sygnałów z EGFR [19, 36].

3.6. Objawy

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

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

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

3.7. Rozpoznanie

Jednym z pierwszych badań przeprowadzanych w ramach rozpoznania raka płuca jest badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w projekcjach tylnoprzedniej i bocznej. Natomiast najważniejszym kryterium rozpoznania jest badanie histopatologiczne lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza. Warunkiem racjonalnej kwalifikacji do leczenia chorych jest dokładne ustalenie zaawansowania klinicznego nowotworu. W tym celu wykorzystuje się klasyfikację TNM (ang. *tumor-nodes-metastases* – guz-węzły chłonne-przerzuty) oraz stan sprawności (ang. *performance status*) w skalach: Karnofsky'ego i ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych opracowana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych). Oprócz powyższych, w analizowanej grupie chorych przeprowadza się badania laboratoryjne w celu stwierdzenia mutacji genu EGFR [31, 45, 46].

3.7.1. Badania histopatologiczne oraz cytologiczne

Podstawą rozpoznania raka płuca pozostaje badanie mikroskopowe. Oceny mikroskopowej można dokonać na podstawie materiału cytologicznego lub histologicznego. Materiałem do badania cytologicznego może być płwocina, wymaz z oskrzela, popłuczyny oskrzelowe i aspiraty uzyskane drogą punkcji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub przez ścianę oskrzela. W przypadkach guzów zlokalizowanych centralnie zaleca się pobrać wymazy oskrzelowe w trakcie bronchoskopii, a metodą z wyboru w guzach zlokalizowanych obwodowo jest biopsja aspiracyjna przez ścianę klatki piersiowej. Ustalone kryteria cytomorfologiczne pozwalają na wiarygodne rozpoznanie raka płuca oraz na różnicowanie raka drobnokomórkowego i NDRP. Rozpoznając NDRP na podstawie materiału cytologicznego, podaje się również typ histologiczny, którego określenie staje się istotne w wyborze systemowego leczenia [31, 45].

3.7.2. Zaawansowanie kliniczne

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

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

TNM	Definicja poziomu zaawansowania
T	Guz pierwotny
Tx	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płuc lub opłucną trzewną, w bronchoskopii nie nacieka oskrzeli głównych

TNM	Definicja poziomu zaawansowania
T2	Guz mający przynajmniej jedną z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • średnica większa niż 3 cm; • zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej; • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do wnęki.
T3	Guz każdej wielkości z naciekaniem następujących struktur anatomicznych: <ul style="list-style-type: none"> • ściana klatki piersiowej, przepona, opłucna osierdziowa, opłucna śródpiersiowa, osierdzie, nerw przeponowy; • guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca.
T4	Guz każdej wielkości naciekający jedną ze struktur: <ul style="list-style-type: none"> • śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, przełyk, ostroga główna, trzony kręgow, nerw krtaniowy wsteczny; • guz z wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym; • guz z oddzielnymi guzkami satelitarnymi w obrębie tego samego płata.
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzuty w węzłach okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza lub ich naciekanie
N2	Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia górnego i/lub pod ostrogą tchawicy po stronie guza
N3	Przerzuty do węzłów wnękowych lub śródpiersiowych po stronie przeciwnej niż guz i/lub przerzuty do węzłów nadobojczykowych
M	Przerzuty odległe
Mx	Ocena obecności przerzutów odległych jest niemożliwa
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	<ul style="list-style-type: none"> • odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu; • ogniska raka w opłucnej lub wysięk nowotworowy w opłucnej lub osierdziu
M1b	Stwierdza się przerzuty odległe

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2012 [31]

Tabela
Stopnie zaawansowania klinicznego raka płuca

3.

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
Rak utajony	Tx, N0, M0
Stopień 0	Tis, N0, M0
Stopień IA	T1, N0, M0
Stopień IB	T2, N0, M0
Stopień IIA	T2, N0, M0
	T1-2, N1, M0
Stopień IIB	T2, N1, M0
	T3, N0, M0

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
Stopień IIIA	T1-2, N2, M0
	T3, N1-2, M0
	T4, N0-1, M0
Stopień IIIB	T4, N2, M0
	każde T, N3, M0
Stopień IV	każde T, każde N, M1a-1b

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2012 [31]

Określenie stopnia zaawansowania choroby powinno przebiegać z dokładnym wywiadem i badaniem chorego, pobraniem płwociny do badania cytologicznego, wykonaniem RTG (technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie (promieniowanie X)) i tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz wykonaniem bronchoskopii. W przypadku podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych lub innych narządów wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej. Dopiero po dokładnym ustaleniu zasięgu choroby, a tym samym jej stadium zaawansowania można zaplanować leczenie [14, 28].

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

Zaawansowanie choroby w stopniu IIIB (T4, N2, M0) może charakteryzować się naciekami śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu kraniowego wstecznego, przelyku, trzonu kręgu lub ostrogi głównej, bądź też obecnością oddzielnego guza (guzków) w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny. Ponadto, występują przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonne) śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych (węzle chłonne) podostrogowych. Nie występują jednak przerzuty odległe [22].

W stopniu IIIB (każde T, N3, M0) zaawansowanie kliniczne choroby może charakteryzować się także obecnością guza pierwotnego definiowanego dowolnie od TX do T4, wówczas przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonne) śródpiersia lub wnęki występują po stronie przeciwnej do guza pierwotnego, w węzle chłonnym pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej [22].

Z kolei rakiem rozsiałym nazywamy nowotwór w stopniu IV (każde T, każde N, M1), gdzie guz pierwotny oraz regionalne węzły chłonne mogą być zdefiniowane dowolnie (TX-T4 oraz NX-N3) przy obecnym przerzucie odległym [22].

3.7.3. Stan sprawności

Stan sprawności chorych na nowotwór oceniany jest za pomocą skal: Karnofsky'ego oraz ECOG. Na podstawie wyników w powyższych skalach oceniana jest możliwość zastosowania chemioterapii, konieczność dostosowania dawek, a w badaniach klinicznych oceniana jest jakość życia chorych [28, 36].

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

Tabela
Skala sprawności Karnofsky'ego

4.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Yates 1980 [36]

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

Tabela
Skala sprawności ECOG

5.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rzyman 2008* [28]

3.7.4. Diagnostyka laboratoryjna

Występowaniu NDRP (ale również innych nowotworów) często towarzyszy mutacja w genie EGFR (w szczególności w postaciach dobrze zróżnicowanych) [27, 36, 45].

Mutacje genu EGFR mogą być wykrywane za pomocą testów immunohistochemicznych, techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub przy użyciu reakcji PCR (ang. *polimerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy) [10].

Technika PCR polega na wielokrotnej amplifikacji wybranego odcinka kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, ang. *deoxyribonucleic acid*) przy użyciu mieszaniny zawierającej wszystkie niezbędne enzymy (w tym polimerazę rozplatającą podwójną nić DNA, dołączającą nukleotydy na zasadzie komplementarności do istniejącej nici itd.), nukleotydy oraz substancje stabilizujące i inne charakterystyczne dla poszczególnych typów reakcji składniki. Wielokrotne podgrzewanie i ochładzanie mieszaniny reakcyjnej podczas której następuje denaturacja, hybrydyzacja przy użyciu starterów i wydłużanie łańcucha DNA prowadzi do uzyskania wiernych kopii interesującego odcinka, w ilości pozwalającej na dalszą obróbkę. Kolejnym krokiem po uzyskaniu produktu PCR może być jego sekwencjonowanie, wykonywane z reguły w celu określenia miejsca występowania i typu mutacji [25, 32].

Za pomocą techniki FISH możliwa jest m.in. ocena amplifikacji EGFR lub analiza zmian genetycznych na poziomie chromosomalnym. Metoda ta polega na tworzeniu dwuniciowych

kompleksów pomiędzy specjalnie przygotowaną (wyznakowaną) sondą molekularną a badanym, jednolicowym fragmentem DNA lub kwasu rybonukleinowego (RNA, ang. *ribonucleic acid*) (zgodnie z regułą komplementarności) [18, 25].

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

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

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

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi w NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, stan sprawności oraz ubytek masy ciała. Ponieważ od momentu pojawienia się pierwszych oznak choroby do postawienia diagnozy może minąć dość długi czas, nierzadko nowozdiagnozowane przypadki NDRP zaliczane są do III, a nawet IV stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM. Jest to główną przyczyną złego rokowania chorych na NDRP, gdyż zaawansowane stadium choroby uniemożliwia podjęcie radykalnego (operacyjnego) leczenia. W stadium miejscowo zaawansowanym odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 10% natomiast wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku [17, 28, 31].

3.9. Leczenie

3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii:

- ⊗ Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z 2015 roku, dotyczące leczenia NDRP [52];
 - ⊗ Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej) z 2014 roku dotyczące postępowania w raku płuca [59];
 - ⊗ Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2014, dotyczące stosowania inhibitorów EGFR w leczeniu NDRP [42];
 - ⊗ Wytyczne *National Cancer Institute* (NCI – amerykański narodowy instytut onkologii) z roku 2014, dotyczące leczenia chorych na nawrotowy NDRP [48];
 - ⊗ Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2014, dotyczące rozsianego NDRP [55];
 - ⊗ Wytyczne *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – International Society for Geriatric Oncology* (EORTC – SIOG - europejska organizacja do spraw badań i leczenia nowotworów – międzynarodowe towarzystwo onkologii geriatrycznej) z roku 2014 dotyczące leczenia NDRP u starszych chorych [53];
-

- ⊗ Wytyczne *Servicio de Oncología Médica* (SEOM – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2013 dotyczące leczenia NDRP [40];
- ⊗ Wytyczne *Alberta Health Services* (AHS – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2013 roku dotyczące NDRP IV stopnia zaawansowania [38];
- ⊗ Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z roku 2011 (stanowiące uaktualnioną wersję opracowanych w 2009 roku wytycznych) dotyczące chemioterapii NDRP IV stopnia zaawansowania [39];
- ⊗ Wytyczne *Italian Association of Thoracic Oncology* (wł. *Associazione Italiana di Oncologia Toracica*, AIOT – włoskie towarzystwo onkologii klatki piersiowej) z roku 2011 dotyczące leczenia zaawansowanego NDRP [41];
- ⊗ Wytyczne *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC – międzynarodowe towarzystwo badań nad rakiem płuc) z roku 2008 dotyczące II linii leczenia NDRP [43].

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące postępowania w przypadku chorych z mutacją genu EGFR, jak również te dotyczące stosowania leków z grupy EGFR-TKI.

Stosowanie inhibitorów EGFR-TKI – erlotynibu (ERL) lub gefitynibu (GEF) w II linii leczenia w populacji chorych na NDRP zalecane jest przez najnowsze wytyczne wydane przez NCCN 2015 (te wytyczne zalecają także stosowanie afatynibu), CCO 2014, ESMO 2014, ASCO 2011 oraz IASLC 2008. Wytyczne wydane przez SIGN 2014 i AHS 2013 w swoich zaleceniach uwzględniają jedynie stosowanie erlotynibu w tej grupie chorych. Natomiast SEOM 2013 zaleca stosowanie erlotynibu w II linii u chorych na NDRP z podtypem histologicznym innym niż rak płaskonabłonkowy. EORTC-SIOG zaleca stosowanie erlotynibu u starszych chorych.

W wytycznych NCCN 2015, NCI 2014, ESMO 2014 oraz AIOT 2011 zaleca się stosowanie erlotynibu zarówno u chorych z mutacją genu EGFR, jak i w podgrupie chorych bez określonego statusu mutacji genu EGFR lub z genem typu dzikiego. W pozostałych dokumentach nie odnaleziono informacji mówiących o konieczności obecności tej mutacji w grupie chorych, u których rekomenduje się stosowanie leków z grupy EGFR-TKI.

W terapii III linii stosowanie erlotynibu jest zalecane przez SEOM 2013, ASCO 2012, AIOT 2011 oraz IASLC 2008. Wytyczne ESMO 2014 zalecają stosowanie leków z grupy EGFR-TKI zarówno w II jak i w kolejnych liniach leczenia.

W wytycznych SEOM 2013, ESMO 2014, ASCO 2012 oraz AIOT 2011 rekomendowane jest stosowanie wymienionych leków tylko jeśli chory nie otrzymywał uprzednio leków z grupy EGFR-TKI (w pozostałych dokumentach nie sprecyzowano takiego kryterium).

Posumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
SIGN 2014 [59]	Rekomenduje się stosowanie erlotynibu u chorych ze stanem sprawności ECOG 0-2, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią.	A
NCCN 2015 [52]	U chorych, u których nastąpiła progresja choroby po I linii leczenia, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, zalecane jest stosowanie afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu (także w przypadku, jeśli w I linii leczenia chory otrzymywał już EGFR-TKI)	b/d
	Erlotynib lub gefitynib są jednymi z zalecanych opcji terapeutycznych po niepowodzeniu leczenia I linii, niezależnie od statusu mutacji genu EGFR. Zalecane jest jednak wykonanie badania proteomicznego u chorych bez mutacji lub o nieznanym statusie mutacji genu EGFR. Chorzy zaklasyfikowani do grupy o złym rokowaniu nie powinni być leczeni erlotynibem.	
	Stosowanie erlotynibu może być rozważone u chorych z progresją choroby, mutacją genu EGFR oraz ze stanem sprawności ECOG 3-4.	
	Rekomenduje się stosowanie erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu u chorych z mutacją w genie EGFR, dlatego zaleca się wykonywanie testów na obecność mutacji genu EGFR u chorych, w szczególności z typem histologicznym innym niż płaskonabłonkowy NDRP.	1
	Rekomendowane jest wykonywanie testów na obecność mutacji EGFR.	1
CCO 2014 [42]	U chorych ze stanem zdrowia umożliwiającym rozważenie chemioterapii w drugiej linii, leki z grupy EGFR TKI mogą być zalecane jako leczenie drugiej lub trzeciej linii. Z uwagi na niewystarczające dowody, nie zaleca się stosowania drugiego leku z grupy EGFR-TKI, np. afatynibu, u chorych, u których nastąpiła progresja choroby po chemioterapii skojarzonej z erlotynibem lub gefitynibem	b/d
NCI 2014 [48]	U chorych z nawrotową postacią NDRP zaleca się stosowanie inhibitorów EGFR-TKI niezależnie od występowania mutacji genu EGFR.	b/d
ESMO 2014 [55]	U chorych ze stwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów EGFR-TKI w II lub kolejnej linii leczenia, tylko jeśli nie były one uprzednio stosowane.	A/I

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/siła dowodu
	U chorych z genem EGFR typu dzikiego lub o niezidentyfikowanym statusie tego genu, erlotynib stanowi potencjalnie opcję terapeutyczną.	B/II
EORTC-SIOG 2014 [53]	Erlotynib może być stosowany jako II linia leczenia u chorych w starszym wieku. Odpowiednią terapię należy dobrać do chorego uwzględniając przewidywaną długość życia, spodziewane korzyści, choroby współistniejące oraz jego preferencje.	b/d
SEOM 2013 [40]	U chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP zaleca się stosowanie erlotynibu w II linii leczenia.	b/d
	U chorych w III linii leczenia ze stanem sprawności 0-3 uprzednio nieleczonych erlotynibem lub gefitynibem dopuszcza się stosowanie erlotynibu.	
AHS 2013 [38]	U chorych w II linii leczenia zaawansowanego NDRP zaleca się stosowanie erlotynibu.	b/d
ASCO 2012 [39]	Erlotynib lub gefitynib jest dopuszczony do stosowania w II linii leczenia chorych z zaawansowanym NDRP z odpowiednim stanem sprawności w przypadku niepowodzenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	b/d
	Erlotynib może być zalecany w III linii leczenia chorych ze stanem sprawności 0-3, tylko jeśli chorzy nie otrzymywali uprzednio erlotynibu lub gefitynibu.	
AIOT 2011 [41]	U chorych z zaawansowanym NDRP bez mutacji genu EGFR lub z mutacją o nieznanym statusie po niepowodzeniu terapii w I linii zaleca się stosowanie erlotynibu lub chemioterapii (rak niepłaskonabłonkowy).	IB/A
	U chorych z zaawansowanym NDRP, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu leczenia w II linii, zaleca się stosowanie erlotynibu, jeśli nie był on wcześniej stosowany u chorego.	IB/A
IASLC 2008 [43]	U chorych z przeciwwskazaniem do stosowania chemioterapii w II linii lub w III linii leczenia zaleca się stosowanie erlotynibu.	b/d
	U chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do zastosowania kolejnej chemioterapii, leki z grupy EGFR-TKI stanowią właściwą alternatywę terapii II linii.	
	Nie zaleca się rutynowego przeprowadzania testów na obecność mutacji genu EGFR w praktyce klinicznej.	

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne NCCN 2015:

Poziomy rekomendacji:

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

Wytyczne SIGN 2014:

Poziomy rekomendacji:

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

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

Poziom B – rekomendacja oparta na wysokiej jakości przeglądzie systematycznym badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych, lub na takich badaniach o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim

prawdopodobieństwie wykazania związku przyczynowego, o bezpośrednim przełożeniu na populację docelową, wykazujących wysoką spójność

lub

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

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

lub

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

Poziom D – rekomendacja oparta na opisach przypadków lub opinii eksperta

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

Wytyczne ESMO 2014

Siła dowodu:

Poziom IA – dowody otrzymano z metaanaliz badań RCT;

Poziom IIB – dowody otrzymano z co najmniej jednego dobrze zaplanowanego innego typu quasi-eksperymentalnego badania (odnosi się to do sytuacji, w której wdrożenie interwencji następuje bez kontroli ze strony badaczy, ale istnieje możliwość, by ocenić jej wpływ);

Wytyczne AIOT 2011:

Poziomy rekomendacji:

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

Siły dowodu:

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [38, 39, 40, 41, 42, 43, 48, 52, 53, 55, 59]

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, u chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii (przedstawiono również te dotyczące stosowania leków z grupy EGFR-TKI niezależnie od obecności mutacji):

Rekomendacje dotyczące finansowania afatynibu (AFA):

- ⊗ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE - agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2014 roku [49];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2013 roku [61];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC – australijska agencja oceny technologii medycznych) z 2013 roku [54];

Rekomendacje dotyczące finansowania erlotynibu (ERL):

- ⊗ Rekomendacja NICE z 2012 roku [50];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2006 roku [60];

Rekomendacje dotyczące finansowania gefitynibu (GEF):

- ⊗ Rekomendacja NICE z 2009 roku [51];
 - ⊗ Rekomendacja Komisji Przejrzystości *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska agencja oceny technologii medycznych) z 2009 roku dotycząca finansowania gefitynibu [44];
-

Afatynib uzyskał pozytywną rekomendację NICE w 2014 roku oraz SMC w 2013 roku w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsialego niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR, u których nie powiodło się leczenie chemioterapią w I linii, a którzy nie byli wcześniej leczeni EGFR-TKI. W obu przypadkach warunkiem pozytywnej decyzji było zagwarantowanie przez producenta leku ustalonej ceny leku.

Natomiast PBAC wydał w 2013 roku negatywną opinię odnośnie finansowania tego leku u chorych bez potwierdzenia mutacji genu EGFR, opierając swoją decyzję na niezgodności wniosku ze wskazaniem rejestracyjnym AFA i braku dowodów na skuteczność we wnioskowanej populacji chorych.

Erlotynib uzyskał pozytywną rekomendację NICE w 2012 roku oraz SMC w 2006 roku w leczeniu II linii chorych z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim NDRP. Pozytywna rekomendacja NICE z 2014 roku uwarunkowana została zapewnieniem odpowiednich kosztów terapii erlotynibem w porównaniu do leczenia docetakselem. Z kolei SMC 2006 swoją pozytywną decyzję o rekomendacji ograniczył do populacji z potwierdzoną mutacją w genie EGFR, u której w przeciwnym razie zastosowany mógłby być docetaksel.

Gefitynib otrzymał negatywną rekomendację NICE w 2009 roku i Komisji Przejrzystości HAS w 2009 roku. Powodem otrzymania decyzji odmownej NICE było wycofanie wniosku przez producenta leku. Natomiast Komisja Przejrzystości HAS oparła swoją decyzję na niedostatecznych dowodach dotyczących skuteczności gefitynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP w II i III linii leczenia, z uwagi na fakt, iż populacja z mutacją EGFR zaprezentowana w analizie była zbyt mała, aby możliwe było potwierdzenie na jej podstawie korzyści ze stosowania gefitynibu u chorych w dalszych liniach leczenia.

Szczegółowe podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Afatynib		
NICE 2014 [49]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie AFA jako opcji terapeutycznej w II linii miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP u dorosłych chorych z mutacją genu EGFR, u których nie powiodło się leczenie chemioterapią w I linii leczenia.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik testu na obecność mutacji genu EGFR u chorego musi być pozytywny; ⊗ chory nie może być wcześniej leczony inhibitorami EGFR-TKI; ⊗ producent leku musi zagwarantować ustaloną cenę leku. <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia.</p>
PBAC 2013 [54]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie AFA w II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP u chorych bez potwierdzenia mutacji genu EGFR nie jest rekomendowane.</p> <p>Powód: zgłoszony wniosek jest poza wskazaniami rejestracyjnymi AFA, a dowody naukowe nie wskazują na skuteczność AFA we wnioskowanej populacji.</p>
SMC 2013 [61]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie AFA jako opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowanego lub rozsiańego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, u których nie stosowano wcześniej EGFR-TKI.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ producent leku musi zagwarantować ustaloną cenę leku. <p>Powód: pomimo braku jasnych dowodów na korzyści płynące ze stosowania AFA w II linii leczenia, SMC wydał pozytywną rekomendację, uwzględniając obniżone koszty terapii.</p>
Erlotynib		
NICE 2012 [50]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie ERL jako alternatywy dla docetakselu w leczeniu II linii miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP. ERL nie jest rekomendowany u chorych, którzy nie mogą być leczeni docetakselem oraz jako III linia leczenia, po niepowodzeniu leczenia docetakselem.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ogólny koszt leczenia, w tym koszt podania leku, zdarzeń niepożądanych i koszty monitorowania terapii muszą być porównywalne jak przy leczeniu docetakselem. <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
SMC 2006 [60]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: rekomendowane jest finansowanie ERL w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP u chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią w I linii.</p> <p>Warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z potwierdzoną mutacją genu EGFR; ⊗ ERL nie powinien być stosowany u chorych, u których zastosowanie docetakselu w monoterapii nie jest wskazane. <p>Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia.</p>
Gefitynib		
NICE 2009 [51]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie GEF w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP w II i III linii nie jest rekomendowane.</p> <p>Powód: rezygnacja producenta leku ze składania wniosku i tym samym zakończenie procesu oceny gefitynibu w tym wskazaniu.</p>
Komisja Przejrzystości HAS 2009 [44]	Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie GEF w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP w II i III linii nie jest rekomendowane.</p> <p>Powód: brak wystarczających dowodów odnośnie skuteczności leczenia w tym wskazaniu</p>

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44, 49, 50, 51, 54, 60, 61]

3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii II lub III linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego NDRP:

- ⊗ Zalecenia Grupy Ekspertów z 2014 roku, dotyczące systemowego leczenia chorych na NDRP [45];
- ⊗ Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 roku, dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia) [46];

-
- ⊗ Zalecenia PTOK z 2009 roku, dotyczące leczenia II linii niedrobnokomórkowego raka płuca [47].

Według najnowszych zaleceń Grupy Ekspertów z 2014 roku, u chorych z mutacją genu EGFR zasadne jest stosowanie leków z grupy EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) w II linii. Jednakże u chorych bez mutacji genu EGFR nie należy stosować leków z tej grupy [45].

Według najnowszych wytycznych PUO z 2013 roku u wybranych chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii w leczeniu w II linii chorych z mutacją genu EGFR można rozważyć stosowanie erlotynibu. Leczenie w II linii może być stosowane jedynie u chorych z dobrym stanem sprawności i bez utrwalonych powikłań po wcześniejszej chemioterapii. Czas trwania leczenia zależy od tolerancji oraz uzyskania odpowiednich efektów. W ramach III linii u chorych z dobrym stanem sprawności dopuszczoną jest stosowanie erlotynibu lub gefitynibu, tylko jeśli leki te nie były wcześniej stosowane [46].

W dokumencie wydanym przez PTOK w 2009 roku wskazano erlotynib jako odpowiedni lek do stosowania u chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny w I lub II linii. Erlotynib jest również zalecany u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania chemioterapii w II linii. Niemniej jednak w przypadku leczenia erlotynibem należy zawsze uwzględnić czynniki demograficzno-kliniczne (niepalenie tytoniu) oraz molekularne (ekspresja genu EGFR lub amplifikacja tego genu). U starszych chorych (po 70. roku życia) również można rozważyć stosowanie erlotynibu, przy czym należy mieć na uwadze wyższą toksyczność leczenia w tej grupie chorych [47].

3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsialego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii

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

- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 36/2011 z dnia 9 czerwca 2011 roku w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)” [57];
- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva®, erlotynib, tab. powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach programu lekowego Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [58];
- ⊗ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powl. 250 mg, 30 tabl., we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10C-34) [54].

Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację odnośnie zmiany sposobu finansowania erlotynibu w II linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego lub rozsiańego NDRP o podtypie histologicznym innym niż płaskonabłonkowy z mutacją genu EGFR poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotynib z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (w 2011 roku). Następnie w 2012 roku Prezes AOTM potwierdził zasadność finansowania erlotynibu w ramach rozszerzenia finansowanego programu, w odrębnej grupie limitowej, nie rekomendując jednocześnie utworzenia nowego programu lekowego: „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Natomiast w stosunku do gefitynibu, prezes AOTM wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją gefitynibu we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia, aczkolwiek w związku z identycznym działaniem i zbliżonymi kosztami jak leczenie erlotynibem, zaproponował rozważenie włączenia ocenianej technologii do obecnie obowiązującego programu lekowego.

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

Tabela 8. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu II linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Prezes AOTM 2011 [57]	ERL	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przewyższającym stopniu płaskonabłonkowy przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib) poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotynib z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, że zasadne jest udostępnienie erlotynibu wybranym chorym z mutacją genu EGFR chorym na NDRP w II linii leczenia.</p> <p>Ze względu na fakt, iż koszty uzyskania efektów zdrowotnych stosowania przedmiotowej technologii medycznej są niewspółmiernie wysokie w stosunku do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści z jej stosowania oraz mając na względzie ekonomikę alokacji środków publicznych wskazane jest wprowadzenie skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania technologii w pacjentów, dla których przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści. Prezes Agencji uważa, że w obecnych warunkach stan taki zapewni stosowanie przedmiotowej technologii w ramach programu lekowego równocześnie przychylając się do stanowiska Rady Konsultacyjnej odnośnie poniesienia przez płatnika publicznego kosztów testów genetycznych wyodrębniających subpopulację pacjentów, którym przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Prezes AOTM 2012 [58]	ERL	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes rekomenduje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie (nie rekomenduje natomiast utworzenia nowego programu lekowego: „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości co do zasadności finansowania produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Prezes Agencji przychylił się do zdania przywołanego w stanowisku Rady Przejrzystości odnośnie uwzględnienia w kryteriach kwalifikacji do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ braku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; ⊗ upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG.
Prezes AOTM 2013 [54]	GEF	Negatywna (lecz dopuszcza rozważenie włączenia ocenianej technologii do programu lekowego)	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum), tabl. powł. 250mg, 30tabl. EAN 5909990717231, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C34)</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, że niezasadne jest objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego płuca w II linii leczenia.</p> <p>Gefitynib jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, w I linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR. Dostępne dane kliniczne nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności leczenia gefitynibem chorych w II linii leczenia. Zgodnie z zapisami finansowanego obecnie programu lekowego, w ramach II linii leczenia chorych z NDRP w stadium zaawansowanym z mutacją genu EGFR stosuje się erlotynib, który według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii, jest lekiem o identycznym działaniu prowadzącym do uzyskania bardzo zbliżonych wyników jak gefitynib.</p> <p>W opinii Prezesa koszty terapii erlotynibem i gefitynibem są porównywalne. Z uwagi na fakt, że populacja leczona EGFR-TKI jest ściśle zdefiniowana Prezes Agencji proponuje rozważenie włączenia ocenianej technologii do obecnie obowiązującego programu lekowego. Na korzyść takiego rozwiązania przemawia fakt, iż nie generowałoby to nowych kosztów, ponieważ dotyczyłoby to populacji już objętej programem.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu II linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR [54, 57, 58]

3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.9.5.1. Opis programu lekowego

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

Z uwagi na przedmiot niniejszego opracowania przedstawione zostaną jedynie informacje dotyczące II linii leczenia.

Lekami stosowanymi w II linii zawartymi w programie lekowym są pemetreksed, erlotynib oraz gefitynib. Do leczenia w ramach Programu Lekowego kwalifikują się dorośli chorzy z zaawansowanym stadium choroby (stoper III B lub IV) oraz z dobrym stanem sprawności (0-1 wg skali ECOG) z potwierdzoną mutacją genu EGFR, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, obejmującej co najmniej jedną linię leczenia. W przypadku stosowania GEF lub ERL konieczne jest potwierdzenie mutacji w genie EGFR. Do terapii pemetreksedem nie jest konieczne potwierdzenie tej mutacji.

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

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

3.9.5.2. Wyniki badania ankietowego

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce w 2011 roku przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹. Wyniki badania zostały zaprezentowane w

¹ D

załączniku (Rozdział 13.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku.

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

[Redacted text block]

4. Interwencja – erlotynib

Produkt leczniczy Tarceva® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 19 września 2005 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Produkt Tarceva® dostępny jest w postaci tabletek zawierających 25, 100 i 150 mg erlotynibu w postaci chlorowodorku erlotynibu [4].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) erlotynib należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L 01 XE 03 [4].

[Redacted text block]

4.1. Działanie leku

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR/receptora typu 1. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu. EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR, co prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i/lub jej śmierci [4].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

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

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

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku [4].

5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [26] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [33] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

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

Większość odnalezionych wytycznych zagranicznych, jak i polskich, w przypadku leczenia chorych na zaawansowanego lub rozsianego NDRP, z potwierdzoną mutacją EGFR, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią zaleca stosowanie leków z grupy EGFR-TKI, tj. erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu. Leki te są zarejestrowane w tak zdefiniowanej populacji. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania tych leków w populacji docelowej dla niniejszego raportu są pozytywne, z wyjątkiem jednej rekomendacji dla gefitynibu, która była negatywna ze względu na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności. Rekomendacja Prezesa AOTM była pozytywna w przypadku erlotynibu, natomiast dla gefitynibu była negatywna, choć z dopuszczoną możliwością rozważenia jego finansowania. Ostatecznie lek ten został włączony do programu lekowego *leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)* u chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią.

Obecnie afatynib nie jest w Polsce finansowany w II linii leczenia. Erlotynib finansowany jest u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą tego typu histologicznego. Gefitynib finansowany jest natomiast we wskazaniu raka gruczołowego lub

niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu.

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

Biorąc pod uwagę powyższą analizę, należy uznać, że komparatorem dla erlotynibu w populacji chorych na NDRP, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, jest finansowany obecnie w tym wskazaniu **gefitynib**.

5.1. Gefitynib

Gefitynib jest substancją czynną produktu leczniczego Iressa®. Produkt ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 24 czerwca 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AstraZeneca AB. Produkt jest dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawce 250 mg [3].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej gefitynib należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L 01 XE 02 [3].

5.1.1. Działanie leku

Gefitynib jest wybiórczym, małocząsteczkowym, niekompetycyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. Naskórkowy czynnik wzrostu i jego receptor odpowiadają za procesy wzrostu i podziału zarówno w komórkach zdrowych, jak i nowotworowych. Mutacja aktywująca EGFR w komórce nowotworowej jest istotnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, zahamowującym jej apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów [3].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Gefitynib wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z uaktywnioną mutacją EGFR-TKI [3].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Gefitynib zalecany jest u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w dawce 250 mg (1 tabletki) na dobę. Lek powinien być przyjmowany o stałej porze, z lub bez posiłku. W razie pominięcia dawki zaleca się jej jak najszybsze zażycie (jeśli czas do zastosowania następnej dawki nie jest krótszy niż 12 godzin). Poza standardową drogą podania dopuszczalne jest wypicie jak również podanie przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię zawiesiny powstałej po rozpuszczeniu tabletki w wodzie (natychmiast po sporządzeniu zawiesiny) [3].

Leczenie powinno przebiegać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków z tej grupy ATC [3].

6. Analiza systemu refundacji

Jak wspomniano wcześniej, zarówno gefitynib, jak i erlotynib są finansowane obecnie w II linii leczenia NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją EGFR w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)*. Erlotynib jest jednak obecnie finansowany wyłącznie w gruczolakoraku, natomiast gefitynib jest finansowany także w podtypach innych niż gruczolakorak. Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3.9.5.

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

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania erlotynib i gefitynibu.

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

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

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

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

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

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa erlotynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang.

European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

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

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■, ■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2, 7.4.2. i 7.6.2

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.5.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [26]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

⊕ **populacja:**

- ⊕ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii;
- ⊕ w przypadku braku opracowań w ww. populacji, do analizy włączane będą opracowania wtórne dla populacji chorych na NDRP w stadium zaawansowanym lub z przerzutami, z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, bez względu na podtyp histologiczny;

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

² przeglądy spełniające kryteria Cook [7]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; publikacje nie starsze niż opublikowane w 2010 r.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy nowozdiagnozowani (I linia leczenia);
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 322 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

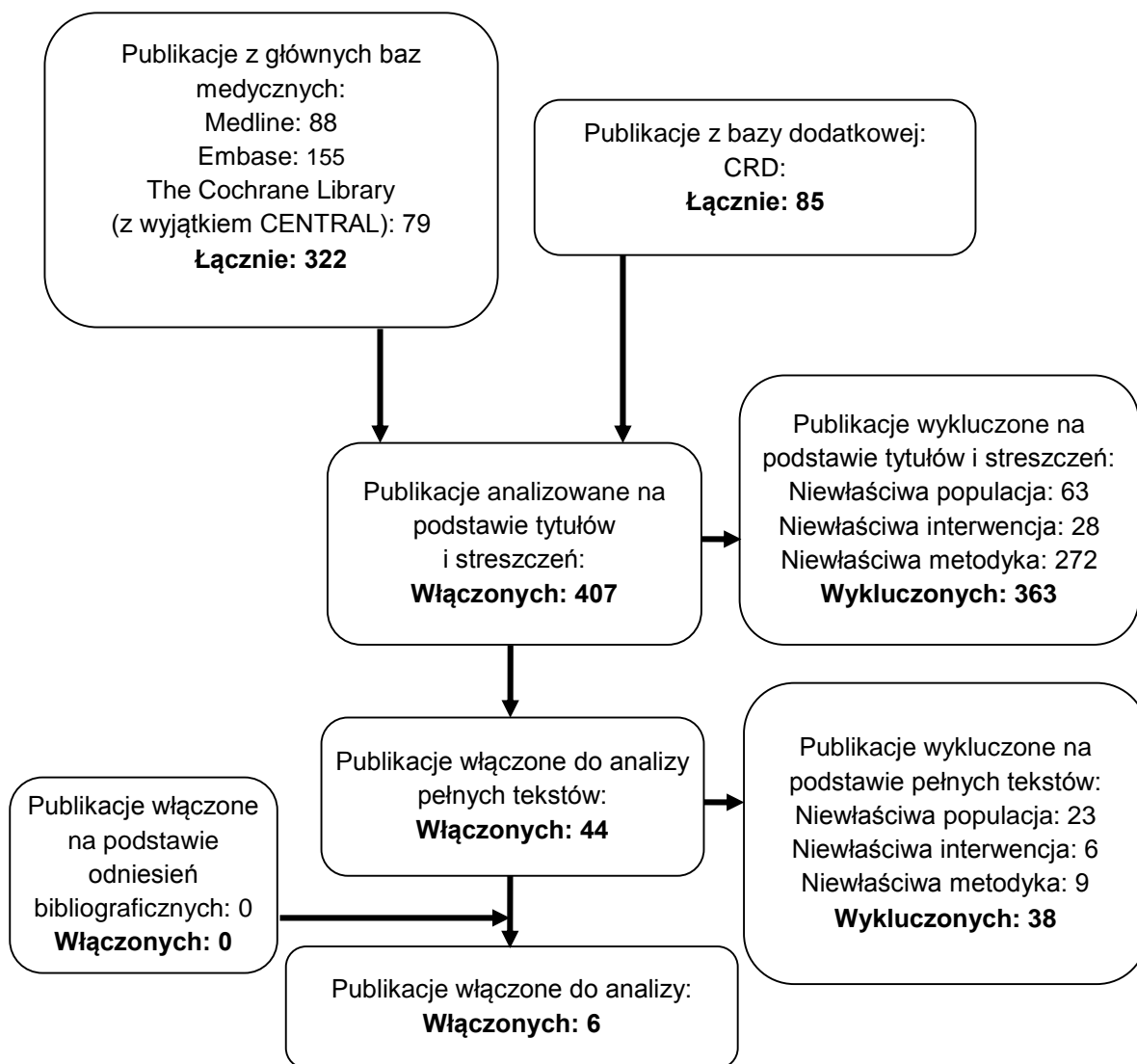
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 85 publikacji.

W wyniku wykonanego wyszukiwania odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (*Paz-Ares 2014* [65], *Zhang 2014* [67], *HTA 2013* [62], *Qi 2013* [66], *Murphy 2011* [64] oraz *HTA 2010* [63]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 7.10, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 13.7. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż wyniki zawarte w przeglądzie przedstawiono dla populacji chorych bez rozróżnienia na podtyp histologiczny raka. Uznano zatem, że należy sprawdzić, czy w badaniach pierwotnych nie podano danych dla chorych na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.9.

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



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

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne dla erlotynibu, chorzy na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii) oraz interwencji badanej (erlotynib). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących erlotynib z gefitynibem lub, w przypadku braku takich badań, badań porównujących erlotynib z jakąkolwiek inną interwencją, które to mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

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

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem

lub w przypadku ich braku, badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.5.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii³;
- ⊕ **interwencja:** erlotynib w postaci tabletek, 150 mg/dobę, przyjmowany doustnie;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊙ gefitynib w postaci tabletek, 250 mg/dobę, przyjmowany doustnie;

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

- ⊗ dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, w celu wykonania porównań pośrednich;
- ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych (włączanych do oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa);
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania, w których udział brało powyżej 10 chorych, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy nowozdiagnozowani (I linia leczenia);
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:**
 - ⊗ niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;
 - ⊗ w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator oraz dla badań jednoramiennych kryterium to nie będzie uwzględniane;
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy⁴;
- ⊗ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

⁴ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

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

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania erlotynibu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Włączano doniesienia dotyczące profilu bezpieczeństwa erlotynibu. Ze względu na charakter publikacji urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne (EMA, FDA i URPLW MiPB), dopuszczano także włączenie komunikatów mających charakter ogólny, niezależnie od wskazania. Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia doniesień były zgodne z wyżej przedstawionymi.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 852 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 92 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 27 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 8 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje pochodzące ze stron EMA, FDA i URPLW MiPB:

- ⊗ *Charakterystykę Produktu Leczniczego Tarceva®* [4], wydaną przez EMA, w której zamieszczono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku;
 - ⊗ dokument opracowany przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) w 2012 roku [69];
-

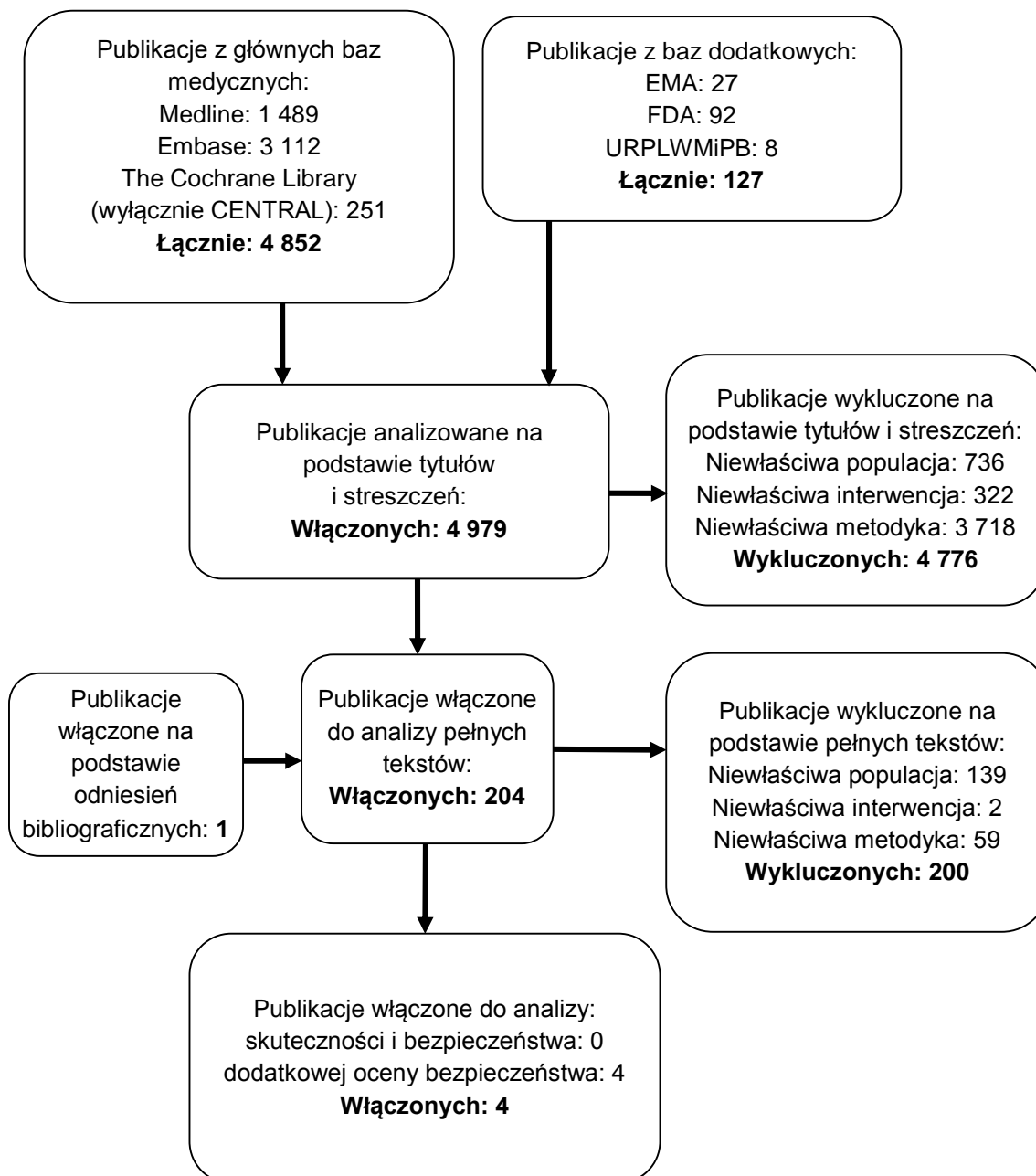
- ⊗ dokument zawierający charakterystykę produktu Tarceva®, wydany przez FDA [70], zawierający ostrzeżenia dotyczące stosowania leku;
- ⊗ dokument wydany przez URPLW MiPB 25 maja 2009 roku [73], zawierający ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa produktu Tarceva®.

Nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia, w którym przedstawiono wyniki dla zdefiniowanej w niniejszym raporcie populacji. W związku z powyższym uznano, że należy podjąć próbę odnalezienia danych dla chorych na NDRP, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego. Wnioskowanie na podstawie takich doniesień może być obarczone błędem, jednak jest to jedyna możliwość przeprowadzenia porównania skuteczności i/lub bezpieczeństwa erlotynibu i gefitynibu. Ponadto, z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że skoro erlotynib i gefitynib należą do tej samej grupy leków (EGFR-TKI), to ich skuteczność w podobnym stopniu zmienia się w zależności od podtypu histologicznego. Zatem można uznać, że względna skuteczność tych dwóch leków będzie zachowana zarówno w przypadku podtypów innych niż gruczolakorak, jak i w przypadku populacji niezależnie od podtypu histologicznego. Należy jednak mieć na uwadze, że założenie to może być obarczone błędem, a wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych nie odnaleziono żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia.

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

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



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

7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla erlotynibu, chorzy na NDRP niezależnie od podtypu histologicznego, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

W III etapie wyszukiwania zmieniono zatem w stosunku do II etapu jedynie kryteria włączenia badań w zakresie populacji na następujące:

- * chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego, z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii⁵.

Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia były takie same jak w II etapie przeglądu systematycznego.

Zakładanym wynikiem III etapu było zatem odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem lub w przypadku ich braku, badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego, a także badań obserwacyjnych z lub bez grupy kontrolnej (do oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa), w populacji chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego.

7.5.1. Badania włączone

Odnaleziono jedno badanie randomizowane (RCT, ang. *randomized controlled trial*) Kim 2012 [71], porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu i

⁵ ponieważ niniejsza analiza odpowiada wnioskowi o rozszerzenie refundacji o podtypy histologiczne inne niż gruczolakorak, bez zmiany pozostałych kryteriów programu lekowego (w tym kryterium włączenia ECOG 0-1) włączano badania, w których chorzy ze stanem sprawności ECOG równym 0 lub 1 stanowili co najmniej 80% chorych z grupy

gefitynibu u chorych z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Przedstawiono w nim wyniki niezależnie od podtypu histologicznego, lecz w podziale na chorych z i bez potwierdzonej mutacji genu EGFR. Dla chorych z tą mutacją zaprezentowano jednak jedynie odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Nie zamieszczono natomiast danych odnośnie przeżycia lub czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla tych chorych.

Oprócz wyżej opisanego badania, w III etapie wyszukiwania zidentyfikowano także badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne *Castro 2013* [68], które zostało włączone do analizy skuteczności praktycznej erlotynibu (nie zamieszczono w nim danych dotyczących profilu bezpieczeństwa).

W związku z tym, że w badaniu *Kim 2012* nie przedstawiono danych odnośnie istotnych klinicznie punktów końcowych, uznano, że zasadnym jest przeprowadzenie porównania pośredniego z gefitynibem, które pozwoliłoby na uzyskanie takich wyników. W tym celu zidentyfikowano badania randomizowane, porównujące erlotynib z jakimkolwiek komparatorem (w populacji chorych na NDRP niezależnie od podtypu histologicznego, z potwierdzoną mutacją genu EGFR), które mogą posłużyć do przeprowadzenia takiego porównania:

- ⊗ badanie *Kawaguchi 2014* [182] – erlotynib vs docetaksel;
 - ⊗ badanie *Belani 2013* [121] – erlotynib vs erlotynib+PF-351276;
 - ⊗ badanie *Karampeazis 2013* [181] – erlotynib vs pemetreksed;
 - ⊗ badanie *Ciuleanu 2012* [140] – erlotynib vs chemioterapia (docetaksel lub pemetreksed);
 - ⊗ badanie *Ramalingam 2012* [233] – erlotynib vs dacomitinib;
 - ⊗ badanie *Herbst 2011* [165] – erlotynib vs bewacyzumab;
 - ⊗ badanie *Ramalingam 2011* [234] – erlotynib vs erlotynib+R1507;
 - ⊗ badanie *Sequist 2011* [248] – erlotynib vs erlotynib+tivantinib;
 - ⊗ badanie *Lynch 2009* [205] – erlotynib vs erlotynib+bortezomib;
 - ⊗ badanie *BR.21* (publikacja *Tsao 2005*) [277] – erlotynib vs placebo.
-

7.6. IV etap przeglądu –porównanie pośrednie z gefitynibem, chorzy na NDRP niezależnie od podtypu histologicznego, z potwierdzoną mutacją genu EGFR

7.6.1. Strategia wyszukiwania

IV etap przeglądu systematycznego przeprowadzono w celu odnalezienia badań randomizowanych dla gefitynibu, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem badań odnalezionych w III etapie przeglądu systematycznego.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4.

7.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego, z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii⁶;
- ⊗ **interwencja:** gefitynib w postaci tabletek, 250 mg/dobę, przyjmowany doustnie;
- ⊗ **komparator:** interwencja stanowiąca wspólną referencję z badaniami odnalezionymi w III etapie przeglądu systematycznego, tj.: docetaksel erlotynib+PF-351276, pemetreksed, chemioterapia (docetaksel lub pemetreksed), dacomitinib, bewacyzumab, erlotynib+R1507, erlotynib+tivantinib, erlotynib+bortezomib lub placebo (wszystkie leki w dawkach zgodnych z tymi, jakie były stosowane w badaniach odnalezionych w III etapie przeglądu);
- ⊗ **punkty końcowe:** zbieżne z punktami końcowymi z badań odnalezionych w III etapie przeglądu systematycznego;
- ⊗ **metodyka:** badania randomizowane, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy nowozdiagnozowani (I linia leczenia);
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:** niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;

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

- ⊕ **punkty końcowe:** inne niż w badaniach odnalezionych w III etapie przeglądu systematycznego;
- ⊕ **metodyka:** badania inne niż randomizowane, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.6.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 903 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

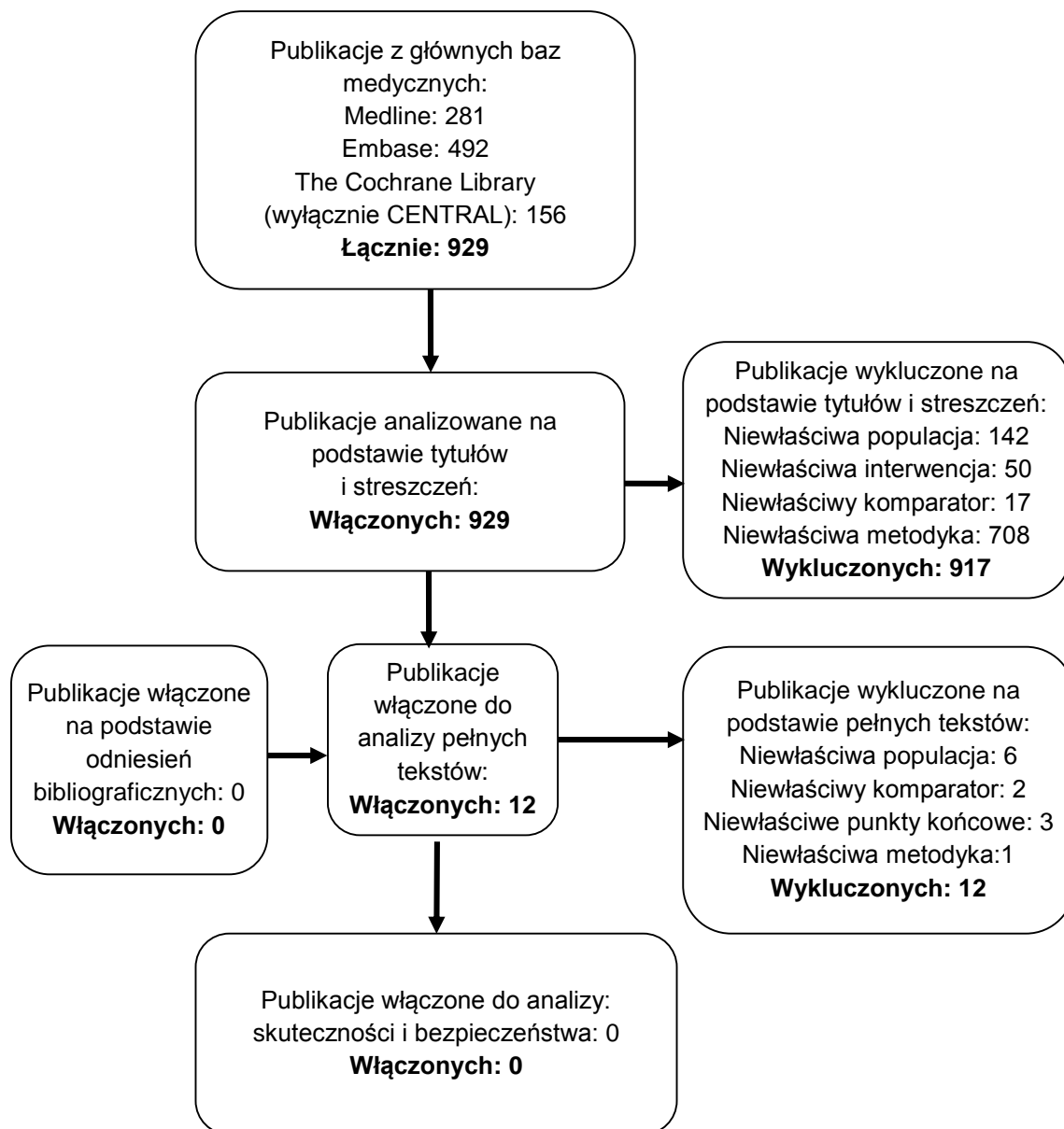
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji, która mogłaby posłużyć do wykonania porównania pośredniego.

W związku z tym podjęto decyzję o przedstawieniu wyników dla populacji chorych niezależnie od obecności mutacji. Jest to ograniczenie wiarygodności danych, jednak jednocześnie należy podkreślić, że takie podejście ma charakter konserwatywny. Znany jest bowiem fakt, że obecność mutacji genu EGFR jest czynnikiem zwiększającym skuteczność leczenia EGFR-TKI [37, 45]. Przedstawienie danych dla chorych z oraz bez mutacji genu EGFR łącznie spowoduje więc zaniżenie wyników w stosunku do tych dla chorych z mutacją genu EGFR.

Ponadto, podobnie jak opisano wcześniej dla podtypów histologicznych, zasadnym wydaje się założenie, że skuteczność erlotynibu i gefitynibu u chorych bez mutacji EGFR jest obniżona w podobnym stopniu. Inaczej mówiąc, zależność pomiędzy parametrami uzyskiwanymi dla tych dwóch leków jest taka sama, niezależnie od populacji w jakiej oba leki są zastosowane. Należy jednak mieć na uwadze, że założenie to może być obarczone błędem, a wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

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

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



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

7.7. V etap przeglądu – badania pierwotne dla erlotynibu, chorzy na NDRP niezależnie od podtypu histologicznego i niezależnie od obecności mutacji genu EGFR

W związku z przedstawionymi w rozdziale powyżej argumentami uznano, że należy powtórnie przeanalizować odnalezione w II etapie przeglądu abstrakty. Zastosowano nowe kryterium włączenia dla populacji:

- ⊗ chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego, niezależnie od obecności mutacji EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii⁷;

oraz dla metodyki (ponieważ jest to pewnego rodzaju uzupełnienie analizy, włączano jedynie badania bezpośrednio porównujące interwencję badaną i komparator, wykluczano natomiast badania jednoramienne):

- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania, w których udział brało powyżej 10 chorych, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia były takie same jak w II etapie przeglądu systematycznego.

⁷ ponieważ niniejsza analiza odpowiada wnioskowi o rozszerzenie refundacji o podtypy histologiczne inne niż gruczolakorak, bez zmiany pozostałych kryteriów programu lekowego (w tym kryterium włączenia ECOG 0-1) włączano badania, w których chorzy ze stanem sprawności ECOG równym 0 lub 1 stanowili co najmniej 80% chorych z grupy

Zakładanym wynikiem V etapu było zatem odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem lub w przypadku ich braku, badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego, a także badań obserwacyjnych i jednoramiennych (do oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa), w populacji chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego i niezależnie od obecności mutacji genu EGFR.

7.7.1. Badania włączone

Wyżej opisane kryteria spełnia badanie *Kim 2012* [71], w którym oprócz wyników dla chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR (wspomniane w rozdziale 7.4.3 odsetki uzyskanych odpowiedzi na leczenie), przedstawiono także wyniki dla chorych niezależnie od statusu mutacji. Zatem badanie to zostało powtórnie włączone na tym etapie przeglądu systematycznego.

Ponadto na tym etapie włączono także badanie obserwacyjne, retrospektywne *Shao 2013* [72], w którym porównano skuteczność erlotynibu względem gefitynibu u chorych z zaawansowanym lub rozsianym NDRP (choć włączono także niewielki odsetek chorych ze stopniem zaawansowania I-IIIa) po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii.

7.8. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [7]. W załączniku 13.10 w tabeli (Tabela 35) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [13]. W załączniku 13.10 przedstawiono wzór skali (Tabela 36).

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) (Tabela 37) [34], a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [24]. Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [9] (wzór skali w załączniku 13.10, Tabela 38).

7.9. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania erlotynibu oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak odpowiedzi na leczenie) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas wolny od progresji choroby) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)⁸ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

⁸ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne

7.10. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Paz-Ares 2014* [65], *Zhang 2014* [67], *HTA 2013* [62], *Qi 2013* [66], *Murphy 2011* [64] oraz *HTA 2010* [63]. Celem przeglądu *Paz-Ares 2014* była ocena czasu wolnego od progresji choroby u chorych leczonych inhibitorami EGFR-TKI lub chemioterapią, przeglądów *Zhang 2014* i *HTA 2013* natomiast ocena skuteczności leków z grupy EGFR-TKI u chorych na NDRP, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii. W przeglądzie *Qi 2013* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo erlotynibu względem skojarzonych terapii celowanych u chorych na NDRP w II linii. W przeglądzie *Murphy 2011* celem była zaś analiza skuteczności erlotynibu oraz gefitynibu u chorych na NDRP lub raka jajnika u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Z kolei celem przeglądu *HTA 2010* ocena wykonywania testów na obecność mutacji genu EGFR u chorych stosujących leki z grupy EGFR-TKI. We wszystkich odnalezionych przeglądach oceniano terapię u chorych bez wyróżnienia podtypów histologicznych. Jak jednak opisano w rozdziale 7.3.2., z powodu braku opracowań wtórnych dotyczących podtypu wielkokomórkowego lub raka bez ustalonego podtypu, zdecydowano o przedstawieniu opracowań, które obejmują wszystkie podtypy histologiczne.

Z wyjątkiem publikacji *Paz-Ares 2014* i *Zhang 2014*, które otrzymały 4/5 punktów w skali Cook ze względu na brak oceny krytycznej włączonych badań, wszystkie pozostałe odnalezione przeglądy systematyczne spełniają wszystkie kryteria systematyczności.

Na podstawie przedstawionych wyników stwierdzono, że erlotynib stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego NDRP u chorych z mutacją genu EGFR ocenianą poprzez uzyskanie odpowiedzi na leczenie u znacznego odsetka tych chorych oraz wykazanie istotnie statystycznej przewagi w porównaniu do placebo, analizując wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Ponadto w przeglądzie *Paz-Ares 2014* zestawiono zbiorcze wyniki PFS dla chorych leczonych erlotynibem z wynikami dla chorych leczonych gefitynibem. Uogólniona mediana wyniku PFS dla chorych leczonych w drugiej bądź dalszej linii ERL wynosiła 12,9 miesięcy, natomiast dla GEF 9,1 miesięcy.

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

7.11. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

7.11.1. Włączone badania pierwotne

Do analizy zostały włączone trzy badania. Jedno badanie eksperymentalne, (badanie *Kim 2012* [71]) i dwa badania obserwacyjne (badania *Castro 2013* [68] i *Shao 2013* [72]).

Badanie eksperymentalne *Kim 2012* jest badaniem randomizowanym, jednośrodkowym, niezaślepionym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu względem gefitynibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc po niepowodzeniu leczenia chemioterapią w I linii. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków, dlatego też nie określono podejścia do testowanej hipotezy badawczej (w przypadku niektórych punktów końcowych wykonano jednak porównanie w analizie *post-hoc*). Badanie zostało zakwalifikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad, na podstawie której otrzymało ono 3 punkty z 5 możliwych do uzyskania (brak zaślepienia).

Do analizy włączono również badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne *Castro 2013* dotyczące oceny skuteczności erlotynibu u chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Jakość danych w

badaniu określono za pomocą kwestionariusza NOS, w którym dobór próby dla badania *Castro 2013* oceniono na 3 gwiazdki, a punkty końcowe na 2 gwiazdki. Ocena w skali NICE wyniosła zaś 5/8 punktów (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak stwierdzenia że chorzy byli włączani kolejno, brak jasnej definicji punktów końcowych). Badanie to zostało zakwalifikowane do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

Ponadto do analizy włączono badanie obserwacyjne, retrospektywne, dwuramienne *Shao 2013*. Dane do tego badania uzyskano z dwóch rejestrów: Taiwan Cancer Registry oraz Taiwan's National Health Insurance (Tajwan). Analizowano w nim wyniki uzyskiwane przez chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem po niepowodzeniu dwóch linii chemioterapii. Badanie *Shao 2013* zostało ocenione w skali NOS na 4 gwiazdki za dobór próby, 1 gwiazdkę za porównywalność (grupy różniły się pod pewnymi względami, np. pod względem odsetka poszczególnych podtypów histologicznych) oraz 3 gwiazdki za punkty końcowe.

Wszystkie włączone do analizy badania były przeprowadzone z udziałem chorych w wieku od 18 lat w zaawansowanym stadium NDRP, którym podawano doustnie erlotynib w dawce 150 mg/dobę (wszystkie badania) lub gefitynib 250 mg/dobę (badania *Kim 2012* i *Shao 2013*) jako kolejną linię leczenia w wyniku progresji choroby po leczeniu chemioterapią. Uzyskano wyniki nie tylko dla populacji azjatyckiej (badanie *Kim 2012* – Korea Południowa, badanie *Shao 2013* - Tajwan) ale również kaukaskiej (badanie *Castro 2013* – Portugalia). W badaniu *Kim 2012* podano medianę okresu obserwacji 16,3 miesiąca, dodatkowo zamieszczone zostały mediany czasu leczenia dla erlotynibu (4 28-dniowe cykle leczenia) i gefitynibu (6 28-dniowych cykli leczenia). W badaniach obserwacyjnych dane medyczne chorych zbierane były w latach w 2006 – 2010 (badanie *Castro 2013*) lub 2004 – 2007 (badanie *Shao 2013*).

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 13.8).

Tabela
Metodyka badań włączonych do analizy

11.

Badania	Kim 2012	Castro 2012	Shao 2013
Metodyka	Randomizowane, niezaślepione, jednośrodkowe	Obserwacyjne, prospektywne, jednośrodkowe	Obserwacyjne, retrospektywne, na podstawie danych z dwóch rejestrów
Okres obserwacji	mediana 16,3 miesiąca <u>dotatkowo podano medianę czasu leczenia:</u> ⊗ w grupie ERL 4 28-dniowe cykle leczenia ⊗ w grupie GEF 6 28-dniowych cykli leczenia	1 stycznia 2006 – 31 grudnia 2010 roku	2004 – 2007 rok
Liczba chorych	⊗ w grupie ERL – 48 (8 chorych z mutacją genu EGFR); ⊗ w grupie GEF – 48 (9 chorych z mutacją genu EGFR)	71 (20 chorych z mutacją genu EGFR)	⊗ w grupie ERL – 329 ⊗ w grupie GEF – 655
Interwencja badana	Erlotynib	Erlotynib	Erlotynib
Interwencja kontrolna	Gefitynib	Brak	Gefitynib
Skala Jadad/ Skala NOS/ Skala NICE	Skala Jadad: 2/5	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 5/8	Skala NOS: Dobór próby**** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***
Klasyfikacja AOTMIT	IIA	IVC	IIIE
Sponsor	brak danych	brak danych	grant National Health Insurance, Department of Health, Taiwan; the Science and Technology Unit, Department of Health, Taiwan oraz National Center of Excellence for General Clinical Trial and Research at the National Taiwan University Hospital
Liczba ośrodków	1 (Korea Południowa)	1 (Portugalia)	b/d (dane medyczne chorych pochodziły w dwóch rejestrów: Taiwan Cancer Registry oraz Taiwan's National Health Insurance) (Tajwan)
Podejście do testowania hipotezy	Badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania grup	n/d	nie określono

Źródło: opracowanie własne

7.11.2. Punkty końcowe

W niniejszej analizie podjęto próbę wykonania porównania skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu na podstawie wyników dla populacji docelowej, jaką są chorzy na NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, o podtypie histologicznym wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu. Z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono danych dla populacji docelowej postanowiono przedstawić wyniki dla chorych niezależnie od podtypu histologicznego. W tym celu przedstawiono porównanie bezpośrednie erlotynibu względem gefitynibu na podstawie randomizowanego badania *Kim 2012* w populacji chorych z mutacją genu EGFR. Jedynym analizowanym punktem końcowym dla tej populacji była:

- ⊗ odpowiedź na leczenie (RR – ang. *response rate*).

Mając na uwadze, że jest to punkt końcowy nieistotny klinicznie, przeprowadzona została również analiza porównująca erlotynib z gefitynibem w co najmniej II linii leczenia u chorych bez względu na występowanie mutacji genu EGFR. Wyniki dla tej populacji przedstawiono w badaniu *Kim 2012* dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*);
- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ całkowita odpowiedź na leczenie (CR – ang. *complete response*);
 - ⊗ częściowa odpowiedź na leczenie (PR – ang. *partial response*);
 - ⊗ stabilna choroba (SD – ang. *stable disease*);
 - ⊗ progresja choroby (PD – ang. *progressive disease*);
 - ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – ang. *overall response rate*);
 - ⊗ wskaźnik kontroli choroby (DCR – ang. *disease control rate*);
- ⊗ jakość życia;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Dodatkowo dla populacji chorych niezależnie od podtypu oraz niezależnie od występowania mutacji genu EGFR odnaleziono także badanie *Shao 2013*, w którym oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego;

-
- ⊗ czas do niepowodzenia leczenia (TTF – ang. *time to treatment failure*).

Ponadto we włączonym do analizy badaniu obserwacyjnym, jednoramiennym *Castro 2013*, dla podgrupy chorych z mutacją genu EGFR leczonych erlotynibem oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego;
- ⊗ czas przeżycia po leczeniu erlotynibem;
- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ kontrola choroby;
 - ⊗ częściowa odpowiedź na leczenie;
 - ⊗ stabilna choroba;
 - ⊗ progresja choroby.

Podsumowując, we wszystkich badaniach podano wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego, natomiast czas przeżycia wolny od progresji choroby podano jedynie w randomizowanym badaniu *Kim 2012*, a czas do niepowodzenia leczenia w badaniu *Shao 2013*.

Oprócz tego w badaniach *Kim 2012* i *Castro 2013* podano odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, w badaniu *Kim 2012* ocenianą w oparciu o system RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (w badaniu *Castro 2012* nie podano jaką metodą mierzono odpowiedź). W badaniu *Castro 2013* nie podano definicji żadnego z analizowanych punktów końcowych.

Jakość życia w badaniu *Kim 2012* oceniono przy użyciu kwestionariusza QLQ-C30-version 3.0 opracowanego przez EORTC dla chorych na nowotwory. Kwestionariusz ten składa się z 30 elementów pogrupowanych w pięciu skalach funkcjonalnych, czterech skalach objawowych, skali globalnej oceny stanu zdrowia, a także w postaci pojedynczych pytań mających na celu ocenę natężenia objawów dodatkowych.

Stopnie nasilenia (ang. *severity*) zdarzeń niepożądanych ocenianych na podstawie badania *Kim 2012* zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 3.0.

Siłę interwencji określano przyjmując arbitralnie założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia,

natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT podaje się dla określonego okresu czasu.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych wraz z definicjami, interpretacją i oceną istotności klinicznej.

Tabela **12.**
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań: *Kim 2012* oraz *Castro 2013*

Punkt końcowy	Badanie			Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Kim 2012</i>	<i>Castro 2013</i>	<i>Shao 2013</i>		
Skuteczność – oceniane punkty końcowe					
Czas przeżycia całkowitego	Oceniano w czasie 16,3 miesiąca. Definiowany jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu lub do ostatniej wizyty.	Oceniano w czasie trwania badania (badanie obserwacyjne). Nie podano definicji.	Oceniano w czasie trwania badania (badanie retrospektywne). Definiowany jako czas od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku w III linii do zgonu.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze było leczenie.	OS jest uznany za punkt istotny klinicznie, jednakże powinien być on oceniany w badaniach RCT [21]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Czas do niepowodzenia leczenia	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie trwania badania (badanie retrospektywne). Definiowany jako czas od momentu przyjęcia pierwszej dawki leku w III linii do 14. dnia od zakończenia stosowania ERL lub GEF (wg Taiwan's National Health Insurance oba leki mogą być przepisywane choremu co 14 dni), rozpoczęcia kolejnej linii leczenia nowotworu lub zgonu.	Im dłuższy czas do niepowodzenia leczenia tym skuteczniejsze było leczenie.	TTF nie jest uznany jako punkt istotny klinicznie, ponieważ jego wartość może zależeć od wielu czynników niezwiązanych ze działaniem badanego leku [21].

Punkt końcowy		Badanie			Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Kim 2012	Castro 2013	Shao 2013		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby		Oceniano w czasie 16,3 miesiąca, definiowany jako czas od momentu randomizacji do progresji choroby lub zgonu.	Nie oceniano	Nie oceniano	Im później wystąpiła progresja choroby lub zgon, tym skuteczniejsze było leczenie.	Ponieważ w określeniu PFS uwzględnia się zgon chorego może on być powiązany z wynikami dla czasu przeżycia całkowitego [21], jednak nie jest to punkt końcowy istotny klinicznie. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie ogółem (RR)	Oceniano w czasie 16,3 miesiąca. Oceny dokonywano po 4 tygodniach od rozpoczęcia badania, a następnie co 8 tygodni. W badaniu oceniano: ⊗ RR; ⊗ CR; ⊗ PR; ⊗ ORR;	Oceniano w czasie trwania badania (badanie obserwacyjne). Nie podano definicji. W badaniu oceniano: ⊗ PR; ⊗ SD; ⊗ kontrolę choroby; ⊗ PD.	Nie oceniano	Odpowiedź na leczenie (całkowita, obiektywna i częściowa) oraz stabilna choroba, wskaźnik kontroli choroby oraz kontrola choroby są zdarzeniami korzystnymi (wzrost ich częstości jest proporcjonalny do skuteczności leczenia).	Istotność kliniczną odpowiedzi na leczenie należy rozpatrywać łącznie z czasem trwania odpowiedzi oraz towarzyszącym jej zmianom w objawach [21]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)					
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)					
	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)					
	Stabilna choroba (SD)					
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)						
Kontrola choroby						

Punkt końcowy		Badanie			Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Kim 2012	Castro 2013	Shao 2013		
Progresja choroby (PD)		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ SD; ⊗ DCR; ⊗ PD. 			Progresja choroby jest zdarzeniem niekorzystnym (wzrost jego częstości jest proporcjonalny do mniejszej skuteczności leczenia).	
Jakość życia		<p>Oceniana w czasie 2 lat za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30-version 3.0. składającego się z 30 elementów.</p> <p>Kwestionariusz wypełniano przed otrzymaniem pierwszej dawki leku, pierwszego dnia każdego 28-dniowego cyklu oraz po zakończeniu badania.</p>	Nie oceniano	Nie oceniano	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyższy wynik w skalach funkcjonalnych oraz dotyczących globalnej oceny stanu zdrowia świadczy o lepszej jakości życia; ⊗ wyższy wynik w skalach objawowych świadczy o gorszej jakości życia (większej liczbie objawów) [1]. 	Jakość życia jest uznana za punkt istotny klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie			Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Kim 2012	Castro 2013	Shao 2013		
Profil bezpieczeństwa	<p style="text-align: center;">Profil bezpieczeństwa</p> <p>Według Cochrane Handbook [11] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE wersja 3.0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach: 1 - łagodny; 2 - umiarkowany; 3 - ciężki; 4 - zagrażający życiu; 5 - śmiertelny.</p> <p>Związek z badanym lekiem był oceniany przez lokalnego badacza lub specjalistę ds. bezpieczeństwa także wg kryteriów CTCAE: Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p>			<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie [6].</p>
	<p>Oceniano w czasie 16,3 miesięcy. Oceny dokonywano co 28 dni.</p>	<p>Nie oceniano</p>	<p>Nie oceniano</p>		

Źródło: opracowanie własne

8. Ocena skuteczności erlotynibu

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

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

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

Przykładowo, dla punktu końcowego uzyskanie stabilnej choroby parametr OR wyniósł 1,11 (95% CI: 0,45; 2,77), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ERL jest 1,11 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można jednak stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,02 (95% CI: -0,15; 0,20), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 2% większe w grupie leczonej ERL niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei w przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia całkowitego jego wartość wyniosła 0,96 (95% CI: 0,81; 1,14) i oznacza, że podanie chorym ERL zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 4% w porównaniu z zastosowaniem GEF, jednak różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów HR, OR, RD zamieszczono w rozdziale 0.

8.1. Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego

Na podstawie randomizowanego badania *Kim 2012* możliwe było przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności erlotynibu względem gefitynibu. Chorzy z mutacją genu EGFR stanowili jednak jedynie niewielką podgrupę populacji całkowitej, a jedynym ocenianym punktem końcowym dla nich była odpowiedź na leczenie.

8.1.1. Odpowiedź na leczenie

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupą erlotynibu a grupą gefitynibu. Należy jednak zaznaczyć, że liczebność w grupach chorych z mutacją w tym badaniu była na tyle mała (8 chorych w grupie ERL oraz 9 chorych w grupie GEF), że możliwość wnioskowania na podstawie jej wyników jest ograniczona.

Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie *Kim 2012* nie zostało zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków. W związku z tym powyżej opisane wyniki porównania mają ograniczoną wiarygodność (na etapie projektowania badania nie określono minimalnej liczebności próby, która jest wymagana do wykazania istotnej statystycznie różnicy dla określonych punktów końcowych).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela
Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *Kim 2012*

13.

Badanie	Okres obserwacji, mediana	ERL		GEF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie								
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	5 (62,5)	8	6 (66,7)	9	0,83 (0,11; 6,11)	-0,04 (-0,50; 0,41)	NIE

Źródło: opracowanie własne

8.2. Ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP niezależnie od występowania mutacji EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego

8.2.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

W badaniu *Kim 2012* podczas 16,3-miesięcznego okresu obserwacji (zakres 7,4-25,9 m-ca) nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej u wszystkich chorych niezależnie od statusu występowania mutacji genu EGFR. W związku z tym niemożliwe jest określenie, czy grupy różnią się istotnie w aspekcie OS.

8.2.2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Analizując chorych niezależnie od występowania mutacji genu EGFR nie wykazano w badaniu *Kim 2012* istotnej różnicy pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby między grupami (w badaniu podano p-wartość równą 0,336). W czasie 16,3-miesięcznego okresu obserwacji dla chorych stosujących erlotynib mediana PFS wynosiła 3,1 miesiąca, natomiast dla chorych z grupy gefitynibu mediana ta wynosiła 4,9 miesiąca.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela

14.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania *Kim 2012*

Badanie	Okres obserwacji, mediana	ERL		GEF		p-wartość	IS
		Mediana (95% CI) (m-ce)	N	Mediana (95% CI) (m-ce)	N		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby							
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	3,1 (0,0; 6,4)	48	4,9 (1,3; 8,5)	48	0,336	NIE

Zródło: opracowanie własne

8.2.3. Odpowiedź na leczenie

Dla chorych analizowanych niezależnie od występowania mutacji genu EGFR nie wykazano istotnych statystycznie różnic między erlotynibem a gefitynibem w odniesieniu do całkowitej (CR), częściowej (PR) oraz obiektywnej (ORR) odpowiedzi na leczenie, jak również co do wskaźnika kontroli choroby (DCR), stabilności choroby (SD), oraz progresji choroby (PD). Dodatkowo w badaniu podano informację, że u jednego chorego z każdej z grup niemożliwe było oszacowanie odpowiedzi na leczenie.

Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie *Kim 2012* nie zostało zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków. W związku z tym powyżej opisane wyniki porównania mają ograniczoną wiarygodność (na etapie projektowania badania nie określono minimalnej liczebności próby, która jest wymagana do wykazania istotnej statystycznie różnicy dla określonych punktów końcowych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Odpowiedź na leczenie na podstawie badania Kim 2012

15.

Badanie	Okres obserwacji, mediana	ERL		GEF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Kim 2012	16,3 m-ca	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)						
		1 (2,1)	48	1 (2,1)	48	1,00 (0,06; 16,46)	0,00 (-0,06; 0,06)	NIE
		Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)						
		18 (37,5)	48	22 (45,8)	48	0,71 (0,31; 1,60)	-0,08 (-0,28; 0,11)	NIE
		Stabilna choroba (SD)						
		13 (27,1)	48	12 (25,0)	48	1,11 (0,45; 2,77)	0,02 (-0,15; 0,20)	NIE
		Progresa choroby (PD)						
		15 (31,3)	48	12 (25,0)	48	1,36 (0,56; 3,33)	0,06 (-0,12; 0,24)	NIE
		Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)						
		19 (39,6)	48	23 (47,9)	48	0,71 (0,32; 1,60)	-0,08 (-0,28; 0,11)	NIE
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)								
32 (66,7)	48	35 (72,9)	48	0,74 (0,31; 1,78)	-0,06 (-0,25; 0,12)	NIE		

Źródło: opracowanie własne

8.2.4. Jakość życia

Jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza złożonego z 30 elementów (QLQ-C30-version 3.0, ang. *Quality of Life Questionnaire*). Wyniki przedstawiono w podziale na 5 skal związanych z funkcjonowaniem, 4 skale związane z występowaniem objawów, 1 skalę dotyczącą ogólnego stanu zdrowia i jakości życia, kilka pytań dotyczących objawów choroby raportowanych przez chorego oraz pytania dotyczące kosztów leczenia.

Chorzy wypełniali kwestionariusz przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku, pierwszego dnia każdego 28-dniowego cyklu oraz po zakończeniu badania. Jakość życia oceniano w czasie 2 lat.

Wyniki w ocenianych podskalach były porównywalne między grupami przez cały okres trwania badania z wyjątkiem podskali dotyczącej neuropatii obwodowej, w której wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami (p-wartość: 0,0349) na korzyść erlotynibu (większy

dyskomfort związany z występowaniem neuropatii obwodowej raportowano w grupie chorych stosujących gefitynib).

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

Na podstawie badania obserwacyjnego, prospektywnego, jednoramiennego *Castro 2013* oceniono skuteczność praktyczną erlotynibu. Na podstawie danych z publikacji niemożliwe było oszacowanie właściwego okresu obserwacji chorych. Podano jedynie, że dane zbierano w okresie 1 stycznia 2006 – 31 grudnia 2010 roku.

8.3.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Mediana czasu przeżycia całkowitego dla chorych z mutacją genu EGFR leczonych erlotynibem wyniosła 47 miesięcy, natomiast mediana czasu przeżycia po zakończeniu leczenia erlotynibem wyniosła 14 miesięcy.

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *Castro 2013*

16.

Badanie	ERL	
	Mediana (m-ce)	N
Castro 2013	Czas przeżycia całkowitego	
	47	20
	Czas przeżycia po leczeniu erlotynibem	
	14	20

Źródło: opracowanie własne

8.3.2. Odpowiedź na leczenie

Kontrolę choroby wykazano u 65,0% chorych (u 15,0% wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, a u 50,0% chorych raportowano chorobę stabilną). U 35,0% chorych pomimo stosowania leczenia erlotynibem wystąpiła progresja choroby.

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela
Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *Castro 2013*

17.

Badanie	ERL	
	n (%)	N
<i>Castro 2013</i>	Kontrola choroby	
	13 (65,0)	20
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	
	3 (15,0)	20
	Stabilna choroba (SD)	
	10 (50,0)	20
	Progresja choroby (PD)	
7 (35,0)	20	

Źródło: opracowanie własne

8.4. Ocena skuteczności praktycznej erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP niezależnie od występowania mutacji EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego – badanie obserwacyjne

Na podstawie badania obserwacyjnego, retrospektywnego *Shao 2013* oceniono skuteczność praktyczną erlotynibu względem gefitynibu niezależnie od występowania mutacji oraz podtypu histologicznego u chorych. Na podstawie danych z publikacji niemożliwe było oszacowanie właściwego okresu obserwacji chorych. Podano jedynie, że analizie poddano dane z okresu 2004 – 2007 rok.

W odnalezionej publikacji zamieszczone zostały wyniki poddane analizie zarówno jednoczynnikowej, jak również wieloczynnikowej. W poniższych podrozdziałach przedstawiono w pierwszej kolejności wyniki uzyskane za pomocą analizy wieloczynnikowej uznając tę metodę za bardziej wiarygodną. W odniesieniu do niektórych podgrup chorych, wyniki zawarte w publikacji uzyskano wyłącznie metodą jednoczynnikową.

8.4.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

W wyniku analizy wyników zawartych w badaniu *Shao 2013*, nie wykazano istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupami ERL a GEF. Należy zaznaczyć, że w badaniu brało udział 14% chorych ze stopniem zaawansowania choroby I-III A. Jednak w badaniu przedstawiono także wynik dla chorych wyłącznie ze stopniem zaawansowania IIIB-IV, który także nie był statystycznie istotny.

Biorąc pod uwagę analizę w podgrupach istotną statycznie różnicę między grupami raportowano jedynie w przypadku chorych, u których po zakończeniu terapii lekami z grupy EGFR-TKI czas do niepowodzenia leczenia wynosił co najmniej 6 miesięcy. W podgrupie chorych, u których czas ten wynosił co najmniej 6 miesięcy od początku trwania terapii, na podstawie analizy wieloczynnikowej nie wykazano istotności statystycznej (choć wynik jest na

granicy istotności, p-wartość równa 0,05). Jednak wynik obliczony na podstawie analizy jednoczynnikowej świadczy o istotności statystycznej (p-wartość=0,040) na korzyść erlotynibu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania Shao 2013

18.

Badanie	Podgrupy		ERL		GEF		HR (95% CI)	p-wartość	IS
			Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N			
Czas przeżycia całkowitego									
Shao 2013	Ogółem		9,9 (7,7; 12,1)	329	10,2 (9,3; 11,5)	655	0,96 (0,81; 1,14)*	0,629	NIE
Czas przeżycia całkowitego – analiza w podgrupach chorych									
Shao 2013	Płeć	Mężczyźni	8,3 (5,6; 10,7)	222	8,8 (8,0; 10,3)	304	0,96 (0,78; 1,19)	0,744	NIE
		Kobiety	14,8 (9,4; 18,3)	107	11,8 (9,9; 14,0)	351	0,92 (0,69; 1,22)	0,541	NIE
	Podtyp histologiczny	Gruczolakorak	11,8 (8,8; 14,9)	202	10,3 (9,5; 11,8)	589	0,92 (0,75; 1,12)	0,403	NIE
		Płaskonabłonkowy	6,3 (4,8; 9,9)	79	7,8 (1,6; 18,7)	10	1,00 (0,71; 1,41)	0,993	NIE
	TTF	≥ 3 m-ce	19,1 (15,3; 22,5)	49	16,1 (14,9; 18,2)	61	0,78 (0,60; 1,01)	0,057	NIE
		≥ 6 m-cy	23,0 (b/d)	35	21,3 (18,3; 23,1)	43	0,71 (0,50; 1,00)	0,050**	NIE
	Przeżycie po zakończeniu terapii EGFR-TKI	TTF ≥ 3 m-ce	5,5 (4,6; 7,3)	b/d	3,9 (3,3; 4,7)	b/d	b/d	0,104***	NIE
		TTF ≥ 6 m-cy	6,5 (5,2; 12,9)	b/d	4,3 (3,3; 6,0)	b/d	b/d	0,025***	TAK
	Stopień zaawansowania IIIB/IV		b/d	81	b/d	86	0,94 (0,79; 1,12)	0,516	NIE
	Wiek	18 – 49 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	0,88 (0,56; 1,39)	0,596	NIE
		50 – 69 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	0,83 (0,65; 1,04)	0,099	NIE
		≥ 70 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	1,33 (0,97; 1,82)	0,074	NIE

*wynik uzyskany na podstawie analizy jednoczynnikowej wynosił: HR=1,05 (p-wartość: 0,526)

**wynik podany w oparciu o analizę jednoczynnikową świadczy o istotności statystycznej (p-wartość=0,040) na korzyść erlotynibu

***wyniki podano jedynie w oparciu o analizę jednoczynnikową

Źródło: opracowanie własne

8.4.2. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)

W wyniku analizy wyników zawartych w badaniu *Shao 2013*, nie wykazano istotnej różnicy między grupami w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (ogółem oraz w podziale na podgrupy) pomiędzy grupą chorych stosujących erlotynib w porównaniu do chorych stosujących gefitynib.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Czas do niepowodzenia leczenia na podstawie badania Shao 2013

19.

Badanie	Podgrupy		ERL		GEF		HR (95% CI)	p-wartość	IS
			Mediana (95% CI) (m-ce)	N	Mediana (95% CI) (m-ce)	N			
Czas do niepowodzenia leczenia									
Shao 2013	Ogółem		3,4 (3,2; 4,5)	329	5,5 (4,9; 5,8)	655	1,06 (0,92; 1,23)*	0,417	NIE
Czas do niepowodzenia leczenia – analiza w podgrupach chorych									
Shao 2013	Płeć	Mężczyźni	3,2 (2,6; 3,5)	222	3,7 (3,2; 5,3)	304	1,04 (0,86; 1,27)	0,643	NIE
		Kobiety	6,0 (3,9; 8,3)	107	6,0 (5,5; 7,3)	351	1,04 (0,82; 1,33)	0,719	NIE
	Podtyp histologiczny	Gruczolakorak	4,7 (3,2; 6,9)	202	5,5 (4,8; 6,0)	589	1,00 (0,84; 1,19)	0,975	NIE
		Płaskonabłonkowy	2,8 (2,3; 3,4)	79	2,4 (0,9; 6,6)	10	1,19 (0,85; 1,67)	0,300	NIE
	TTF	≥ 3 m-ce	9,5 (8,7; 11,6)	160	9,6 (8,7; 11,0)	399	b/d	0,490**	NIE
		≥ 6 m-cy	12,9 (11,3; 14,7)	116	12,7 (11,8; 13,8)	279	b/d	0,762**	NIE
	Stopień zaawansowania IIIB/IV		b/d	267	b/d	566	1,06 (0,90; 1,25)	0,454	NIE
	Wiek	18 – 49 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	0,92 (0,60; 1,41)	0,694	NIE
		50 – 69 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	1,00 (0,82; 1,23)	0,965	NIE
		≥ 70 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	1,28 (0,97; 1,72)	0,080	NIE
	Czas trwania terapii	≥ 3 m-ce	b/d	b/d	b/d	b/d	0,95 (0,76; 1,19)	0,656	NIE
		≥ 6 m-cy	b/d	b/d	b/d	b/d	1,00 (0,76; 1,30)	0,984	NIE

*wynik uzyskany na podstawie analizy jednoczynnikowej wynosił: HR=1,12 (p-wartość: 0,108)

**wyniki podano jedynie w oparciu o analizę jednoczynnikową

Źródło: opracowanie własne

8.5. Podsumowanie oceny skuteczności erlotynibu względem gefitynibu

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

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna w przypadku czasu przeżycia całkowitego i jakości życia oraz jako wysoka w przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do niepowodzenia leczenia oraz odpowiedzi na leczenie (są one ważnymi punktami końcowymi, które mogą być powiązane z czasem przeżycia całkowitego). Natomiast jakość tych danych uznano:

- ⊗ w przypadku badania *Kim 2012* za niską z następujących powodów:
 - ⊗ brak zaślepienia w badaniu;
 - ⊗ badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania grup;
 - ⊗ mała liczebność grup (wyniki dla chorych z mutacją genu EGFR);
 - ⊗ ograniczona reprezentatywność dla populacji docelowej (wyniki niezależnie od statusu mutacji);
- ⊗ w przypadku badania *Castro 2013* jako bardzo niską:
 - ⊗ metodyka (badanie obserwacyjne, jednoramienne);
- ⊗ w przypadku badania *Shao 2013* jako bardzo niską:
 - ⊗ metodyka (badanie obserwacyjne dwuramienne);
 - ⊗ znaczna różnica w liczebności grupy badanej i kontrolnej.

W niniejszej analizie niemożliwe było przedstawienie wyników dla populacji docelowej (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych o podtypie histologicznym wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu), w związku z czym przedstawiono wyniki dla szerszej populacji chorych z mutacją genu EGFR – niezależnie od podtypu histologicznego. Odpowiednie dane zostały odnalezione w badaniach *Kim 2012* oraz *Castro 2013*.

W badaniu *Kim 2012* możliwe było bezpośrednie porównanie erlotynibu z gefitynibem w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ogółem. Analiza wyników świadczy o braku istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W badaniu jednoramiennym *Castro 2013*, które posłużyło do oceny skuteczności praktycznej erlotynibu u chorych z mutacją genu EGFR, podano medianę czasu przeżycia całkowitego równą 47 miesięcy. Dodatkowo w analizowanym badaniu jednoramiennym stwierdzono, że większość chorych leczonych erlotynibem uzyskała kontrolę choroby, a u 35% chorych wystąpiła progresja choroby. Niemożliwe jest porównanie tych wyników z wynikami dla chorych z mutacją genu EGFR badania *Kim 2012*, ponieważ dotyczą one różnych punktów końcowych.

Ponieważ porównanie erlotynibu z gefitynibem w populacji chorych z mutacją genu EGFR możliwe było jedynie dla jednego punktu końcowego (nieistotnego klinicznie), wykonano dodatkowo porównanie w podgrupach chorych na NDRP niezależnie od występowania mutacji oraz niezależnie od podtypu histologicznego na podstawie badań *Kim 2012* oraz *Shao 2013*.

W badaniu *Kim 2012* nie wykazano różnic istotnych statystycznie w przypadku PFS oraz częstości występowania odpowiedzi na leczenie. W czasie 16,3 miesięcy trwania badania nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych z obu grup. Na podstawie analizy jakości życia jedyną istotną różnicę stwierdzono w przypadku podskali dotyczącej neuropatii obwodowej, dla której wykazano przewagę erlotynibu nad gefitynibem.

Ocenie skuteczności praktycznej erlotynibu względem gefitynibu posłużyło badanie *Shao 2013*. Wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie ERL w podgrupie chorych, u których po zakończeniu terapii lekami z grupy EGFR-TKI czas do niepowodzenia terapii wynosił co najmniej 6 miesięcy. W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego ogółem oraz w pozostałych podgrupach nie uzyskano wyników świadczących o istotnej różnicy między grupami. Pod względem czasu do niepowodzenia leczenia, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą erlotynibu i grupą gefitynibu zarówno dla wszystkich chorych ogółem jak i w analizie w podgrupach.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników skuteczności erlotynibu względem gefitynibu jedynie z badań dwuramiennych. Jeśli w przypadku wszystkich punktów końcowych z danej kategorii nie wykazano statystycznie istotnych różnic, w celu zachowania przejrzystości, w tabeli podano tylko ogólny wniosek.

Tabela

20.

Podsumowanie skuteczności dla porównania erlotynibu względem gefitynibu na podstawie badań *Kim 2012* oraz *Shao 2013*

Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		p-wartość	HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/HR/p-wartość/RD (95% CI)		
Podgrupa chorych z mutacją genu EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego							
Odpowiedź na leczenie (RR)	16,3 m-ca	n/d	n/d	n/d	OR=0,83 (0,11; 6,11) RD=-0,04 (-0,50; 0,41)	Niska	Wysoka
Podgrupa chorych niezależnie od mutacji, niezależnie od podtypu histologicznego							
Czas przeżycia całkowitego ogółem	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	HR=0,629	Bardzo niska	Krytyczna
	16,3 m-ca	Nie osiągnięto					Niska
Czas przeżycia całkowitego – wg TTF	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Czas przeżycia całkowitego – wg czasu przeżycia po terapii EGFR-TKI	b/d (badanie retrospektywne)	TTF ≥ 6 m-cy: p-wartość=0,025	n/d	n/d	TTF ≥ 3 m-ce: p-wartość=0,104	Bardzo niska	Krytyczna
Czas przeżycia całkowitego – wg płci	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		p-wartość	HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/HR/p-wartość/RD (95% CI)		
Czas przeżycia całkowitego – wg podtypu histologicznego	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Czas przeżycia całkowitego – wg stopnia zaawansowania choroby	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Czas przeżycia całkowitego – wg wieku	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Czas przeżycia całkowitego – wg czasu trwania terapii	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Krytyczna
Jakość życia (QLQ-C30- version 3.0)	16,3 m-ca	Neuropatia obwodowa: p-wartość=0,0349	n/d	n/d	Dla pozostałych podskal nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Niska	Krytyczna
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	16,3 m-ca	n/d	n/d	n/d	p-wartość=0,336	Niska	Wysoka
Czas do niepowodzenia leczenia ogółem	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	HR=1,06 (0,92; 1,23)	Bardzo niska	Wysoka

Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		p-wartość	HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/HR/p-wartość/RD (95% CI)		
Czas do niepowodzenia leczenia – wg płci	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Wysoka
Czas do niepowodzenia leczenia – wg podtypu histologicznego	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Wysoka
Czas do niepowodzenia leczenia – wg TTF	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Wysoka
Czas do niepowodzenia leczenia – wg czasu przeżycia po terapii EGFR-TKI	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Wysoka
Czas do niepowodzenia leczenia – wg stopnia zaawansowania choroby	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Wysoka
Czas do niepowodzenia leczenia – wg wieku	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Wysoka
Czas do niepowodzenia leczenia – wg czasu trwania terapii	b/d (badanie retrospektywne)	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Bardzo niska	Wysoka

Punkt końcowy	Okres obserwacji mediana	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		p-wartość	HR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/HR/p-wartość/RD (95% CI)		
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	16,3 m-ca	n/d	n/d	n/d	OR=1,00 (0,06; 16,46) RD=0,00 (-0,06; 0,06)	Niska	Wysoka
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	16,3 m-ca	n/d	n/d	n/d	OR=0,71 (0,31; 1,60) RD=-0,08 (-0,28; 0,11)	Niska	Wysoka
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	16,3 m-ca	n/d	n/d	n/d	OR=0,71 (0,32; 1,60) RD=-0,08 (-0,28; 0,11)	Niska	Wysoka
Stabilna choroba (SD)	16,3 m-ca	n/d	n/d	n/d	OR=1,11 (0,45; 2,77) RD=0,02 (-0,15; 0,20)	Niska	Wysoka
Progresja choroby (PD)	16,3 m-ca	n/d	n/d	n/d	OR=1,36 (0,56; 3,33) RD=0,06 (-0,12; 0,24)	Niska	Wysoka
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	16,3 m-ca	n/d	n/d	n/d	OR=0,74 (0,31; 1,78) RD=-0,06 (-0,25; 0,12)	Niska	Wysoka

Źródło: opracowanie własne

9. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu

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

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

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

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania wysypki w 1. stopniu nasilenia w czasie 16,3 miesiąca parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej erlotynibem stanowi 38% tej szansy w grupie leczonej gefitynibem. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ERL niż w grupie leczonej GEF. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu erlotynibem zamiast gefitynibem, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wysypki w 1. stopniu nasilenia w czasie 16,3 miesiąca.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego wysypka w 2. stopniu nasilenia w czasie około 16,3 miesiąca obserwacji wartość parametru OR wyniosła 5,50 (95% CI: 1,68; 18,02), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej erlotynibem jest 5,5 razy większa w porównaniu do grupy kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru RD wyniosła 0,25 (95% CI: 0,10; 0,40) co oznacza że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 25% większe w grupie ERL w porównaniu do grupy GEF. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 4 (95% CI: 2; 10). Oznacza to, że poddanie 4 chorych terapii erlotynibem zamiast gefitynibem, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku wysypki w 2. stopniu nasilenia w czasie 16,3 miesiąca.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT, NNH zamieszczono w rozdziale 0.

Nie odnaleziono żadnych badań, w których podane byłyby wyniki dotyczące bezpieczeństwa erlotynib u chorych z NDRP o podtypach wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS) i z potwierdzoną mutacją EGFR, przyjęto jednak założenie, że zarówno podtyp histologiczny, jak i obecność mutacji EGFR nie wpływają na profil bezpieczeństwa stosowanego leku. Przeprowadzono zatem analizę bezpieczeństwa erlotynibu w porównaniu z gefitynibem w populacji chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią, niezależnie od podtypu histologicznego i statusu EGFR.

9.1. Ocena bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu w populacji chorych na NDRP, niezależnie od występowania mutacji EGFR, niezależnie od podtypu histologicznego

Oceny bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu dokonano na podstawie wyników badania *Kim 2012* dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania niehematologicznych działań niepożądanych.

Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie *Kim 2012* nie zostało zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych leków. W związku z tym poniżej opisane wyniki porównania mają ograniczoną wiarygodność (na etapie projektowania badania nie określono minimalnej liczebności próby, która jest wymagana do wykazania istotnej statystycznie różnicy dla określonych punktów końcowych).

9.1.1. Zgony

W czasie trwania badania wystąpił zgon u 1 chorego w grupie erlotynibu oraz u 2 chorych w grupie gefitynibu. We wszystkich przypadkach chorzy zmarli z powodu zapalenia płuc. Różnica pomiędzy grupami nie jest statystycznie istotna.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Kim 2012*

21.

Badanie	Okres obserwacji, mediana	ERL		GEF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	1 (2,1)	48	2 (4,2)	48	0,49 (0,04; 5,58)	-0,02 (-0,09; 0,05)	NIE

Źródło: opracowanie własne

9.1.2. Działania niepożądane

W badaniu *Kim 2012* różnice w częstości występowania niehematologicznych działań niepożądanych pomiędzy grupą erlotynibu i grupą gefitynibu odnotowano jedynie w przypadku:

- ⊕ wysypki w 1. stopniu nasilenia (częstsze występowanie w grupie gefitynibu);
- ⊕ wysypki w 2. stopniu nasilenia (częstsze występowanie w grupie erlotynibu);
- ⊕ zmęczenia w 1. stopniu nasilenia (częstsze występowanie w grupie erlotynibu);
- ⊕ zmęczenia ogółem (wszystkich stopni łącznie) (częstsze występowanie w grupie erlotynibu).

Działaniami niepożądanymi, które wystąpiły w 3. stopniu nasilenia były wysypka i infekcje, jednak różnice w częstości ich występowania pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane podano w poniżej tabeli.

Tabela

22.

Częstość występowania niehematologicznych działań niepożądanych na podstawie badania *Kim 2012*

Badanie	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ERL		GEF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Niehematologiczne działania niepożądane											
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	Niehematologiczne działania niepożądane	3.	6 (12,5)	48	2 (4,2)	48	3,29 (0,63; 17,18)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	Infekcje	3.	1 (2,1)	48	1 (2,1)	48	1,00 (0,06; 16,46)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	Anoreksja	1.	4 (8,3)	48	7 (14,6)	48	0,53 (0,15; 1,95)	-0,06 (-0,19; 0,06)	n/d	NIE
			2.	1 (2,1)	48	0 (0,0)	48	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			ogółem	5 (10,4)	48	7 (14,6)	48	0,68 (0,20; 2,32)	-0,04 (-0,17; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	Neuropatia obwodowa	1.	3 (6,3)	48	2 (4,2)	48	1,53 (0,24; 9,61)	0,02 (-0,07; 0,11)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	48	2 (4,2)	48	0,13 (0,01; 2,15)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
			ogółem	3 (6,3)	48	4 (8,4)	48	0,73 (0,16; 3,47)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, śródpiersia i klatki piersiowej											
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	Śródmiąższowa choroba płuc	ogółem	0 (0,0)	48	0 (0,0)	48	niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>Kim 2012</i>	16,3 m-ca	Biegunka	1.	14 (29,2)	48	8 (16,7)	48	2,06 (0,77; 5,49)	0,13 (-0,04; 0,29)	n/d	NIE
			2.	3 (6,3)	48	8 (16,7)	48	0,33 (0,08; 1,34)	-0,10 (-0,23; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ERL		GEF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			ogółem	17 (35,4)	48	16 (33,3)	48	1,10 (0,47; 2,55)	0,02 (-0,17; 0,21)	n/d	NIE
		Nudności	1.	2 (4,2)	48	3 (6,3)	48	0,65 (0,10; 4,09)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
		Wymioty	1.	0 (0,0)	48	1 (2,1)	48	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
Kim 2012	16,3 m-ca	Łysienie	1.	1 (2,1)	48	3 (6,3)	48	0,32 (0,03; 3,18)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
		Suchość skóry	1.	9 (18,8)	48	8 (16,7)	48	1,15 (0,40; 3,30)	0,02 (-0,13; 0,17)	n/d	NIE
			2.	1 (2,1)	48	0 (0,0)	48	7,39 (0,15; 372,38)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			ogółem	10 (20,9)	48	8 (16,7)	48	1,32 (0,47; 3,69)	0,04 (-0,11; 0,20)	n/d	NIE
		Wysypka	1.	14 (29,2)	48	25 (52,1)	48	0,38 (0,16; 0,88)	-0,23 (-0,42; -0,04)	NNT=5 (3; 25)	TAK
			2.	16 (33,3)	48	4 (8,3)	48	5,50 (1,68; 18,02)	0,25 (0,10; 0,40)	NNH=4 (2;10)	TAK
			3.	5 (10,4)	48	1 (2,1)	48	5,47 (0,61; 48,66)	0,08 (-0,01; 0,18)	n/d	NIE
			ogółem	35 (72,9)	48	30 (62,5)	48	1,62 (0,68; 3,83)	0,10 (-0,08; 0,29)	n/d	NIE
		Wysypka wymagająca obniżenia dawki leku	ogółem	6 (12,5)	48	4 (8,3)	48	1,57 (0,41; 5,97)	0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE
		Zanokcica	1.	4 (8,3)	48	4 (8,3)	48	1,00 (0,24; 4,25)	0,00 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE
			2.	0 (0,0)	48	1 (2,1)	48	0,14 (0,003; 6,82)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
			ogółem	4 (8,3)	48	5 (10,4)	48	0,78 (0,20; 3,11)	-0,02 (-0,14; 0,10)	n/d	NIE
		Zapalenie błony śluzowej	1.	4 (8,3)	48	1 (2,1)	48	4,27 (0,46; 39,72)	0,06 (-0,03; 0,15)	n/d	NIE
			2.	1 (2,1)	48	2 (4,2)	48	0,49 (0,04; 5,58)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
			ogółem	5 (10,4)	48	3 (6,3)	48	1,74 (0,39; 7,75)	0,04 (-0,07; 0,15)	n/d	NIE

Badanie	Okres obserwacji, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ERL		GEF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
Kim 2012	16,3 m-ca	Zmęczenie	1.	5 (10,4)	48	0 (0,0)	48	8,07 (1,35; 48,38)	0,10 (0,01; 0,20)	NNH=10 (5; 100)	TAK
			2.	3 (6,3)	48	0 (0,0)	48	7,71 (0,78; 75,97)	0,06 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
			ogółem	8 (16,7)	48	0 (0,0)	48	8,66 (2,05; 36,56)	0,17 (0,06; 0,28)	NNH=6 (4; 17)	TAK

Zródło: opracowanie własne

9.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu *Kim 2012* oceniono według zaleceń GRADE [9].

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowaną w badaniu częstość występowania zgonów oraz niehematologicznych działań niepożądanych ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia.

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

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, natomiast ich jakość uznano za niską (ocena w rozdziale 8.5).

Ocena bezpieczeństwa możliwa była jedynie w populacji chorych na NDRP niezależnie od występowania mutacji genu EGFR oraz niezależnie od podtypu histologicznego (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie bezpieczeństwa erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych o podtypie histologicznym wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).

Przewagę erlotynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania wysypki w 1. stopniu nasilenia. Przewagę gefitynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) wykazano natomiast w odniesieniu do częstości występowania wysypki w 2. stopniu nasilenia oraz zmęczenia w 1. stopniu nasilenia i ogółem.

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

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo erlotynibu.

Szczegółowe zestawienie porównania bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu przedstawiono w poniższej tabeli. W celu zachowania przejrzystości, jeśli w przypadku wszystkich działań niepożądanych z danej kategorii nie wykazano statystycznie istotnych różnic, w tabeli podano tylko ogólny wniosek.

Tabela

23.

Podsumowanie bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu na podstawie badania *Kim 2012*

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zgony							
Zgony	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,49 (0,04; 5,58) RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	Niska	Krytyczna
Niehematologiczne działania niepożądane							
Niehematologiczne działania niepożądane ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,29 (0,63; 17,18) RD=0,08 (-0,03; 0,19)	Niska	Krytyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Niska	Krytyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Niska	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla erlotynibu (przewaga ERL)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla erlotynibu (przewaga GEF)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
Zaburzenia układu oddechowego, śródpiersia i klatki piersiowej	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Niska	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Niska	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka w 1. stopniu nasilenia: OR=0,38 (0,16; 0,88) RD=-0,23 (-0,42; -0,04)	NNT=5 (3; 25)	Wysypka w 2. stopniu nasilenia: OR=5,50 (1,68; 18,02) RD=0,25 (0,10; 0,40)	NNH=4 (2;10)	Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.	Niska	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	n/d	n/d	Zmęczenie w 1. stopniu nasilenia: OR=8,07 (1,35; 48,38) RD=0,10 (0,01; 0,20)	NNH=10 (5; 100)	Zmęczenie w 2. stopniu nasilenia: OR=7,71 (0,78; 75,97) RD=0,06 (-0,01; 0,14)	Niska	Krytyczna
			Zmęczenie ogółem: OR=8,66 (2,05; 36,56) RD=0,17 (0,06; 0,28)	NNH=6 (4; 17)			

Źródło: opracowanie własne

9.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

9.3.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Tarceva®* [4] zamieszczono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przedstawione poniżej. Należy podkreślić, że informacje w nich zawarte pochodzą z badań klinicznych dla wszystkich wskazań leku. W związku z tym mogą one nie być adekwatne dla populacji docelowej w niniejszej analizie.

9.3.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Ocena statusu mutacji EGFR

W ocenie statusu mutacji EGFR u chorego istotne jest zastosowanie poprawnie zwalidowanej i wiarygodnej metody, aby uniknąć fałszywie ujemnego lub fałszywie dodatniego wyniku [4].

Stosowanie u palaczy tytoniu

Osobom palącym tytoń należy doradzić, aby zaprzestały palenia, ponieważ stężenie erlotynibu w osoczu zdrowych osób palących może być znacznie mniejsze niż u osób niepalących. Prawdopodobnie stopień zmniejszenia stężenia ma znaczenie kliniczne [4].

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

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

uprzednio stosowana chemioterapia, uprzednia radioterapia, występujące uprzednio zmiany mięszkowe płuc, przerzuty do płuc lub zakażenia płuc. Większą częstość występowaniaILD (około 5%, ze wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym 1,5%) zaobserwowano wśród chorych populacji azjatyckiej. U chorych, u których nagle wystąpią nowe i (lub) narastające, niewyjaśnione objawy ze strony płuc, takie jak duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva® do czasu przeprowadzenia oceny diagnostycznej. W przypadku rozpoznaniaILD, produkt Tarceva® należy odstawić i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie [4].

Biegunka, odwodnienie, zaburzenia elektrolitów i zaburzenia czynności nerek

Biegunka (w tym bardzo rzadkie przypadki zakończone zgonem) występowała u około 50% chorych przyjmujących produkt Tarceva®. W przypadku biegunki o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, należy wdrożyć leczenie, np. loperamidem. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach klinicznych dawki zmniejszono stopniowo o 50 mg. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki, nudności, jadłowstrętu lub wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem, należy przerwać stosowanie produktu Tarceva® i wdrożyć postępowanie mające na celu przeciwdziałanie odwodnieniu. Rzadko donoszono o przypadkach hipokaliemii i niewydolności nerek (w tym z przypadkami zgonów). Niektóre z nich były spowodowane ciężkim odwodnieniem wywołanym biegunką, wymiotami i (lub) jadłowstrętem, podczas gdy inne były następstwem 5 równocześnie otrzymywanej chemioterapii. W przypadku ciężkiej lub uporczywej biegunki lub w przypadkach prowadzących do odwodnienia, szczególnie w grupach pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka (w szczególności równoczesne przyjmowanie chemioterapii i innych leków, predysponujące objawy, choroby lub inne czynniki, w tym podeszły wiek), leczenie produktem Tarceva® należy przerwać i podjąć odpowiednie działania w celu intensywnego nawodnienia chorych drogą dożylną. Ponadto, u chorych zagrożonych odwodnieniem należy monitorować czynność nerek oraz stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w tym stężenie potasu [4].

Zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby

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

badania kontrolnych funkcji wątroby. Stosowanie produktu Tarceva® należy przerwać, gdy wystąpią ciężkie zmiany czynności wątroby. Nie należy stosować produktu Tarceva® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [4].

Perforacja przewodu pokarmowego

U chorych otrzymujących produkt Tarceva® istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego, obserwowanych niezbyt często (łącznie z przypadkami zakończonymi zgonem). Zwiększone ryzyko dotyczy chorych przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenezy, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i (lub) chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także chorych z wrzodem trawiennym lub chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie. U chorych, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva® [4].

Pęcherzowe oraz złuszczone zmiany skórne

Zgłaszano występowanie pęcherzowych i złuszczonej zmian skórnych oraz zmian o charakterze pryszczycy, w tym bardzo rzadkich przypadków przypominających zespół Stevensa-Johnsona/ martwicę toksyczno-rozpływną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu. Jeśli u chorego wystąpią nasilone zmiany skórne pęcherzowe, złuszczone lub o charakterze pryszczycy, należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva®. Chorzy z pęcherzowymi oraz złuszczonej zmianami skórnymi powinni być badani pod kątem zakażenia skóry i leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi [4].

Zaburzenia w obrębie oka

Chorzy z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi sugerującymi zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub pogarszające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, nieostre widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka powinni zostać niezwłocznie skonsultowani przez okulistę. W przypadku potwierdzenia rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki, leczenie produktem Tarceva® należy przerwać lub zakończyć. W przypadku zdiagnozowania zapalenia rogówki, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego stosowania produktu Tarceva®. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania produktu Tarceva® u osób chorujących wcześniej na zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki lub ciężką postać suchości oka. Stosowanie soczewek kontaktowych jest również czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki oraz owrzodzenia. Podczas stosowania produktu Tarceva® zgłaszano występowanie bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki [4].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substancje silnie indukujące CYP3A4 mogą zmniejszać skuteczność erlotynibu, natomiast silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia toksyczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków tego typu z erlotynibem [4].

Inne rodzaje interakcji

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

Tabletki produktu Tarceva® zawierają laktozę i nie należy ich podawać u chorych z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy lub zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy [4].

Okres ciąży i laktacji

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania erlotynibu u kobiet w okresie ciąży. Potencjalne ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane. Nie wiadomo, czy erlotynib przenika do mleka matki. Z uwagi na możliwość szkodliwego wpływu na niemowlę, należy odradzać karmienie piersią podczas przyjmowania produktu Tarceva® [4].

9.3.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Występowanie zdarzeń/działań niepożądanych u chorych na NDRP leczonych produktem Tarceva® zostało przedstawione na podstawie badania RCT w leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią.

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi obserwowanymi u tych chorych były wysypka i biegunka (we wszystkich stopniach, odpowiednio 75% i 54%). W większości przypadków były to reakcje 1. lub 2. stopnia i dawały się opanować bez konieczności leczenia. Wysypka i biegunka w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły, odpowiednio, u 9% i 6% chorych.

Każda z tych reakcji była przyczyną przerwania udziału w badaniu przez 1% chorych. Zmniejszenie dawki z powodu wysypki i biegunki było konieczne odpowiednio u 6% i 1% chorych. Mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni [4].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Tarceva®. Uwzględniono jedynie działania niepożądane występujące o co najmniej 3% częściej w grupie otrzymującej erlotynib w porównaniu do grupy placebo oraz występujące u co najmniej 10% chorych z grupy.

Tabela 24.
Bardzo częste działania niepożądane zaobserwowane w badaniu klinicznym związane ze stosowaniem erlotynibu (485 chorych)

	Działanie niepożądane	Odsetek osób, u których wystąpiły działania niepożądane [%]		
		Ogółem	3. stopień nasilenia	4. stopień nasilenia
	Ogółem	99	40	22
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia (ciężkie zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii: zapalenie płuc, posocznica, zapalenie tkanki łącznej)	24	4	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja	52	8	1
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	12	<1	0
	Suche zapalenie rogówki i spojówek	12	0	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	41	17	11
	Kaszel	33	4	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	54	6	<1
	Nudności	33	3	0
	Wymioty	23	2	<1
	Zapalenie jamy ustnej	17	<1	0
	Ból brzucha	11	2	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym wysypka trądzikopodobna)	75	8	<1
	Świąd	13	<1	0
	Suchość skóry	12	0	0

	Działanie niepożądane	Odsetek osób, u których wystąpiły działania niepożądane [%]		
		Ogółem	3. stopień nasilenia	4. stopień nasilenia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	52	14	4

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tarceva®* [4]

9.3.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

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

- ⊗ zapalenia trzustki – na podstawie pojedynczych zdarzeń raportowanych przez Brytyjską Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia oraz danych zawartych w internetowej bazie raportowanych zdarzeń niepożądanych EMA (EudraVigilance);
- ⊗ zapalenia naczyń – na podstawie 35 przypadków zgłoszonych w bazie EudraVigilance;
- ⊗ objawów erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej – na podstawie 3 zdarzeń raportowanych przez Brytyjską Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia oraz danych zawartych w bazie EudraVigilance [69].

Jedynie w przypadku występowania objawów erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej komitet uznał, za zasadne zamieszczanie tej informacji w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Tarceva®* [4]. W stosunku do pozostałych wymienionych zdarzeń (zapalenie trzustki oraz zapalenie naczyń) komitet nie podjął takiej decyzji, natomiast uznał za zasadne przedstawienie ich zbiorczych zestawień w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa (PSUR, ang. *periodic safety update reports*) z danych zebranych do dnia 17 listopada 2012 roku [69].

9.3.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Tarceva®, wydanym przez FDA w 2014 roku [70], umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku:

- ⊗ śródmiąższowa choroba płuc – raportowana u 1,1% chorych. W przypadku wystąpienia ostrych, nowych lub narastających, niewyjaśnionych objawów ze strony płuc tj. duszność, kaszel lub gorączka należy wstrzymać podawanie leku. RozpoznanieILD kwalifikuje chorego do przerywania terapii lekiem Tarceva®;
- ⊗ niewydolność nerek – u chorych z ryzykiem odwodnienia należy monitorować funkcje nerek oraz poziom elektrolitów. W przypadku ciężkiej toksyczności nerek należy wstrzymać stosowanie leku;
- ⊗ hepatotoksyczność z lub bez upośledzenia czynności wątroby włączając niewydolność wątroby oraz zespół wątrobowo-nerkowy – wskazane jest monitorowanie funkcji wątroby oraz wstrzymanie lub zakończenie podawania leku Tarceva® chorym z ciężkimi lub niepokojącymi wynikami testów wątrobowych;
- ⊗ perforacje przewodu pokarmowego – zaleca się przerywanie podawania leku Tarceva®;
- ⊗ zaburzenia w obrębie oka – należy przerwać terapię lekiem Tarceva® w przypadku wystąpienia perforacji rogówki, owrzodzeń lub ciężkiego zapalenia rogówki opornego na leczenie;
- ⊗ krwotoki u chorych stosujących warfarynę – należy monitorować wskaźniki krzepliwości krwi u chorych stosujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn;
- ⊗ toksyczny wpływ na zarodek oraz płód – produkt Tarceva® może powodować uszkodzenie płodu, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć stosunek potencjalnych korzyści nad ryzykiem związanym ze stosowaniem tego leku na płód. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym [70].

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi u chorych na NDRP z mutacją genu EGFR stosujących produkt Tarceva® w II lub III linii są wysypka oraz biegunka, które w 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowano kolejno u 9% oraz 6% chorych. Zarówno wysypka jak i biegunka powodowały przerwanie terapii u 1% chorych, natomiast odpowiednio

u 6% i u 1% chorych wymagały obniżenia dawki erlotynibu. Mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 8 dni, a mediana czasu do wystąpienia biegunki 12 dni [70].

9.3.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie URPLW MiPB

W dokumencie wydanym przez URPLW MiPB 25 maja 2009 roku [73], umieszczono ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa preparatu Tarceva®:

- ⊕ u chorych otrzymujących produkt Tarceva® istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego;
- ⊕ zwiększone ryzyko dotyczy chorych przyjmujących jednocześnie inhibitory angiogenenzy, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub chemioterapię z zastosowaniem taksanów, a także chorych z wrzodem trawiennym czy chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie;
- ⊕ u chorych, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Tarceva®;
- ⊕ stosowanie produktu Tarceva® wiąże się również z ryzykiem wystąpienia pęcherzowych, pryszczących oraz złuszczących się zmian skórnych, w tym bardzo rzadkich (mniej niż 1 na 10 000 chorych) przypadków przypominających zespół Stevens-Johnsona/ martwicę toksyczno-rozplywną naskórka;
- ⊕ podczas stosowania produktu Tarceva® zgłaszano występowanie bardzo rzadkich przypadków perforacji lub owrzodzenia rogówki (mniej niż 1 na 10 000 chorych). W trakcie leczenia obserwowano również inne zaburzenia dotyczące gałki ocznej, w tym nieprawidłowy wzrost rzęs, suche zapalenie rogówki i spojówki lub zapalenie rogówki [73].

W przypadku wystąpienia powyższych objawów u chorego zaleca się przerwanie lub całkowite zaprzestanie leczenia erlotynibem [73].

9.3.5. Podsumowanie

Zgodnie z dokumentami włączonymi do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa w szczególności zwraca się uwagę, że stosowanie erlotynibu u chorych może wpływać na

wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak m.in.: perforacja przewodu pokarmowego, śródmiąższowa choroba płuc, wysypka, biegunka, pęcherzowe oraz złuszczające zmiany skórne czy zaburzenia w obrębie oka. W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania erlotynibu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

10. Ograniczenia

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

- ⊗ nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie erlotynibu z gefitynibem w populacji zdefiniowanej w niniejszym raporcie, tj. chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, o podtypie histologicznym wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS). W związku z tym przeprowadzono analizę niezależnie od podtypu histologicznego. Należy mieć jednak na uwadze, że we włączonych badaniach podtypy histologiczne inne niż gruczolakorak i rak płaskonabłonkowy stanowiły 2-4% (badanie *Kim 2012*), 8,5-14,6% (badanie *Shao 2013*), natomiast w badaniu *Castro 2013* podano jedynie informacje o odsetku chorych o podtypie innym niż gruczolakorak (30% przypadków). Ograniczenie to nie uniemożliwiło jednak przeprowadzenia wnioskowania w niniejszej analizie, co zostało opisane w rozdziale 12;
 - ⊗ w dalszej części analizy porównano wyniki dla chorych bez względu na występowanie mutacji genu EGFR (wnioskowanie opisane w rozdziale 12);
 - ⊗ w badaniach *Kim 2012* oraz *Shao 2013* uczestniczyli chorzy rasy azjatyckiej, co stwierdzono na podstawie umiejscowienia ośrodków badawczych w których przeprowadzono badania (Korea Południowa oraz Tajwan), co jest czynnikiem pozytywnie wpływającym na skuteczność erlotynibu i gefitynibu (wnioskowanie opisane w rozdziale 12)
 - ⊗ badanie *Kim 2012* jest badaniem niezaślepionym;
-

- ⊗ badanie *Kim 2012* nie zostało zaprojektowane w celu porównania między grupami (ang. *non-comparative study*) i mimo tego, że wykonano w nim analizę porównawczą *post-hoc* (ang. *exploratory analysis*), brak istotności statystycznej dla niektórych punktów końcowych może wynikać z tego faktu;
- ⊗ w badaniu *Castro 2012* oraz *Shao 2013* nie określono jednoznacznie czasu trwania okresu obserwacji chorych (są to badania obserwacyjne i podano w nich jedynie okres zbierania danych);
- ⊗ w badaniu *Shao 2013* wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebnościach grup, co może mieć wpływ na wyniki;
- ⊗ w badaniu *Shao 2013* brali udział chorzy ze stadium zaawansowania choroby I-IIIa, którzy w grupie erlotynibu stanowili 18%, natomiast w grupie gefitynibu 12%; w badaniu podano jednak również wyniki dla podgrupy chorych ze stadium IIIB-IV;
- ⊗ w badaniu *Shao 2013* oraz badaniu *Castro 2013* nie odnaleziono informacji dotyczącej stanu sprawności chorych w skali ECOG. Natomiast w badaniu *Kim 2012* chorzy ze stanem sprawności równym 2 stanowili 14,6% (obecny program lekowy w Polsce dopuszcza włączenie chorych w stanie sprawności 0-1 w skali ECOG);
- ⊗ w badaniu *Castro 2013* nie odnaleziono informacji o rodzaju stosowanej uprzednio chemioterapii, natomiast w badaniu *Kim 2012* u 6,2% chorych z grupy kontrolnej nie zastosowano wcześniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (obecny program lekowy w Polsce dopuszcza włączenie chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny);
- ⊗ w badaniu *Kim 2012* nie wykluczano chorych z leczonymi uprzednio oraz ustabilizowanymi klinicznie przerzutami do mózgu;
- ⊗ w badaniu *Shao 2013* nie odnaleziono informacji dotyczącej dawek oraz sposobu podania stosowanych interwencji, jednak uznano, że oba leki podawano zgodnie z rejestracją tych leków.

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu:

-
- ⊗ u chorych z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego, z potwierdzoną mutacją genu EGFR:
 - ⊗ w porównaniu z gefitynibem, na podstawie badania randomizowanego *Kim 2012* (rasa azjatycka);
 - ⊗ na podstawie badania jednoramiennego *Castro 2012* (rasa kaukaska);
 - ⊗ u chorych z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, niezależnie od podtypu histologicznego, niezależnie od obecności mutacji genu EGFR:
 - ⊗ w porównaniu z gefitynibem, na podstawie badania retrospektywnego *Shao 2013* (rasa azjatycka).

Ocena skuteczności

Na podstawie badania *Kim 2012* stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia (z wyjątkiem podskali dotyczącej neuropatii obwodowej, przewaga erlotynibu), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. W czasie 16,3 miesiący trwania badania nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych z obu grup.

Wyniki analizy dotyczą chorych niezależnie od podtypu histologicznego oraz, w większości przypadków, także niezależnie od statusu mutacji genu EGFR. Wyniki dla porównań z gefitynibem pochodzą z badania, w którym udział brali chorzy rasy azjatyckiej. Przyjęto jednak założenie, że wpływ tych czynników na wyniki uzyskiwane przez chorych jest najprawdopodobniej taki sam dla leczenia erlotynibem i gefitynibem (są to leki z tej samej grupy, tj. EGFR-TKI). Można zatem przypuszczać, że gdyby istniały badania dla populacji zdefiniowanej w niniejszym raporcie, dla rasy kaukaskiej, zależność pomiędzy skutecznością erlotynibu i gefitynibu byłaby w nich zbliżona do tej otrzymanej na podstawie badania *Kim 2012*, tj. nie wykazano by istotnej statystycznie różnicy. Zatem wyniki porównania erlotynibu i gefitynibu przedstawione w niniejszej analizie można traktować jako prawdopodobnie adekwatne także dla NDRP o podtypie wielkokomórkowym .

Ocena skuteczności praktycznej

W badaniu jednoramiennym *Castro 2013*, które posłużyło do oceny skuteczności praktycznej erlotynibu u chorych z mutacją genu EGFR, podano medianę czasu przeżycia całkowitego równą 47 miesięcy. Dodatkowo w analizowanym badaniu jednoramiennym stwierdzono, że większość chorych leczonych erlotynibem uzyskała kontrolę choroby, a u 35% chorych

wystąpiła progresja choroby. Niemożliwe jest porównanie tych wyników z wynikami dla chorych z mutacją genu EGFR badania *Kim 2012*, ponieważ dotyczą one różnych punktów końcowych.

Ocenie skuteczności praktycznej erlotynibu względem gefitynibu posłużyło także badanie *Shao 2013* (niezależnie od statusu mutacji genu EGFR). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (z wyjątkiem podgrupy chorych, u których po zakończeniu terapii lekami z grupy EGFR-TKI czas do niepowodzenia terapii wynosił co najmniej 6 miesięcy – na korzyść erlotynibu) oraz czasu do niepowodzenia leczenia.

Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa możliwa była jedynie w populacji chorych na NDRP niezależnie od występowania mutacji genu EGFR oraz niezależnie od podtypu histologicznego.

Przewagę erlotynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania wysypki w 1. stopniu nasilenia. Przewagę gefitynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) wykazano natomiast w odniesieniu do częstości występowania wysypki w 2. stopniu nasilenia oraz zmęczenia w 1. stopniu nasilenia i ogółem.

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

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

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

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że erlotynib jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u chorych po niepowodzeniu leczenia chemioterapią. Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że skuteczność erlotynibu u chorych z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS), z potwierdzoną mutacją genu EGFR jest porównywalna ze skutecznością gefitynibu w tej populacji. Profil bezpieczeństwa jest także akceptowalny, porównywalny z profilem bezpieczeństwa gefitynibu. Należy jednakże pamiętać o wyżej opisanych ostrzeżeniach EMA, FDA oraz URPLW MiPB, z czym wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia podczas trwania terapii.

Główne wnioski z analizy skuteczności wyciągnięto na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych lub nieistotnych, które jednak mogą być powiązane z tymi istotnymi klinicznie. Analizę bezpieczeństwa oparto zaś o istotne klinicznie punkty końcowe.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono zatem, iż zasadnym jest stosowanie erlotynibu w praktyce klinicznej u chorych z podtypami histologicznymi NDRP wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS) i rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego o te podtypy.

12. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność erlotynibu względem gefitynibu, w odniesieniu do kluczowych efektów zdrowotnych warunkujących skuteczność terapii.

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

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną (czas przeżycia całkowitego i jakość życia) lub wysoką (pozostałe). Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast na krytyczną.

Jakość danych z badań włączonych oceniono jako niską lub bardzo niską (szczegółowy opis oceny w skali GRADE przedstawiono w rozdziałach 8.5 oraz 9.2)

Wiarygodność wewnętrzna analizy została oceniona na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na wynikach z mało licznego badania randomizowanego oraz wynikach badań obserwacyjnych, z których jedno było przeprowadzone z udziałem licznej grupy chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne, jak też badania obserwacyjne, jednak badania bezpośrednio porównujące erlotynib względem gefitynibu były prowadzone z udziałem chorych rasy azjatyckiej. Należy jednak mieć na uwadze, że, jak opisano wcześniej, uwzględniając założenie o stałej względnej skuteczności erlotynibu i gefitynibu niezależnie od subpopulacji chorych, można uznać, że wyniki dla rasy azjatyckiej mają przełożenie także na rasę kaukaską.

Skuteczność praktyczna nie odbiegała znacząco od eksperymentalnej. W obu badaniach porównujących gefitynib z erlotynibem wykazano, że ich skuteczność jest porównywalna.

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

W niniejszej analizie przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu z wykorzystaniem wszelkich danych, które w jakimkolwiek stopniu umożliwiają wnioskowanie na ten temat. Z powodu braku możliwości porównania erlotynibu z gefitynibem w populacji chorych na NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu przeprowadzono tę ocenę niezależnie od podtypu histologicznego. Uznano bowiem, że jeśli podtyp histologiczny miał we włączonych badaniach wpływ na skuteczność leczenia, to względna skuteczność erlotynibu i gefitynibu z dużym prawdopodobieństwem będzie taka sama jak w przypadku gruczolakoraka czy też analizowania wszystkich podtypów łącznie (można założyć, że skoro erlotynib i gefitynib należą do tej samej grupy leków (EGFR-TKI), to ich skuteczność w podobnym stopniu zmienia się w zależności od podtypu histologicznego).

Podobne wnioskowanie można przeprowadzić dla wpływu rasy na wyniki (z wyżej opisanych powodów można uznać, że wyniki dla rasy azjatyckiej mają przełożenie także na rasę kaukaską) oraz obecności mutacji genu EGFR. Takie podejście może być obarczone błędem, jednak była to jedyna możliwość przeprowadzenia wnioskowania dla populacji docelowej i odbyło się ono zgodnie z zasadą „najlepszych dostępnych dowodów” (ang. *best available evidence*).

13. Załączniki

13.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text block]

E [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.

[REDACTED]

[REDACTED]

3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. [REDACTED]

[REDACTED]

7. [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. [Redacted text block]

9. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

E [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

7. [REDACTED]

8. [REDACTED]

9. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

E [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. [REDACTED]

[REDACTED]

8. [REDACTED]

9. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

13.2. Program Lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)

Tabela

25.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Druga linia leczenia</p> <p>1.1.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie gruczolakoraka z przewagą wymienionego typu histologicznego; zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniowania; potwierdzona mutacja genu EGFR w komórkach raka; zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1,1; Wiek powyżej 18 lat; Nieobecność istotnych klinicznie chorób współistniejących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia; progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70 lat – wcześniejsza monoterapia) 	<p>1. Erlotynib</p> <ol style="list-style-type: none"> Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg (1 tabletkę) i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 120 minut po posiłku. Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 30 tabletek. Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg. <p>W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 (cytochrom P450 3A4) lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki (zgodnie z zapisami <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego</i>).</p> <p>2. Gefitynib</p> <ol style="list-style-type: none"> Zalecana dawka dobową gefitynibu wynosi 250 mg (1 tabletkę) i powinna być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie o tej samej porze dnia. Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 30 tabletek. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.2 Erlotynib w drugiej linii leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR; morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym; badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. <p>1.2 Gefitynib w II linii leczenia</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>11) okres od zakończenia wcześniejszej chemioterapii co najmniej 3-4 tygodnie</p> <p>12) nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłusienia</p> <p>13) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu</p> <p>14) sprawność w stopniu 0,1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG</p> <p>15) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>16) prawidłowa czynność nerek:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, klirens kreatyniny większy lub równy 45ml/min: <p>17) prawidłowa czynność wątroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; <p>18) Brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>19) wykluczone zastosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.1.2. Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:</p>		<ol style="list-style-type: none"> histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu EGFR morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym; badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. <p>2. Monitorowanie skuteczności leczenia:</p> <p>2.1. Erlotynib w pierwszej linii leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubiny).
---	--	---

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu; 2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu; 3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); 4) istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1; 5) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów WHO lub ECOG; 8) wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia); 9) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 10) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy); 11) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, 		<p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>3.1 Erlotynib w II linii leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubiny). <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p> <p>3.2 Gefitynib w II linii leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (USG, MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) badanie czynności wątroby (badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina)). <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
---	--	---

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</p> <p>12) wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>13) wykluczenie uprzedniego stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR</p> <p>14) wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>15) potwierdzenie progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia)</p> <p>16) stosowania wcześniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70 lat – wcześniejsza monoterapia) – wymagany okres od zakończenia chemioterapii przynajmniej 4 tygodnie</p> <p>17) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>18) wykluczenie obecności istotnych klinicznie niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia</p> <p>19) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>2.1 Gefitynib, erlotynib</p> <p>2.1.1 Stosowanie gefitynibu i erlotynibu w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.1.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p>		<p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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

2) w czasie leczenia – co 2 cykle leczenia – ważność badania – 14 dni;

2.1.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:

1) zmiany pierwotnej:

a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub

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

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

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

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

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

3. Kryteria wyłączenia z programu:

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

a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

- 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 3) wystąpienie klinicznej istotności toksyczności leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (*Common Toxicity Criteria*);
- 4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC. Wznowienie leczenia uwarunkowane jest ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszaniem stopnia nasilenia do CTC stopień lub II
- 5) nadwrażliwość na lek lub na substancje pomocniczą;
- 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynibu lub gefitynibu) według kryteriów WHO lub ECOG;
- 7) przerwa w przyjmowaniu erlotynibu lub gefitynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia.
- 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

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

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

Tabela 26.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdział 7.4
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdziały 7.3, 7.10 i 13.7
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały 8 i 9

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdziały 7.4.3, 7.5.1, 7.6.3 i 7.7.1
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 7.3.1, 7.4.1, 7.6.1, 13.4 i 0
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7 i 13.9
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 7.11 i 13.8
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdziały 7.11 i 13.8
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 7.11 i 13.8
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdziały 7.11 i 13.8
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 7.11 i 13.8
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdziały 7.11.2 i 13.8
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdziały 13.8
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdziały 7.11 i 13.8
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 8 i 9

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział 9.3

Źródło: opracowanie własne

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela

27.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "spindle-cell"	493162	12524	289184
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	1057873	53716	985804
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	3155222	105504	2787980
#4	#1 AND #2 AND #3	94597	5898	82437
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	40575	3093	35938
#6	#4 OR #5	95060	6141	86237
#7	advanced OR "stage IIIB" OR "stage III B" OR "stage IV" OR "III stage" OR "stage III" OR "IV stage" OR "stage IIIB/IV" OR metastatic OR metasta* OR metastasis OR progressed OR relapsed OR chemoresist* OR resist* OR local* OR dissemination OR disseminated OR disseminat* OR recurrent OR recur*	3315395	194999	3120115
#8	treated OR pretreated OR "second-line" OR "third-line" OR "second line" OR "third line" OR previous*	2521331	200247	3125233
#9	#7 OR #8	5218533	329827	5561182

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#10	#6 AND #9	60259	5031	58738
#11	erlotinib OR "cp 358774" OR cp358774 OR "cp-358774" OR "cp 358,774" OR "CP-358,774" OR "nsc 718781" OR nsc718781 OR "nsc-718781" OR "osi 774" OR "osi774" OR "osi-774" OR "r 1415" OR r1415 OR "r-1415" OR tarceva	4310	484	9867^
#12	#10 AND #11	1978	79@	3913
#13	"systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*	362403	n/d	401913^^
#14	#12 AND #13	88	n/d	155

@publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library innych niż baza CENTRAL

^ zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^^ zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 29.01.2015 r.

Tabela **28.**
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II, III i V etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "spindle-cell"	493162	12524	289184
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	1057873	53716	985804
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	3155222	105504	2787980
#4	#1 AND #2 AND #3	94597	5898	82437
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	40575	3093	35938
#6	#4 OR #5	95060	6141	86237
#7	advanced OR "stage IIIB" OR "stage III B" OR "stage IV" OR "III stage" OR "stage III" OR "IV stage" OR "stage IIIB/IV" OR metastatic OR metasta* OR metastasis OR progressed OR relapsed OR chemoresist* OR resist* OR local* OR dissemination OR disseminated OR disseminat* OR recurrent OR recur*	3315395	194999	3120115

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#8	treated OR pretreated OR "second-line" OR "third-line" OR "second line" OR "third line" OR previous*	2521331	200247	3125233
#9	#7 OR #8	5218533	329827	5561182
#10	#6 AND #9	60259	5031	58738
#11	erlotinib OR "cp 358774" OR cp358774 OR "cp-358774" OR "cp 358,774" OR "CP-358,774" OR "nsc 718781" OR nsc718781 OR "nsc-718781" OR "osi 774" OR "osi774" OR "osi-774" OR "r 1415" OR r1415 OR "r-1415" OR tarceva	4310	484	9867^
#12	#10 AND #11	1978	251 [@]	3913
#13	study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*	10825542	n/d	10443546^^
#14	#12 AND #13	1489	n/d	3112

@publikacje odnalezione w bazie CENTRAL

^ zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^^ zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 29.01.2015 r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR macrocellular OR squamous OR "giant-cell" OR "spindle cell" OR "spindle-cell"	493162	12524	289184
#2	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	1057873	53716	985804
#3	cancer* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*	3155222	105504	2787980
#4	#1 AND #2 AND #3	94597	5898	82437
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	40575	3093	35938
#6	#4 OR #5	95060	6141	86237
#7	advanced OR "stage IIIB" OR "stage III B" OR "stage IV" OR "III stage" OR "stage III" OR "IV stage" OR "stage IIIB/IV" OR metastatic OR metasta* OR	3315395	194999	3120115

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
	metastasis OR progressed OR relapsed OR chemoresist* OR resist* OR local* OR dissemination OR disseminated OR disseminat* OR recurrent OR recur*			
#8	treated OR pretreated OR "second-line" OR "third-line" OR "second line" OR "third line" OR previous*	2521331	200247	3125233
#9	#7 OR #8	5218533	329827	5561182
#10	#6 AND #9	60259	5031	58738
#11	gefitinib OR iressa OR "zd 1839" OR zd1839 OR "zd-1839"	4819	337	10285^
#12	#10 AND #11	2297	156@	3654
#13	random* OR randomised OR randomized OR RCT	944682	n/d	944884^^
#14	#12 AND #13	81	n/d	492

@publikacje odnalezione w bazie CENTRAL

^ zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^^ zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 29.01.2015 r..

13.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela **30.**
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Tarceva or erlotinib	85
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Tarceva	13
	erlotinib	14
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Tarceva OR erlotinib	92
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Tarceva AND Iressa	62
	erlotinib AND gefitinib	62
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Tarceva	4
	erlotynib	4

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

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 29.01.2015 r.

13.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela

31.

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

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Paz-Ares 2014 [65]</i>	4/5	Baza Medline, BIOSIS Previews, Embase (data przeszukiwania: 14 listopada 2011r.) oraz abstrakty konferencyjne: ASCO, WCLC, ECCO-ESMO (2009-2011)	Ocena PFS u chorych na NDRP z mutacją genu EGFR leczonych inhibitorami EGFR-TKI lub chemioterapią (aktualizacja przeglądu <i>Paz-Ares 2010 [92]</i>)	7 badań dotyczących stosowania erlotynibu w II linii, u chorych na NDRP z mutacją genu EGFR, w tym : 2 badania RCT: <i>Lynch 2009</i> porównujące ERL vs. ERL + bortezomib oraz <i>Ciuleanu 2012</i> porównujące ERL vs. chemioterapia	Uogólniona mediana PFS, na podstawie wszystkich dostępnych badań dla II linii leczenia wynosiła 12,9 m-ca dla erlotynibu i 9,1 m-ca dla gefitynibu. Mediany te nie różniły się od tych uzyskiwanych u chorych nowozdiagnozowanych. Dla obu leków mediana PFS była większa niż dla chemioterapii.
<i>Zhang 2014 [67]</i>	4/5	Baza Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Embase (styczeń 2000 do kwiecień 2014)	Porównanie skuteczności inhibitorów EGFR-TKI z chemioterapią opartą na nowym leku 3. generacji w II linii leczenia zaawansowanego NDRP	9 badań RCT (17 publikacji) dotyczących stosowania EGFR-TKI w II linii u dorosłych chorych na NDRP z mutacją genu EGFR, w tym: 3 badania RCT: <i>Kawaguchi 2014</i> , <i>Karampeazis 2013</i> i <i>Ciuleanu 2012</i> , porównujące ERL vs CHEM w II linii	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ERL a chemioterapią w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego. W przypadku gefitynibu, istotną statystycznie różnicę w stosunku do chemioterapii odnotowano w aspekcie PFS, lecz nie w aspekcie OS. Profil bezpieczeństwa erlotynibu i gefitynibu jest natomiast znacznie korzystniejszy w porównaniu do chemioterapii.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
HTA 2013 [62]	5/5	Baza Embase (Ovid: 1974 – kwiecień 2013), Medline (Ovid: 1946 – 26 kwietnia 2013), The Cochrane Library (do 28 kwietnia 2013), PubMed (styczeń 2010 – 28 kwietnia 2013)	Ocena skuteczności i opłacalności inhibitorów EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib) u chorych na NDRP u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii.	12 badań (25 publikacji) RCT dotyczących porównania EGFR-TKI względem siebie, chemioterapii lub BSC w co najmniej II linii u chorych na NDRP, w tym: 2 badania RCT: <i>Kim 2012</i> porównujące ERL vs. GEF oraz badanie <i>BR.21</i> porównujące ERL vs. PLC w podziale na obecność mutacji genu EGFR.	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ERL a GEF w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie oraz między ERL a PLC w odniesieniu do przeżycia całkowitego u chorych z mutacją genu EGFR we wszystkich analizowanych podtypach histologicznych łącznie. Jednakże wykazano istotną statystycznie przewagę erlotynibu względem placebo w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie w analizowanej populacji (brak danych dla chorych z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).
Qi 2013 [66]	5/5	Baza PubMed (do maja 2012), Embase (1980 – maj 2012), the Cochrane Register of Controlled Trials, abstrakty konferencyjne (ostatnie 10 lat) oraz clinicaltrials.gov	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa erlotynibu względem skojarzonych terapii celowanych u chorych z zaawansowanym NDRP w II linii.	8 badań dotyczących stosowania erlotynibu u chorych na NDRP w II linii, w tym: 2 badania RCT: <i>Lynch 2009</i> porównujące ERL vs. ERL + bortezumib oraz <i>Herbst 2011</i> porównujące ERL vs. ERL + bewacyzumab w podziale na obecność mutacji genu EGFR	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ERL a ERL skojarzonym z bortezumibem w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia ogółem oraz między ERL a ERL skojarzonym z bewacyzumabem w odniesieniu do czasu przeżycia ogółem u chorych z mutacją genu EGFR we wszystkich analizowanych podtypach histologicznych (brak danych dla chorych z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).
Murphy 2011 [64]	5/5	Bazy Medline oraz Embase (luty 2011)	Ocena skuteczności erlotynibu oraz gefitynibu u chorych na NDRP lub raka jajnika, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	30 badań dotyczących stosowania erlotynibu lub gefitynibu u chorych na NDRP lub raka jajnika, w tym: 2 badania prospektywne, jednoramienne: <i>Felip 2008</i> oraz <i>Kubota 2008</i> uwzględniające odpowiednio 5 oraz 7 chorych z mutacją genu EGFR leczonych ERL	W badaniu <i>Felip 2008</i> oraz w badaniu <i>Kubota 2008</i> raportowano odpowiedź na leczenie odpowiednio u 40% oraz u 42% chorych z mutacją genu EGFR stosujących erlotynib we wszystkich analizowanych podtypach histologicznych (brak danych dla chorych z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
HTA 2010 [63]	5/5	Baza Medline (Ovid), Medline In-Process, Embase (Ovid), Wiley Cochrane, CINAHL, CRD/IAHTA (1 stycznia 2004 – 28 lutego 2010)	Analiza wykonywania testów na obecność mutacji genu EGFR w ocenie odpowiedzi na inhibitory EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib) u chorych z zaawansowanym NDRP.	11 badań dotyczących stosowania EGFR-TKI w I lub II linii u chorych na NDRP, w tym: 1 badanie RCT: BR.21 porównujące ERL vs. PLC w podziale na obecność mutacji genu EGFR oraz 1 badanie prospektywne, jednoramienne: <i>Felip 2008</i> uwzględniające 5 chorych z mutacją genu EGFR leczonych ERL	Erlotynib istotnie statystycznie zwiększał obiektywną odpowiedź na leczenie w porównaniu z placebo (27% vs. 7%) u chorych z mutacją genu EGFR we wszystkich analizowanych podtypach histologicznych. W badaniu <i>Felip 2008</i> raportowano odpowiedź na leczenie u 40% chorych z mutacją. Dodatkowo oszacowano dla nich PFS oraz OS, które w obu przypadkach wynosiły 6,8 miesięcy (brak danych dla chorych z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).

Źródło: opracowanie własne

13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Kim 2012 [71]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, jednoośrodkowe, w grupach równoległych (badanie nie miało na celu wykonania porównania między grupami)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja przeprowadzona przez niezależną zewnętrzną jednostkę, nie zaangażowaną w przebieg badania klinicznego, ze stratyfikacją w stosunku 1:1 przeprowadzoną ze względu na mutację genu EGFR lub występowanie dwóch z trzech czynników związanych z wyższym prawdopodobieństwem jej wystąpienia (płeć kobieta, podtyp histologiczny nowotworu – gruczolakorak oraz nie palenie tytoniu w przeszłości);</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, dla wszystkich zrandomizowanych chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: brak;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Korea Południowa);</p> <p>Okres obserwacji: Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,3 (95%CI: 7,4; 25,9); Mediana czasu leczenia wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 4 28-dniowe cykle leczenia (95%CI: 0,5; 20) w grupie badanej; ⊗ 6 28-dniowych cykli leczenia (95%CI: 0,5; 24) w grupie kontrolnej; <p>Analiza statystyczna: badanie nie miało na celu porównania grup, jednak w przypadku niektórych punktów końcowych wykonano porównanie oraz podano wartości względne i p-wartości;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania grup.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek \geq 18 lat; ⊗ potwierdzony histologicznie NDRP w stopniu IIIB lub IV nawrotowy lub z przerzutami; ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia chemioterapią w I linii; ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0-2; ⊗ prognozowane przeżycie chorego \geq 12 miesięcy; ⊗ mutacja genu EGFR lub występowanie dwóch z trzech czynników związanych z wyższym prawdopodobieństwem jej wystąpienia; ⊗ zachowane odpowiednie funkcje narządów; ⊗ co najmniej jedna zmiana mierzona wg kryteriów RECIST; ⊗ przerzuty do mózgu jeśli ich leczenie odbyło się 4 tygodnie przed włączeniem do badania oraz stabilna klinicznie postać choroby bez terapii lekami sterydowymi w ciągu ostatniego tygodnia. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba żołądkowo-jelitowa mogąca zaburzać wchłanianie leku po podaniu doustnym; ⊗ inne ciężkie stany chorobowe, które mogą zaburzać przyjmowanie badanej interwencji; ⊗ wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI lub radioterapia w ciągu ostatnich 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.

Kim 2012 [71]			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (ERL)	Grupa kontrolna (GEF)
Liczba chorych		48	48
Wiek, mediana (zakres) [lata]		56 (32; 81)	60 (37; 83)
Mężczyźni, n (%)		7 (14,6)	7 (14,6)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	1	41 (85,4)	41 (85,4)
	2	14 (14,6)	14 (14,6)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIB	5 (10,4)	7 (14,6)
	IV	34 (70,8)	35 (72,9)
	Nawrót choroby	7 (14,6)	6(12,5)
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Gruczolakorak	43 (89,6)	44 (91,7)
	Rak płaskonabłonkowy	3 (6,3)	3 (6,3)
	Inny	2 (4,1)	1 (2,1)
Wcześniejsze zabiegi chirurgiczne, n (%)	Lobektomia	9 (18,7)	5 (10,4)
	Bilobektomia	0 (0,0)	1 (2,1)
	Brak	39 (81,3)	42(87,5)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Chemioradioterapia neoadjuwantowa równoczesowa	1 (2,1)	1 (2,1)
	Chemioradioterapia adjuwantowa równoczesowa	1 (2,1)	2 (4,2)
	Chemioterapia adjuwantowa	3 (6,3)	2 (4,2)
	Radykalna chemioradioterapia równoczesowa	1 (2,1)	2 (4,2)
	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	48 (100,0)	45 (93,8)
Palenie tytoniu, n (%)	Obecnie lub w przeszłości	2 (4,2)	4 (8,3)
	Nigdy	46 (95,8)	44 (91,7)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: Erlotynib w dawce 150 mg/dobę podawany doustnie w 28-dniowych cyklach do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu			
Interwencja kontrolna: Gefitynib w dawce 250 mg/dobę podawany doustnie w 28-dniowych cyklach do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: Wyniki dla chorych z mutacją genu EGFR: ⊗ wskaźnik odpowiedzi na leczenia (RR).			

Kim 2012 [71]

Wyniki dla wszystkich chorych łącznie:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego (OS);
- ⊕ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- ⊕ odpowiedź na leczenie (RR):
 - ⊕ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
 - ⊕ wskaźnik kontroli choroby (DCR);
 - ⊕ całkowita odpowiedź na leczenie (CR);
 - ⊕ częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
 - ⊕ stabilna choroba (SD);
 - ⊕ progresja choroby (PD);
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Źródło: opracowanie własne

Castro 2013 [68]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: chorzy włączani do badania pomiędzy 2006 a 2010 rokiem na podstawie statusu palenia tytoniu (nigdy niepalący, palący w przeszłości, obecnie palący);</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: **;</p> <p>Skala NICE: 5/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Gaia-Espinho Hospital Center Pulmonology Department, Portugalia);</p> <p>Okres obserwacji: 1 stycznia 2006 – 31 grudnia 2010 roku;</p> <p>Analiza statystyczna: w badaniu nie podano poziomu istotności statystycznej wyników.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia chorych pomiędzy 2006 a 2009 rokiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rak płuca o podtypie histologicznym zdiagnozowanym jako gruczolakorak; ⊗ niepalenie tytoniu obecnie lub palenie w przeszłości (zaprzestanie palenia co najmniej 12 miesięcy przed zakwalifikowaniem do badania); <p>Kryteria włączenia chorych w 2010 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie NDRP; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie sprecyzowano. 		
Dane demograficzne*		
Parametr	Grupa badana (ERL)	
Liczba chorych	20	
Wiek, średnia (SD) [lata]	68 (59,54; 76,46)**	
Mężczyźni, n (%)	11 (55,0)	
Podtyp histologiczny nowotworu, n (%)	Gruczolakorak	14 (70,0)
	Inny niż gruczolakorak	6 (30,0)
Palenie tytoniu, n (%)	Tak (obecnie)	3 (15,0)
	Tak (w przeszłości)	7 (35,0)
	Nie (nigdy)	12 (60,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Erlotinib p.o. w dawce 150 mg/dobę do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanej toksyczności lub zgonu chorego.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p>		

Castro 2013 [68]

Wyniki dla chorych z mutacją genu EGFR leczonych erlotynibem:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego (OS);
- ⊕ odpowiedź na leczenie:
 - ⊕ częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
 - ⊕ stabilna choroba (SD);
 - ⊕ kontrola choroby;
 - ⊕ progresja choroby (PD).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Wyniki dla chorych bez mutacji genu EGFR

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ odpowiedź na leczenie.

*dane demograficzne przedstawione jedynie dla podgrupy chorych z mutacją genu EGFR leczonych erlotynibem

**wiek podano dla wszystkich chorych leczonych erlotynibem, niezależnie od występowania mutacji

Źródło: opracowanie własne

Shao 2013 [72]			
METODYKA			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, dwuramienne; Przydział chorych do grup: chorzy włączani do grup zgodnie z leczeniem jakie otrzymywali (badanie retrospektywne) Skala NOS: Dobór próby: ****; Porównywalność: *; Punkt końcowy: ***; Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne); Klasyfikacja AOTMI: III E; Sponsor: grant National Health Insurance, Department of Health, Taiwan; the Science and Technology Unit, Department of Health, Taiwan oraz National Center of Excellence for General Clinical Trial and Research at the National Taiwan University Hospital; Liczba ośrodków: b/d (dane medyczne chorych pochodziły z dwóch rejestrów: Taiwan Cancer Registry oraz Taiwan's National Health Insurance) (Tajwan); Okres obserwacji: 2004 – 2007 rok (badanie retrospektywne); Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: autorzy nie określili podejścia do testowanej hipotezy</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥ 18 lat; ⊗ potwierdzony patologicznie NDRP jako jedyny i główny nowotwór; ⊗ chorzy otrzymujący wcześniej chemioterapię (cisplatyna / karboplatyna + gemcytabina / winorelbina / docetaksel / paklitaksel w I linii oraz docetaksel / pemetreksed / gemcytabina / winorelbina / paklitaksel w II linii); ⊗ brak epizodu przerwania leczenia jednym lekiem na dłużej niż 2 miesiące. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy otrzymujący w II linii leczenia erlotynib lub gefitynib. 			
Dane demograficzne			
Parametr	ERL	GEF	
Liczba chorych	329	655	
Średnia wieku (zakres) [lata]	63,2 (27-85)	60,6 (28-87)	
Liczba mężczyzn, n (%)	222 (67,5)	304 (46,4)	
Podtyp histologiczny nowotworu, n(%)	Gruzołakorak	202 (61,4)	589 (89,9)
	Rak płaskonabłonkowy	79 (24,0)	10 (1,5)
	Inny	48 (14,6)	56 (8,5)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	I-III A	60 (18,2)	77 (11,8)
	III B-IV	267 (81,2)	566 (86,4)
Wcześniejsze leczenie – I linia (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną), n (%)	Docetaksel	57 (17,3)	72 (11,0)
	Gemcytabina	202 (61,4)	416 (63,5)
	Paklitaksel	29 (8,8)	67 (10,2)
	Winorelbina	41 (12,5)	100 (15,3)

Shao 2013 [72]			
Wcześniejsze leczenie – II linia, n (%)	Docetaksel	185 (56,2)	447 (68,2)
	Pemetreksed	67 (20,4)	89 (13,6)
	Gemcytabina / paklitaksel / winorelbina	77 (23,4)	119 (18,2)
Czas do niepowodzenia leczenia, n (%)	≥3 m-ce	160 (48,6)	399 (60,9)
	≥6 m-cy	116 (35,3)	279 (42,6)
Interwencja			
Interwencja badana: Erlotynib (b/d na temat dawki)			
Interwencja kontrolna: Gefitynib (b/d na temat dawki)			
Punkty końcowe			
<u>Punkty końcowe uwzględniane w analizie:</u>			
⊗ czas przeżycia całkowitego (OS);			
⊗ czas do niepowodzenia leczenia (TTF).			

Źródło: opracowanie własne

13.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 32.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz
<i>Carlson 2009</i> [75]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich chorych leczonych erlotynibem lub gefitynibem lub w podziale na linie leczenia); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Feld 2006</i> [76]	Niewłaściwa metodyka (opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.)
<i>Ganguli 2013</i> [77]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Gao 2011</i> [78]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Garden 2012</i> [79]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR oraz linii leczenia)
<i>Guo 2009</i> [80]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Hawkins 2009</i> [81]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Jia 2009</i> [82]	Niewłaściwa populacja (metaanaliza badań dla różnych linii leczenia i interwencji. Brak wyszczególnionych wyników dla chorych z mutacją genu EGFR); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Kuykendall 2014</i> [83]	Niewłaściwa metodyka (przegląd niesystematyczny)
<i>Lee 2013</i> [84]	Niewłaściwa interwencja (metaanaliza badań dla różnych interwencji. Brak wyszczególnionych wyników dla erlotynibu w II linii)
<i>Liang 2014</i> [85]	Niewłaściwa populacja (metaanaliza badań dla różnych linii leczenia i interwencji. Brak wyszczególnionych wyników dla erlotynibu II linii u chorych z mutacją genu EGFR)
<i>McLeod 2009</i> [86]	Niewłaściwa metodyka (przegląd niesystematyczny); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Murdoch 2008</i> [87]	Niewłaściwa interwencja (przegląd systematyczny badań dla wszystkich analizowanych terapii stosowanych u chorych na NDRP); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Neville 2009</i> [88]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Neville 2010</i> [89]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Noble 2006</i> [90]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Pan 2013</i> [91]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Paz-Ares 2010</i> [92]	Niewłaściwa metodyka (aktualizacja tego przeglądu systematycznego, <i>Paz-Ares 2014</i> została włączona do analizy)

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz
<i>Petrelli 2012a</i> [94]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Petrelli 2012b</i> [93]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Petrelli 2012c</i> [96]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR. Brak wyodrębnionych wyników dla chorych leczonych erlotynibem)
<i>Petrelli 2012d</i> [95]	Niewłaściwa interwencja (metaanaliza badań dla różnych interwencji. Brak wyszczególnionych wyników dla erlotynibu w II linii)
<i>Qi 2014a</i> [97]	Niewłaściwa populacja (metaanaliza badań dla różnych linii leczenia i interwencji. Brak wyszczególnionych wyników dla erlotynibu II linii u chorych z mutacją genu EGFR)
<i>Qi 2014b</i> [99]	Niewłaściwa populacja (metaanaliza badań dla różnych linii leczenia i interwencji. Brak wyszczególnionych wyników dla erlotynibu II linii u chorych z mutacją genu EGFR)
<i>Qi 2013b</i> [100]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Qi 2012</i> [98]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Shi 2014</i> [101]	Niewłaściwa interwencja (metaanaliza badań dla różnych interwencji. Brak wyszczególnionych wyników dla erlotynibu w II linii)
<i>Smith 2005</i> [102]	Niewłaściwa metodyka (opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.)
<i>Sun 2015</i> [103]	Niewłaściwa interwencja (przegląd systematyczny mający na celu ocenę skuteczności i profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu)
<i>Tassinari 2009a</i> [105]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Tassinari 2009b</i> [104]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Tsujino 2009</i> [106]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Wang 2009</i> [107]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.
<i>Yang 2014</i> [108]	Niewłaściwa interwencja (metaanaliza badań dla różnych interwencji. Brak wyszczególnionych wyników dla erlotynibu w II linii)
<i>Zhan 2013</i> [109]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Zhang 2012</i> [110]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione z badań niezależnie od występowania mutacji genu EGFR)
<i>Zhao 2014</i> [111]	Niewłaściwa populacja (chorzy z genem EGFR typu dzikiego)
<i>Zhu 2009</i> [112]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim); opracowanie wtórne opublikowane przed 2010 r.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 33.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II, III i V etap

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Addison 2010</i> [113]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją genu EGFR (chorzy z mutacją stanowią <10% całej populacji))		
<i>Aerts 2013</i> [114]	Niewłaściwa populacja (3 chorych z mutacją genu EGFR, wszyscy zostali przydzieleni do grupy ERL, w grupie kontrolnej brak chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Ahn 2008</i> [115]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją genu EGFR przyjmujących ERL w II linii)		
<i>Ailawadhi 2009</i> [116]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Aoki 2012</i> [117]	Niewłaściwa populacja (36% chorych wcześniej leczonych gefitynibem)		
<i>Ardavanis 2008</i> [118]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Arrieta 2008</i> [119]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Atagi 2013</i> [120]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Belani 2013</i> [121]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Benz 2011</i> [122]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne, w którym udział brało 5 chorych z mutacją EGFR)		
<i>Besse 2014</i> [123]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Bezjak 2006</i> [124]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Binder 2012</i> [125]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brał 1 chory z mutacją genu EGFR, przyjmujący ERL w dawce 150 mg/dobę)		
<i>Blumenschein 2012</i> [126]	Niewłaściwa interwencja (wszyscy chorzy otrzymywali zarówno erlotynib jak i sunitynib)		
<i>Boker 2012</i> [127]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Boldrini 2009</i> [128]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, brak wyników w podziale na interwencje, dla chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Boyer 2012</i> [129]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Cadranel 2012</i> [130]	Niewłaściwa populacja (30% chorych o stanie sprawności ECOG≥2; 20% chorych z NDRP w stadium I-IIIa)		

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Carbone 2012</i> [131]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Carlson 2009</i> [132]	Niewłaściwa metodyka (analiza ekonomiczna; brak wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa dla chorych z mutacją genu EGFR przyjmujących erlotynib)		
<i>Castro 2013</i> [68]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: włączone	Etap V: Niewłaściwa metodyka (badanie włączone w III etapie)
<i>Cedres 2009</i> [133]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Chang 2014</i> [134]	Niewłaściwa metodyka (5 chorych otrzymywało erlotynib, brak odrębnych wyników dla tych chorych)		
<i>Chen 2012</i> [135]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)		
<i>Chiang 2013</i> [136]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 2 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Cho 2012</i> [137]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 2 chorych z grupy erlotynibu i 2 chorych z grupy gefitynibu z mutacją genu EGFR)		
<i>Chu 2015</i> [138]	Niewłaściwa metodyka (4 chorych z mutacją EGFR)		
<i>Cioffi 2013</i> [139]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Ciuleanu 2012</i> [140]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Clark 2006</i> [141]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Conforti 2013</i> [142]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 9 chorych z mutacją genu EGFR (bez określenia linii leczenia w tej grupie chorych))		
<i>Cromwell 2011</i> [144]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Cromwell 2012</i> [143]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Faehling 2010</i> [145]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Fan 2011</i> [146]	Niewłaściwa populacja (więcej niż 40% chorych o stanie sprawności ECOG≥2)		
<i>Felip 2008</i> [147]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)		
<i>Fiala 2013a</i> [148]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 4 chorych z mutacją genu EGFR)		

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Fiala 2013b</i> [149]	Niewłaściwa metodyka (badanie dwuramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 9 chorych z mutacją genu EGFR (wszyscy w grupie ERL))		
<i>Florescu 2008</i> [150]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją genu EGFR przyjmujących erlotynib, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Fragoulakis 2012</i> [151]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Fukihara 2014</i> [152]	Niewłaściwa metodyka (badanie dwuramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 9 chorych z grupy ERL i 1 chorych z grupy GEF z mutacją EGFR i stanem sprawności ECOG 0-1)		
<i>Fukudo 2013</i> [153]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją genu EGFR w II linii leczenia)		
<i>Geng 2013</i> [154]	Niewłaściwa populacja (około 25% chorych otrzymywało EGFR-TKI w pierwszej linii leczenia)		
<i>Giroux-Leprieur 2013</i> [155]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Giuliani 2013a</i> [156]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Giuliani 2013b</i> [157]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Gregorc 2014</i> [158]	Niewłaściwa metodyka (8 chorych w grupie erlotynibu i 6 chorych w grupie chemioterapii z potwierdzoną mutacją genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Gridelli 2008</i> [160]	Niewłaściwa metodyka (opis planowanego badania)		
<i>Gridelli 2011</i> [159]	Niewłaściwa metodyka (opis planowanego badania)		
<i>Groen 2013</i> [161]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją genu EGFR przyjmujących erlotynib (1 chory), badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Gu 2009</i> [162]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Hata 2011</i> [163]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 2 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Heigener 2011</i> [164]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Herbst 2011</i> [165]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Hong 2010</i> [166]	Niewłaściwa populacja (badanie porównujące erlotynib vs gefitynib vs pemetreksed, w grupie gefitynibu 25% chorych miało stan sprawności ECOG równy 2))		
<i>Hotta 2010</i> [167]	Niewłaściwa populacja (37% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2 w grupie gefitynibu)		

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Hou 2012</i> [168]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Huang 2009</i> [169]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Hughes 2009</i> [170]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>II 2012</i> [171]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR w II linii leczenia ERL, wyniki dla ERL i GEF przedstawione łącznie)		
<i>Imai 2013</i> [172]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR w II linii leczenia ERL, wyniki dla ERL i GEF przedstawione łącznie)		
<i>Ironside 2010</i> [173]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR w II linii leczenia ERL)		
<i>Jackman 2006</i> [174]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia ERL)		
<i>Janus 2009</i> [175]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Johnson 2005</i> [176]	Niewłaściwa populacja (więcej niż 30% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2)		
<i>Juan 2014</i> [177]	Niewłaściwa populacja (test na obecność mutacji genu EGFR wykonano u 7 chorych, z czego jeden chory miał wynik pozytywny; badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Kaburagi 2013</i> [178]	Niewłaściwa populacja (33% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2)		
<i>Kappers 2010</i> [179]	Niewłaściwa populacja (brak informacji o linii leczenia chorych – chorzy po niepowodzeniu chemioterapii lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania)		
<i>Karachaliou 2013</i> [180]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia ERL)		
<i>Karampeazis 2013</i> [181]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Kawaguchi 2014</i> [182]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (dawka docetakselu 60 mg, podczas gdy w badaniu, z którym potencjalnie można byłoby wykonać porównanie pośrednie - 75 mg; ponadto w badaniu tym brali udział chorzy rasy azjatyckiej, natomiast w badaniu dla gefitynibu - głównie rasy kaukaskiej, zatem wykonanie porównania pośredniego jest niemożliwe)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Keam 2013</i> [183]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 4 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Kelly 2012</i> [184]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Kim 2010a</i> [187]	Niewłaściwa populacja (27% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2)		
<i>Kim 2010b</i> [188]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Kim 2011</i> [185]	Niewłaściwa populacja (45% chorych przyjmowało wcześniej EGFR-TKI; 33% chorych z przerzutami do mózgu)		
<i>Kim 2012</i> [71]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: włączone	Etap V: włączone
<i>Kim 2014</i> [186]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR w II linii leczenia ERL – wyniki w podziale na linię leczenia lub rodzaj interwencji)		
<i>Kowalski 2012</i> [189]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Krainhofer 2014</i> [190]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 4 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Krawczyk 2013</i> [191]	Niewłaściwa populacja (53,5% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2)		
<i>Kubota 2008</i> [192]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)		
<i>Lecaer 2011</i> [193]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Lee 2009</i> [195]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Lee 2010</i> [198]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL oraz GEF)		
<i>Lee 2012</i> [197]	Niewłaściwa populacja (25% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2; wszyscy chorzy z rakiem płaskonabłonkowym)		
<i>Lee 2013</i> [194]	Niewłaściwa metodyka (w badaniu zaprezentowano wyniki dla PFS i OS bez przedziałów ufności, przez co nie można wykorzystać tego badania do porównania pośredniego z GEF)		
<i>Lee 2014</i> [196]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL oraz GEF)		
<i>Li 2009</i> [200]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Li 2014</i> [199]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)		
<i>Lim 2014</i> [201]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia ERL)		
<i>Liu 2011</i> [203]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Liu 2012</i> [202]	Niewłaściwa metodyka (analiza czynników farmakogenetycznych u chorych z badania BR.21)		

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Locatelli-Sanchez 2013</i> [204]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia ERL)		
<i>Lynch 2009</i> [205]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Marchetti 2009</i> [206]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia ERL)		
<i>Marotta 2010</i> [207]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Mazzoni 2011</i> [208]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 8 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Mehic 2008</i> [209]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Melosky 2008</i> [210]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym brało udział 3 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Meng 2011</i> [211]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Milella 2012</i> [212]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych stosujących ERL)		
<i>Mok 2010</i> [213]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Moll Sendra 2013</i> [214]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne, 5 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Moro-Siblot 2010</i> [215]	Niewłaściwa metodyka (analiza wyboru rodzaju terapii stosowanej w II linii u chorych)		
<i>Motoshima 2013</i> [216]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)		
<i>Murray 2012</i> [217]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL oraz GEF)		
<i>Nadler 2012</i> [218]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Nagai 2011</i> [219]	Niewłaściwa populacja (48% chorych otrzymywało wcześniej EGFR-TKI)		
<i>Nakagawa 2012</i> [220]	Niewłaściwa populacja (55% chorych otrzymywało wcześniej gefitynib)		
<i>Natale 2011</i> [221]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Nishio 2011</i> [222]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL oraz GEF)		
<i>Paik 2012</i> [223]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym brało udział 5 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Pan 2013</i> [224]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych otrzymujących ERL)		
<i>Passaro 2014</i> [225]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia)		
<i>Perez-Soler 2004</i> [226]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Perng 2008</i> [227]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Pesek 2009</i> [228]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia ERL)		
<i>Phelps 2014</i> [229]	Niewłaściwa populacja (25% chorych o stanie sprawności ECOG≥2, w badaniu brało udział 2 chorych z mutacją genu EGFR, nie zaprezentowano dla nich odrębnych wyników)		
<i>Platania 2011</i> [230]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Pluquet 2010</i> [231]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL i GEF)		
<i>Quoix 2014</i> [232]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Ramalingam 2011</i> [234]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Ramalingam 2012</i> [233]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Reck 2010</i> [235]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR)		
<i>Robinson 2005</i> [236]	Niewłaściwa metodyka (artykuł poglądowy)		
<i>Rosell 2009a</i> [238]	Niewłaściwa populacja (chorzy nowozdiagnozowani)		
<i>Rosell 2009b</i> [237]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)		
<i>Rossi 2010</i> [239]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Rozensztajn 2014</i> [240]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL i GEF)		
<i>Sakai 2013</i> [241]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL i GEF)		
<i>Salazar 2011</i> [242]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL i GEF)		
<i>Santarpia 2011</i> [243]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, spośród 9 chorych z mutacją genu EGFR 7 jako I linię leczenia przyjmowało ERL)		
<i>Scagilotti 2014</i> [244]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Scagilotti 2012a</i> [246]	Niewłaściwa metodyka (opis planowanego badania)		

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Scagliotti 2012b</i> [245]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Schneider 2008</i> [247]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne, w którym udział brało 6 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Sequist 2011</i> [248]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Shao 2012</i> [250]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Shao 2013</i> [72]	Etap II: Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR)	Etap III: Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR)	Etap V: Włączone
<i>Shao 2014</i> [249]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Sheikh 2013</i> [251]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Shepherd 2005</i> [252]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Shin 2011</i> [253]	Niewłaściwa populacja (24% chorych ze stopniem zaawansowania choroby I-IIIa w grupie GEF)		
<i>Sholl 2010</i> [254]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL i GEF)		
<i>Song 2013</i> [255]	Niewłaściwa populacja (wyniki przedstawione łącznie dla ERL i GEF L)		
<i>Spigel 2008</i> [259]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Spigel 2011</i> [256]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwa metodyka (w badaniu zaprezentowano wyniki dla OS w sposób uniemożliwiający wykorzystanie tego badania do porównania pośredniego z GEF)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Spigel 2012</i> [257]	Niewłaściwa metodyka (opis planowanego badania)		
<i>Spigel 2013</i> [258]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwa metodyka (w badaniu zaprezentowano wyniki w sposób uniemożliwiający wykorzystanie tego badania do porównania pośredniego z GEF)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz		
<i>Stathopoulos 2010</i> [260]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Stepanski 2009</i> [261]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Stephenson 2014</i> [262]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Sun 2011</i> [263]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia ERL)		
<i>Suzuki 2013</i> [264]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia ERL)		
<i>Suzumura 2012a</i> [266]	Niewłaściwa populacja (25,4% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2 w grupie GEF)		
<i>Suzumura 2012b</i> [265]	Niewłaściwa populacja (brak informacji o linii leczenia)		
<i>Takahashi 2010</i> [267]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)		
<i>Takashima 2012</i> [268]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR)		
<i>Takeda 2010</i> [269]	Niewłaściwa metodyka (opis 3 przypadków)		
<i>Tan 2010</i> [270]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)		
<i>Tanaka 2013</i> [271]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia)		
<i>Tang 2009</i> [273]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)		
<i>Tang 2014</i> [272]	Niewłaściwa populacja (chorzy otrzymywali wcześniej EGFR-TKI)		
<i>Tiseo 2009</i> [274]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Tiseo 2014</i> [275]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne, w którym udział brało 9 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Tsao 2005</i> [277]	Etap II: Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych na NRDP o podtypie innym niż gruczolakorak)	Etap III: Niewłaściwy komparator (wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, ponieważ nie odnaleziono adekwatnego badania dla gefitynibu)	Etap V: Niewłaściwy komparator (inny niż gefitynib)
<i>Tsao 2012</i> [276]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR w II linii leczenia ERL, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)		
<i>Tseng 2012</i> [278]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 2 chorych z mutacją genu EGFR)		
<i>Uhm 2009</i> [279]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		
<i>Umekawa 2013</i> [280]	Niewłaściwa populacja (część chorych nowozdiagnozowanych, brak odrębnych wyników dla II linii leczenia ERL)		
<i>Van Meerbeek 2014</i> [281]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)		

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz
<i>Vergnenegre 2011</i> [283]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)
<i>Vergnenegre 2012</i> [282]	Niewłaściwa metodyka (analiza wyboru rodzaju terapii stosowanej w II linii u chorych)
<i>Wagner 2008</i> [284]	Niewłaściwa metodyka (opis przypadku)
<i>Wang 2009</i> [285]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Wang 2011</i> [287]	Niewłaściwa interwencja (brak odrębnych wyników dla grupy ERL)
<i>Wang 2013</i> [286]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)
<i>Webb 2009</i> [288]	Niewłaściwa populacja (brak informacji na temat linii leczenia)
<i>Weber 2014</i> [289]	Niewłaściwa populacja (36% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2)
<i>Weickhardt 2012</i> [290]	Niewłaściwa populacja (brak wyników dla II linii leczenia)
<i>Wheatley-Price 2008</i> [291]	Niewłaściwa metodyka (analiza wpływu wieku na wyniki leczenia do badania BR.21)
<i>Winther Larsen 2014</i> [292]	Niewłaściwa populacja (27% chorych nowozdiagnozowanych, brak wyodrębnionych wyników dla chorych wcześniej leczonych)
<i>Witta 2012</i> [293]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych z mutacją EGFR, badanie porównujące erlotynib z komparatorem innym niż gefitynib)
<i>Wu 2009</i> [297]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Wu 2011</i> [294]	Niewłaściwa populacja (35,9% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2)
<i>Wu 2012</i> [295]	Niewłaściwa populacja (25% chorych o stanie sprawności ECOG \geq 2 w grupie GEF)
<i>Wu 2013</i> [296]	Niewłaściwa populacja (brak informacji o linii leczenia)
<i>Yamada 2013</i> [298]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne eksperymentalne)
<i>Yang 2009a</i> [299]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Yang 2009b</i> [300]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Yang 2009c</i> [301]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Ying 2014</i> [302]	Niewłaściwa populacja (brak wyodrębnionych wyników dla chorych otrzymujących erlotynib lub gefitynib w II linii leczenia)
<i>Yoshida 2013</i> [303]	Niewłaściwa populacja (brak odrębnych wyników dla chorych w II linii leczenia)
<i>Yoshioka 2014</i> [304]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, chorzy o nieznanym statusie mutacji)
<i>Zhao 2008</i> [303]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Zheng 2013</i> [306]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Zhou 2009</i> [307]	Niewłaściwa populacja (badanie jednoramienne, nie badano obecności mutacji genu EGFR)

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz
<i>Zhu 2010</i> [308]	Niewłaściwa metodyka (badanie jednoramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 8 chorych z mutacją genu EGFR)
<i>Zugazagoitia 2013</i> [309]	Niewłaściwa metodyka (badanie dwuramienne obserwacyjne, retrospektywne, w którym udział brało 6 chorych w grupie ERL i 2 chorych w grupie pemetreksedu z mutacją genu EGFR)

Źródło: opracowanie własne

Tabela 34.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap

Badanie	Powód wykluczenia i komentarz
<i>Chang 2006</i> [310]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR)
<i>Cufer 2006</i> [311]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR)
<i>Dai 2013</i> [312]	Niewłaściwa metodyka (publikacja w języku chińskim)
<i>Douillard 2010</i> [313]	Niewłaściwy komparator (dawka docetakselu 75 mg, podczas gdy w badaniu, z którym potencjalnie można byłoby wykonać porównanie pośrednie - 60 mg; ponadto w badaniu tym brali udział głównie chorzy rasy kaukaskiej natomiast w badaniu dla erlotynibu - rasy azjatyckiej zatem wykonanie porównania pośredniego jest niemożliwe)
<i>Hirsch 2006</i> [314]	Niewłaściwe punkty końcowe (niespójne z badaniem BR.21; placebo jako wspólna referencja do porównania pośredniego)
<i>Kim 2008</i> [315]	Niewłaściwy komparator (dawka docetakselu 75 mg, podczas gdy w badaniu, z którym potencjalnie można byłoby wykonać porównanie pośrednie - 60 mg; ponadto w badaniu tym brali udział głównie chorzy rasy kaukaskiej natomiast w badaniu dla erlotynibu - rasy azjatyckiej zatem wykonanie porównania pośredniego jest niemożliwe)
<i>Lee 2010</i> [316]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR)
<i>Maruyama 2008</i> [317]	Niewłaściwe punkty końcowe (niespójne z badaniem <i>Kawaguchi 2014</i> ; docetaksel jako wspólna referencja do porównania pośredniego)
<i>Sekine 2009</i> [318]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR)
<i>Sun 2012</i> [319]	Niewłaściwe punkty końcowe (niespójne z badaniem <i>Karampeazis 2013</i> ; pemetreksed jako wspólna referencja do porównania pośredniego)
<i>Thatcher 2005</i> [320]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR)
<i>Yamamoto 2010</i> [321]	Niewłaściwa populacja (nie badano obecności mutacji genu EGFR)

Źródło: opracowanie własne

13.10. Skale oceny jakości badań

Tabela
Kryteria Cook

35.

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

Tabela
Ocena jakości danych wg skali Jadad

36.

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

Tabela

37.

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

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

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

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

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

2) Dobór kohorty bez narażenia

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

3) Stwierdzenie narażenia

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

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

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

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

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

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

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

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

3) Poprawność obserwacji kohort

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

c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
d) nie określono

Tabela
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

38.

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

Tabela

39.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

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

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

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

14. Spis tabel

Tabela 1. Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca w ciągu 2011 roku w Polsce	21
Tabela 2. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), okolicznych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą zlokalizować się przerzuty (M) w raku płuca.....	25
Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka płuca	26
Tabela 4. Skala sprawności Karnofsky'ego	28
Tabela 5. Skala sprawności ECOG	29
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii	33
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii	38
Tabela 8. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu II linii zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.....	42
Tabela 9. Szczegóły dotyczące finansowania erlotynibu i gefitynibu ze środków publicznych w Polsce.....	50
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	70

Tabela 11. Metodyka badań włączonych do analizy	74
Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań: <i>Kim 2012</i> oraz <i>Castro 2013</i>	78
Tabela 13. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Kim 2012</i>	83
Tabela 14. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania <i>Kim 2012</i>	84
Tabela 15. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Kim 2012</i>	86
Tabela 16. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Castro 2013</i>	87
Tabela 17. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Castro 2013</i>	88
Tabela 18. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Shao 2013</i>	91
Tabela 19. Czas do niepowodzenia leczenia na podstawie badania <i>Shao 2013</i>	93
Tabela 20. Podsumowanie skuteczności dla porównania erlotynibu względem gefitynibu na podstawie badań <i>Kim 2012</i> oraz <i>Shao 2013</i>	96
Tabela 21. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Kim 2012</i>	102
Tabela 22. Częstość występowania niehematologicznych działań niepożądanych na podstawie badania <i>Kim 2012</i>	104
Tabela 23. Podsumowanie bezpieczeństwa erlotynibu względem gefitynibu na podstawie badania <i>Kim 2012</i>	108
Tabela 24. Bardzo częste działania niepożądane zaobserwowane w badaniu klinicznym związane ze stosowaniem erlotynibu (485 chorych).....	114
Tabela 25. Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34) – erlotynib i gefitynib w II linii leczenia	148
Tabela 26. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	154

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	156
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II, III i V etap	157
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – IV etap.....	158
Tabela 30. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	160
Tabela 31. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania erlotynibu u chorych na NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją genu EGFR w II lub III linii leczenia	161
Tabela 32. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	171
Tabela 33. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II, III i V etap.	173
Tabela 34. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – IV etap	183
Tabela 35. Kryteria Cook.....	184
Tabela 36. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	184
Tabela 37. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	185
Tabela 38. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	186
Tabela 39. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	187

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	54
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	60
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – IV etap.....	66

16. Bibliografia

1. Aaronson K., Ahmedzai S., Bergman B. i in., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology*, J Natl Cancer Inst 1993, 85: 365-376
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 5. Chorostowska-Wynimko J., *Diagnostyka mutacji genu EGFR u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce (2011 – 2014) – wyniki badania ankietowego*, Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej przy Instytucie Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o. w Lublinie
 6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
 7. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
 8. Gao G., Ren S., Li A. i in., *Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials*, International Journal of Cancer 2012, 131(5): E822-9
 9. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 10. Gupta R., Dastane A., M., McKenna R. Jr., *The predictive value of epidermal growth factor receptor tests in patients with pulmonary adenocarcinoma: revive of current “best evidence” with meta-analysis*, Human Pathology 2009, 40, 356-365
-

-
11. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 29.01.2015 r.)
 12. Hirsch F., R., Dziadziuszko R., Varella-Garcia M., *First-generation epidermal growth factor receptor inhibitor in non-small cell lung cancer: clinical impact of the epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization assay*, *Journal Thorac. Oncol.* 2008; 3: Suppl 2, str. 138–142
 13. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
 14. Kowalczyk A., Szutowicz-Zielińska E., Dziadziuszko R., *Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca*, *Onkologia w praktyce klinicznej*, 2005, tom 1, nr 4
 15. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii*. <http://85.128.14.124/krn/> (data dostępu 29.01.2015 r.)
 16. Krawczyk P., Ramlau R., Chorostowska J. i in., *The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study*, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014 Aug 3
 17. Leppert W., *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną, stacjonarną i domową*, *Medycyna paliatywna* 2010, 1: 25-34
 18. Liang Z., Zhang J., Zeng X. i in. *Relationship between EGFR expression, copy number and mutation and mutation in lung adenocarcinomas*, *BMC Cancer* 2010, 10:376
 19. Marchetti A., Martella C., Felicioni L. i in. *EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment*, *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23 (4)
 20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.
-

-
21. Pazdur R., *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*, The Oncologist 2008, 13 (suppl 2): 19-21
 22. Piekarski J., *TNM, klasyfikacja nowotworów złośliwych*, International Union Against Cancer, wyd. Via Medica 2010
 23. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 29.01.2015 r.)
 24. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 29.01.2015 r.)
 25. Raszka A., Ziemińska A., Wiechetek A., *Metody i techniki biologii molekularnej w biotechnologii środowiskowej*, Czasopismo Techniczne, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej 2009 (2): 101-114
 26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 27. Rusch V., Klimstra D., Venkatraman E. i in., *Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression*, Clin Cancer Res 1997, 3: 515-522
 28. Rzyman W., *Rak płuca*, Forum Medycyny Rodzinnej 2008, 2 (6): 407-419
 29. Shinojima N., Tada K., Shiraishi S., *Prognostic Value of epidermal growth factor receptor In patients with glioblastoma multiforme*, Cancer Research 2003, 63: 6962-6970
 30. S [REDACTED]
 31. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 721-730
 32. Tsao M., Sakurada A., Jean-Claude C. i in. *Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome*, N Engl J Med. 2005, 353: 133-144
-

-
33. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 34. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 29.01.2015 r.)
 35. Whitehouse M., Slevin M., *Lung Cancer*, Cancer 1996
 36. Yates J., W., Chalmer B., McKegney F., P., *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky Performance Status*, Cancer 1980, 45: 2220-2224
 37. Zhu Ch-Q., Cunha Santos G., Ding K., *Znaczenie KRAS i EGFR jako biologicznych markerów odpowiedzi na leczenie erlotynibem w badaniu BR.21 przeprowadzonym przez National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, Journal of Clinical Oncology 2008, 6 (5)

Wytyczne i rekomendacje

38. Alberta Health Services, *Non-small cell lung cancer stage IV, Clinical Practice Guideline, 2013* <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> (data dostępu 29.01.2015 r.)
 39. Azzoli C.G., Terin S., Aliff T. i in., *2011 Focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer*, J Clin Oncol 29, 2011 by American Society of Clinical Oncology
 40. Camps C., Felip E., Garcia-Campelo R., *SEOM clinical guidelines for treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2013*, Clin Transl Oncol 2013, 15: 977-984
 41. De Marinis F., Rossi A., Di Maio M., i in. *Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines*, Lung Cancer 2011 (73): 1-10
 42. Ellis P., Coakley N., Feld R. I in., *Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline*, Cancer Care Ontario, May 8 2014, No 7-9, version 2
-

-
43. Gridelii C., Ardizzoni A., Ciardiello F. i in., *Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer*, International Association for the Study of Lung Cancer, State of the Art.: Concise Review, *J Thorac Oncol.* 2008 3: 430-440
 44. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Iressa® 250 mg, film coated tablets (CIP 395 950-7)*, 4 November 2009, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/iressa_ct_6839.pdf (data dostępu 29.01.2015 r.)
 45. Jassem J., Biernat W., Bryl M., i in., *Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów*, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014, 82:133-149
 46. Krzakowski M., Jassem J., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013
 47. Krzakowski M., *Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca*, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009, 5 (1): 1-8
 48. National Cancer Institute at the National Institutes of Health, *Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version, Recurrent NSCLC Treatment* www.cancer.gov (data dostępu 29.01.2015 r.)
 49. National Institute for Health and Care Excellence, *Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*, NICE technology appraisal guidance 310, kwiecień 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310> (data dostępu 29.01.2015 r.)
 50. National Institute for Health and Care Excellence, *Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer*, NICE technology appraisal guidance (no. 162) 2012, <http://www.nice.org.uk/guidance/ta162> (data dostępu 29.01.2015 r.)
 51. National Institute for Health and Care Excellence, *Gefitinib for the second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal)*, NICE technology appraisal guidance (no. 175) 2009, <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA175> (data dostępu 29.01.2015 r.)
-

-
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Version 3.2015), *Non-Small Cell Lung Cancer*, www.nccn.org/professionals/...gls/f_guidelines.asp (data dostępu: 30.01.2015 r.)
 53. Pallis A., Gridelii C., Wedding U. i in., *Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology*, *Annals of Oncology* 2014, 25:1270-1283
 54. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document, Afatinib, tablet, 20mg, 30mg, 40mg and 50mg, (as dimaleate), Giotrif®*, lipiec 2013, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-first-line-psd-07-2013.pdf> (data dostępu 29.01.2015 r.)
 55. Reck M., Popat S., Reinmuth N. i in., *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2014, 25(Suppl.3): iii27–iii39
 56. *Rekomendacja Prezesa AOTM nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl., we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34)*, www.aotm.gov.pl (data dostępu 29.01.2015 r.)
 57. *Rekomendacja Prezesa AOTM nr 36/2011 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)*, www.aotm.gov.pl (data dostępu 29.01.2015 r.)
 58. *Rekomendacja Prezesa AOTM nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva®, erlotynib, tab. Powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach programu lekowego Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34)* www.aotm.gov.pl (data dostępu 29.01.2015 r.)
 59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of lung cancer*. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 137).
-

-
60. Scottish Medicine Consortium *Re-Submission erlotinib 100 and 150 mg film-coated tablets (Tarceva®)* No. (220/05), 05 maja 2006
61. Scottish Medicines Consortium, *Afatinib 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg film-coated tablets (Giotrif®)* No. 920/13, 08 listopada 2013

Badania włączone do analizy:

I etap przeglądu systematycznego:

62. HTA, *Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175) (Project record)*, Health Technology Assessment Database 2013, 3
63. Health Quality Ontario, *Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFR) Testing for Prediction of Response to EGFR-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Drugs in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence-Based Analysis*, Ontario Health Technology Assessment Series 2010; 10(24): 1-48
64. Murphy M, Stordal B., *Erlotinib or gefitinib for the treatment of relapsed platinum pretreated non-small cell lung cancer and ovarian cancer: a systematic review*, Drug Resistance Updates 2011, 14(3): 177-190
65. Paz-Ares L., Soulières D., Moecks J. i in. *Pooled analysis of clinical outcome for EGFR TKI-treated patients with EGFR mutation-positive NSCLC*. J Cell Mol Med. 2014 Aug;18(8):1519-39
66. Qi W., X. Wang, Q. Jiang Y.-L. Sun Y. i in., *Overall Survival Benefits for Combining Targeted Therapy as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Data*, PLoS ONE 2013, 8(2): e55637
67. Zhang W.-Q., Li T., Li H. *Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with/without EGFR-mutation: Evidence based on recent phase III randomized trials*. Medical Science Monitor 2014, 20: 2666-2676

II, III i V etap przeglądu systematycznego:

68. Castro A.S., Parente B., Goncalves I. i in., *Epidermal Growth Factor Recetor mutation study for 5 years, in a population of patients with non-small cell lung cancer*, Revista Portuguesa de Pneumologia 2013 19(1): 7-12
-

-
69. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the Meeting 1-3 October 2012, 31 October 2012, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2012/11/WC500134637.pdf (data dostępu 29.01.2015 r.)
70. FDA, *Prescribing information. Tarceva® (erlotinib) tablets, for oral use.* 2014 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021743s019lbl.pdf (data dostępu 29.01.2015 r.)
71. Kim S.T. Uhm J.E. Lee J. i in., *Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy*, Lung Cancer 2012 75(1): 82-88
72. Shao Y-Y., Shau W-Y., Lin Z-Z. I in., *Comparison of gefitinib and erlotinib efficacies as third-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer*, European Journal of Cancer 2013, 49: 106-114
73. URPLW MiPB, *Informacje dotyczące związku preparatu erlotynib (Tarceva) z perforacją przewodu pokarmowego (25.05.2009)*. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1113/original/Skan_final_approved_DDL_Tarceva_25.05.09.pdf?1283417789 (data dostępu 29.01.2015 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap przeglądu systematycznego

74. Augustovski F., Pichon Riviere A., Alcaraz A. i in., *Erlotinib for the management of advanced lung cancer (Structured abstract)*, Health Technology Assessment Database 2005, 3
75. Carlson J.J., Garrison L.P., Ramsey S.D. Veenstra D.L., *Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2009, 135(11): 1483-1493
76. Feld R., Sridhar S.S., Shepherd F.A., i in., *Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review*, Journal of Thoracic Oncology 2006, 1 4): 367-376
77. Ganguli A., Wiegand P., Gao X. i in., *The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review*, Qual Life Res. 2013, 22(5):1015-26
-

-
78. Gao H., Ding X., Wei D. i in., *Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials (Structured abstract)*, *Anti-Cancer Drugs* 2011, 22(9): 842-852
 79. Garden B.C., Wu S., Lacouture M.E., *The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis (Structured abstract)*, *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012, 67(3): 400-408
 80. Guo H., Zhang R., Yang Q., *A systematic review of erlotinib for advanced non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009 12(12): 1260-1265
 81. Hawkins N., Scott D.A., Woods B.S., Thatcher N., *No study left behind: A network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data*, *Value in Health* 2009, 12(6): 996-1003
 82. Jia Y., Lacouture M.E., Su X., Wu S., *Risk of skin rash associated with erlotinib in cancer patients: a meta-analysis (Structured abstract)*, *Journal of Supportive Oncology* 2009, 7(6): 211-217
 83. Kuykendall A., Chiappori A. *Advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: case report, literature review, and treatment recommendations*. *Cancer Control*. 2014; 21(1): 67-73.
 84. Lee CK., Brown C., Gralla RJ. i in., *Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis*, *Journal of National Cancer Institute* 2013, 105(9):595-605
 85. Liang W., Wu X., Fang W. i in., *Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations*, *PLoS ONE* 2014, 9(2): e85245
 86. McLeod C., Bagust A., Boland A. i in., *Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer (Structured abstract)*; *Health Technology Assessment Database* 2009, 3: 41
 87. Murdoch D., Sager J., *Will target therapy hold its promise?*, *Curr Opin Oncol*. 2008, 20(1): 104-1011
 88. Neville A., *Lung Cancer*, *Clinical Evidence* 2009; 04: 1504
 89. Neville A.J., Kuruvilla M.S., *Lung cancer*, *Clinical Evidence* 2010; 11: 1504
-

-
90. Noble J., Ellis P.M., Mackay J.A., Evans W.K., *Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline*, Journal of Thoracic Oncology 2006, 1(9): 1042-1058
 91. Pan G., Ke S., Zhao J., *Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A systematic review and meta-analysis*, Targeted Oncology 2013 8(2): 107-116
 92. Paz-Ares L., Soulieres D., Melezinek I. i in., *Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis*, J Cell Mol Med 2010, 14(1-2): 51-69
 93. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. i in., *Biological agents alone or in combination as second-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer: systematic review of randomized studies*, Expert review of anticancer therapy 2012 ,12(10): pp 1299-1312
 94. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. i in., *Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: A literature-based meta-analysis of 24 trials*, Lung Cancer 2012 78(1): 8-15
 95. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Barni S., *Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated nonsmall-cell lung cancer: A meta-analysis of 13 randomized trials*, Clinical Lung Cancer 2012, 13(2): pp 107-114
 96. Petrelli F., Cabiddu M., Borgonovo K., Barni S., *Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials (Structured abstract)*, Annals of Oncology, 2012, 23(7): 1672-1679
 97. Qi W.X., Fu S., Zhang Q., Guo X.M. *Anti-epidermal-growth-factor-receptor agents and complete responses in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 17 phase III randomized controlled trials*. Curr Med Res Opin. 2014; 30: 1-9.
 98. Qi W.X., Shen Z., Lin F. i in., *Comparison of the efficacy and safety of EFGR tyrosine kinase inhibitor monotherapy with standard second-line chemotherapy in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2012, 13(10): 5177-5182
 99. Qi W.X., Sun Y.J., Shen Z., Yao Y. *Risk of interstitial lung disease associated with EGFR TKIs in advanced non small cell lung cancer a meta analysis of 24 phase III clinical trials*. J Chemother. 2014;14:1973947814Y0000000189. [Epub ahead of print]
-

-
100. Qi W.X., Tang L.N., He A.N i in., *Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with EGFR-TKIs: a meta-analysis of 22 phase III randomized controlled trials*, Respir Med. 2013,107(8): 1280-3
 101. Shi L., Tang J., Tong L., Liu Z., *Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials*, Lung Cancer 2014, 83 (2): 231-239
 102. Smith J., erlotinib: *Small-molecule targeted therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer*, Clinical Therapeutics 2005, 27(10): pp 1513-1534
 103. Sun L., Ma J.T., Zhang S.L. i in., *Efficacy and safety of chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors combined with bevacizumab versus chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors alone in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis*. Med Oncol. 2015; 32 (2): 473.
 104. Tassinari D., Carloni F., Santelmo C., i in., *Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature*, Rev Recent Clin Trials. 2009, 4(1): 27-33
 105. Tassinari D., Scarpi E., Sartori S. i in., *Second-line treatments in non-small cell lung cancer: a systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials (Structured abstract)*, Chest, 2009, 135(6): 1596-1609
 106. Tsujino K., Kawaguchi T., Kubo A., i in., *Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib*, J Thorac Oncol. 2009, 4(8): 994-1001.
 107. Wang T., Ma L., *Pooled analysis of the trials of erlotinib monotherapy for epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant advanced non-small cell lung cancer (Provisional abstract)*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009, 12, (12): 1237-1241
 108. Yang X., Yang K., Kuang K. i in., *The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review*, Current Oncology Reports 2014, 16(6): 390.
 109. Zhan M., Liu X., Lu J., Xu T., *Erlotinib for elderly patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review (Provisional abstract)*, Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2013, 13(9): 1084-1089
-

-
110. Zhang X., Li Y., Li H. i in., *Combined EGFR and VEGFR versus single EGFR signaling pathways inhibition therapy for NSCLC: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract)*, PLOS ONE 2012, 7(8): e40178
111. Zhao N., Zhang X.C., Yan H.H. i in. *Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. Lung Cancer 2014; 85 (1): 66-73.
112. Zhu L., Yang Z., Wang S., Tang Y., *Erlotinib in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009 12(12): 1229-1236

II, III i V etap przeglądu systematycznego

113. Addison C.L., Ding K., Zhao H. i in., *Plasma transforming growth factor alpha and amphiregulin protein levels in NCIC clinical trials group BR.21*, Journal of Clinical Oncology 2010, 28(36): 5247-5256
114. Aerts J.G., Codrington H., Lankheet N.A.G. i in., *A randomized phase II study comparing erlotinib versus erlotinib with alternating chemotherapy in relapsed non-small-cell lung cancer patients: The NVALT-10 study*, Annals of Oncology 2013, 24(11): 2860-2865
115. Ahn M.J., Park B.B., Ann J.S. i in., *Are there any ethnic differences in molecular predictors of erlotinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer?*, Clinical Cancer Research 2008, 14(12): 3860-3866
116. Ailawadhi S., Derby L., Natarajan R. i in., *Erlotinib for metastatic non-small-cell lung cancer: First-, second- or third-line setting - Does it matter? A single-institution experience*, Oncology 2009, 76(2): 85-90
117. Aoki T., Igawa S., Furuya N. i in., *Impacts of treatment lines and initiation timing of erlotinib for advanced non-small cell lung cancer*, Anticancer Research 2012, 32(2): 601-608
118. Ardavanis A., Koumna S., Fragos I. i in., *Erlotinib monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: An effective approach with low toxicity*, Anticancer Research 2008, 28(4C): 2409-2415
119. Arrieta O., Martinez-Barrera L., Trevino S. i in., *Wood-smoke exposure as a response and survival predictor in erlotinib-treated non-small cell lung cancer patients: An open label phase II study*, Journal of Thoracic Oncology 2008, 3(8): 887-893
-

-
120. Atagi S., Katakami N., Yoshioka H. i in., *Nested case control study of proteomic biomarkers for interstitial lung disease in Japanese patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib: A Multicenter phase IV study (JO21661)*, *Clinical Lung Cancer* 2013, 14(4): 407-417
121. Belani C.P., Nemunaitis J.J., Chachoua A. i in., *Phase 2 trial of erlotinib with or without PF-3512676 (CPG 7909, a Toll-like receptor 9 agonist) in patients with advanced recurrent EGFR-positive non-small cell lung cancer*, *Cancer Biology and Therapy* 2013, 14(7): 557-563
122. Benz M.R., Herrmann K., Walter F. i in., *(18)F-FDG PET/CT for monitoring treatment responses to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib*, *J Nucl Med* 2011, 52(11):1684-1689
123. Besse B., Leighl N., Bennouna J. i in., *Phase II study of everolimus-erlotinib in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer*, *Annals of oncology* 2014, 25(2): 409-415
124. Bezjak A., Tu D., Seymour L. i in., *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*, *Journal of Clinical Oncology* 2006, 24(24): 3831-3837
125. Binder D., Buckendahl A.C., Hubner R.H. i in., *Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Impact of dose reductions and a novel surrogate marker*, *Medical Oncology* 2012, 29(1): 193-198
126. Blumenschein G.R., Ciuleanu T., Robert F. i in., *Sunitinib plus erlotinib for the treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: a lead-in study*, *Journal of Thoracic Oncology* 2012, 7(9): 1406-1416
127. Boker B., Luders H., Grohe C., *Prognostic relevance of body mass index and rash for patients with metastatic non-small-cell lung cancer under therapy with erlotinib*, *Pneumologie* 2012, 66(2):89-95
128. Boldrini L., Alì G., Gisfredi S. i in., *Epidermal growth factor receptor and K-RAS mutations in 411 lung adenocarcinoma: a population-based prospective study*, *Oncol Rep.* 2009, 22(4): 683-691
129. Boyer M., Horwood K., Pavlakis N. i in., *Efficacy of erlotinib in patients with advanced Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC): Analysis of the Australian subpopulation of the TRUST study*, *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2012, 8(3): 248-254
-

-
130. Cadranel J., Mauguen A., Faller M. in., *Impact of systematic EGFR and KRAS mutation evaluation on progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated by erlotinib in a French prospective cohort (ERMETIC project-Part 2)*, Journal of Thoracic Oncology, 7(10): 1490-1502
131. Carbone D.P., Ding K., Roder H. i in., *Prognostic and predictive role of the VeriStrat plasma test in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib or placebo in the NCIC clinical trials group BR.21 trial*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7(11): 1653-1660
132. Carlson J.J., Garrison L.P., Ramsey S.D., Veenstra D.L., *The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer*, Value Health 2009, 12(1): 20-7
133. Cedres S., Prat A., Martinez P. i in., *Clinical surrogate markers of survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with second-third line erlotinib*, Lung Cancer 2009, 66(2): 257-261
134. Chang J.W., Hou M.M., Hsieh J.J. i in., *Early radiographic response to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations: A prospective study*. Biomed J. 2014 Sep 2. doi: 10.4103/2319-4170.138320. [Epub ahead of print]
135. Chen Y.M., Fan W.C., Tseng P.C. i in., *Plasma epidermal growth factor receptor mutation analysis and possible clinical applications in pulmonary adenocarcinoma patients treated with erlotinib*, Oncology Letters 2012, 3(3): 713-717
136. Chiang C.L., Tsai C.M., Chou T.Y. i in., *Erlotinib in patients with advanced lung squamous cell carcinoma*, Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2013, 71(1): 203-208
137. Cho S.-H. Park L.C. Ji J.H. i in., *Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma NSCLC patients with EGFR mutation*, Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2012, 70(2): 315-320
138. Chu M.P., Ghosh S., Chambers C.R. i in., *Gastric Acid suppression is associated with decreased erlotinib efficacy in non-small-cell lung cancer*. Clin Lung Cancer. 2015; 16 (1): 33-9
139. Cioffi P., Marotta V., Fanizza C. i in., *Effectiveness and response predictive factors of erlotinib in a non-small cell lung cancer unselected European population previously treated:*
-

-
- A retrospective, observational, multicentric study*, Journal of Oncology Pharmacy Practice 2013, 19(3): 246-253
140. Ciuleanu T. Stelmakh L. Cicenias S. i in., *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 multicentre, open-label, phase 3 study*, The Lancet Oncology 2012, 13(3): 300-308
141. Clark G.M., Zborowski D.M., Santabarbara P. i in., *Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21*, Clinical Lung Cancer 2006, 7(6): 389-394
142. Conforti F., Catania C., Toffalorio F. i in., *EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond focal progression obtain a prolonged disease control in patients with advanced adenocarcinoma of the lung*, Lung Cancer. 2013, 81(3): 440-4
143. Cromwell I., Van Der Hoek K., Malfair Taylor S.C., *Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A real-world cost-effectiveness analysis*, Lung Cancer 2012, 76(3): 472-477
144. Cromwell I., Van Der Hoek K., Melosky B., Peacock S., *Erlotinib or docetaxel for second-line treatment of non-small cell lung cancer: A real-world cost-effectiveness analysis*, Journal of Thoracic Oncology 2011, 6(12): 2097-2103
145. Faehling M., Eckert R., Kuom S. i in., *Benefit of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer is related to smoking status, gender, skin rash and radiological response but not to histology and treatment line*, Oncology. 2010, 78(3-4): 249-58
146. Fan W.C., Yu C.J., Tsai C.M. i in., *Different efficacies of erlotinib and gefitinib in Taiwanese patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter study*, Journal of Thoracic Oncology 2011, 6(1), 148-155
147. Felip E., Rojo F., Reck M. i in., *A phase II pharmacodynamic study of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*, Clinical Cancer Research 2008, 14(12): 3867-3874
148. Fiala O., Pesek M., Finek J. i in., *Erlotinib in the treatment of advanced squamous cell NSCLC*, Neoplasma 2013, 60(6): 676-682
149. Fiala O., Pesek M., Finek J. i in., *Second-line treatment of advanced NSCLC: Comparison of efficacy of erlotinib and chemotherapy*, Neoplasma 2013, 60(2): 129-134
-

-
150. Florescu M., Hasan B., Seymour L. i in., *A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21*, Journal of Thoracic Oncology 2008, 3(6): 590-598
151. Fragoulakis V.F., Pallis A.G., Kaitelidou D.K. i in., *Economic evaluation of pemetrexed versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in Greece: A cost minimization analysis*, Lung Cancer: Targets and Therapy 2012, 3: 43-51
152. Fukihara J., Watanabe N., Taniguchi H. i in., *Clinical predictors of response to EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer*, Oncology. 2014, 86(2): 86-93
153. Fukudo M., Ikemi Y., Togashi Y. i in., *Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of erlotinib and pharmacogenomic analysis of plasma and cerebrospinal fluid drug concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer*, Clinical Pharmacokinetics 2013, 52 (7), 593-609
154. Geng Z.Y., Jiao S.C., Liu S.C. i in., *Third-line therapy in advanced non-small cell lung cancer*, Journal of B.U.ON. 2013, 18(4): 899-907
155. Giroux Leprieur E., *A new drug in thoracic oncology: MetMab (onartuzumab)*, Revue de Pneumologie Clinique 2013, 69(3): 152-158
156. Giuliani J., Marzola M., *Skin rash during erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: Is age a clinical predictor?*, Archives of Dermatological Research 2013, 305(7): 653-658
157. Giuliani J., Marzola M., *The management of skin toxicity during erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: How much does it cost?*, Cutaneous and Ocular Toxicology 2013, 32(3), 248-251
158. Gregorc V., Novello S., Lazzari C. i in., *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*, The Lancet Oncology 2014, 15(7):713-721
159. Gridelli C., Rossi A., Venturino P., de Marinis F., *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*, Clin Lung Cancer 2011, 12(1): 70-73
-

-
160. Gridelli C., Butts C., Ciardiello F. i in., *An international, multicenter, randomized phase III study of first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine versus first-line cisplatin/gemcitabine followed by second-line erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer: Treatment rationale and protocol dynamics of the TORCH trial*, *Clinical Lung Cancer* 2008, 9(4):235-238
161. Groen H.J.M., Socinski M.A., Grossi F. i in., *A randomized, double-blind, phase ii study of erlotinib with or without sunitinib for the second-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC)*, *Annals of Oncology* 2013, 24(9): 2382-2389
162. Gu A., Xiong L., Wang H. i in., *Clinical observation of erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A report of 92 cases*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12(12): 1305-1308
163. Hata A., Katakami N., Kunimasa K. i in., *Erlotinib for pretreated squamous cell carcinoma of the lung in Japanese patients*, *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2011, 41(12): 1366-1372
164. Heigener D.F., Wu Y.L., van Zandwijk N. i in., *Second-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Subgroup analyses from the TRUST study*, *Lung Cancer* 2011, 74(2): 274-279
165. Herbst R.S. Ansari R. Bustin F. i in., *Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): A double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, *The Lancet* 2011, 377(9780): 1846-1854
166. Hong J., Kyung S.Y., Lee S.P. i in., *Pemetrexed versus Gefitinib versus erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer*, *Korean Journal of Internal Medicine* 2010, 25(3): 294-300
167. Hotta K., Kiura K., Takigawa N. i in., *Comparison of the incidence and pattern of interstitial lung disease during erlotinib and gefitinib treatment in japanese patients with non-small cell lung cancer: The okayama lung cancer study group experience*, *Journal of Thoracic Oncology* 2010, 5(2): 179-184
168. Hou M.-M. Huang S.-F. Kuo H.-P. i in., *Erlotinib treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma with CISH-positive and cish-negative EGFR gene alterations*, *Anticancer Research* 2012, 32(3): 1107-1112
-

-
169. Huang Y, Yang J, Huang Y i in. *Erlotinib in the second/third line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer*. Chinese Journal of Lung Cancer. 12 (5) (pp 412-416), 2009
170. Hughes A.N., O'Brien M.E.R., Petty W.J. i in., *Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers*, Journal of Clinical Oncology 2009, 27(8): 1220-1226
171. Il Na I, Choe DH, Kim CH i in. *CT findings in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib*. Journal of Cancer Research and Therapeutics 2012, 8 (2): 247-253
172. Imai H., Shukuya T., Takahashi T. i in., *Comparison of the time-to-response between radiotherapy and epidermal growth factor receptor--tyrosine kinase inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation*, Anticancer Res. 2013, 33(8):3279-3284
173. Ironside J.A., English J.F., Kerr G.R. i in., *Three years of erlotinib in routine practice for non-small cell lung cancer in South East Scotland*, Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010, 22(7): 550-553
174. Jackman D.M., Yeap B.Y., Sequist L.V. i in., *Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib*, Clinical Cancer Research 2006, 12(13): 3908-3914
175. Janus N., Launay-Vacher V., Robert C. i in., *Description of erlotinib-related skin effects management in France. Results of the PRECEDE study*, Cancer/Radiotherapie 2009, 13(2): 97-102
176. Johnson J.R., Cohen M., Sridhara R. i in., *Approval summary for erlotinib for treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen*, Clinical Cancer Research 2005, 11(18): 6414-6421
177. Juan Ó., Aparisi F., Sánchez-Hernández A. i in., *Intercalated Dosing Schedule of Erlotinib and Docetaxel as a Therapeutic Strategy to Avoid Antagonism and Optimize Its Benefits in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. A Randomized Phase II Clinical Trial*. Clin Lung Cancer. 2014 doi: 10.1016/j.clcc.2014.11.006. [Epub ahead of print]
-

-
178. Kaburagi T., Satoh H., Hayashihara K. i in., *Observational study on the efficacy and safety of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer*, *Oncology Letters* 2013, 5(2): 435-439
179. Kappers I., Vollebergh M.A., Van Tinteren H. i in., *Soluble epidermal growth factor receptor (sEGFR) and carcinoembryonic antigen (CEA) concentration in patients with nonsmall cell lung cancer: Correlation with survival after erlotinib and gefitinib treatment*, *Ecancermedalscience* 2010, 4(1): 178
180. Karachaliou N., Costa C., Gimenez-Capitan A. i in., *BRCA1, LMO4, and CtIP mRNA expression in erlotinib-treated non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations*, *Journal of Thoracic Oncology* 2013, 8(3): 295-300
181. Karampeazis A. Voutsina A. Souglakos J. i in., *Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study*, *Cancer* 2013, 119(15): 2754-2764
182. Kawaguchi T., Ando M., Asami K. i in., *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)*, *J Clin Oncol.* 2014, 32(18): 1902-8
183. Keam B., Kim D.W., Park J.H. i in., *Rare and complex mutations of epidermal growth factor receptor, and efficacy of tyrosine kinase inhibitor in patients with non-small cell lung cancer*, *Int J Clin Oncol.* 2013, Aug 6 (published online)
184. Kelly K., Azzoli C.G., Zatloukal P. i in., *Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy*, *Journal of Thoracic Oncology* 2012, 7(6): 1041-1048
185. Kim E.S., Herbst R.S., Wistuba I.I. i in., *The BATTLE trial: Personalizing Therapy for Lung Cancer*, *Cancer Discovery* 2011, 1(1): 44-53
186. Kim M.H., Kim H.R., Cho B.C. i in., *Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations*, *Lung Cancer.* 2014 84(2): 196-202
187. Kim S.T., Lee J., Kim J.-H. i in., *Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy*, *Cancer* 2010, 116(12): 3025-3033
-

-
188. Kim S.T., Lee J., Sun J.-M. i in., *Prognostic model to predict outcomes in non-small cell lung cancer patients with erlotinib as salvage treatment*, *Oncology* 2010, 79(1-2): 78-84
189. Kowalski D.M., Krzakowski M., Ramlau R. i in., *Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of an expanded access programme in Poland*, *Współczesna Onkologia* 2012, 16(2): 170-175
190. Krainhofer J., Walther M., Steinert M., Reissig A., *Second- and further-line therapy with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer in daily clinical practice*, *BioMed Research International*. 2014: 987150
191. Krawczyk P. Kowalski D.M. Krawczyk K.W. i in., *Predictive and prognostic factors in second- and third-line erlotinib treatment in NSCLC patients with known status of the EGFR gene*, *Oncology Reports* 2013, 30(3): 1463-1472
192. Kubota K., Nishiwaki Y., Tamura T. i in., *Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study*, *J Thorac Oncol*. 2008, 3(12): 1439-45
193. Lecaer H., Barlesi F., Corre R. i in., *A multicentre phase II randomised trial of weekly docetaxel/gemcitabine followed by erlotinib on progression, vs the reverse sequence, in elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0504 study)*, *British Journal of Cancer* 2011, 105(8), 1123-1130
194. Lee D.H., Lee J.S., Kim S.-W. i in., *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*, *European Journal of Cancer* 2013, 49(15): 3111-312
195. Lee J.H., Lee K.E., Ryu Y.J. i in., *Comparison of gefitinib and erlotinib for patients with advanced Non-Small-Cell lung cancer*, *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2009, 66(4), 280-287
196. Lee J.Y., Lim S.H., Kim M. i in., *Is there any predictor for clinical outcome in EGFR mutant NSCLC patients treated with EGFR TKIs?*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2014, 73(5): 1063-1070
197. Lee Y., Shim H.S., Park M.S. i in., *High EGFR gene copy number and skin rash as predictive markers for EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced squamous cell lung carcinoma*, *Clinical Cancer Research* 2012, 18(6): 1760-1768
-

-
198. Lee Y.J., Choi H.J., Kim S.K. i in., *Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with non-small-cell lung cancer*, *Cancer* 2010, 116(5): 1336-1343
199. Li R.-C. Zheng L.-J. Fang M.-H. Yu S.-Y., *The presence of EGFR mutations predicts the response in Chinese non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib*, *International Journal of Biological Markers* 2014, 29(2): e112-e119
200. Li T., *Erlotinib as the second-line treatment for NSCLC patients of stage IIIb/IV*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12(12): 1297-1300
201. Lim S.H., Lee J.Y., Sun J.M. i in., *Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21*, *J Thorac Oncol.* 2014, 9(4): 506-511
202. Liu G., Cheng D., Ding K. i in., *Pharmacogenetic analysis of BR.21, a placebo-controlled randomized phase III clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer*, *Journal of Thoracic Oncology* 2012, 7(2): 316-322
203. Liu Y. Guo J. Wang Y. i in., *Classification and regression tree analysis of clinical patterns to predict the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with erlotinib*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2011, 14(10): 785-789
204. Locatelli-Sanchez M., Couraud S., Arpin D. i in., *Routine EGFR molecular analysis in non-small-cell lung cancer patients is feasible: Exons 18-21 sequencing results of 753 patients and subsequent clinical outcomes*, *Lung* 2013, 191(5): 491-499
205. Lynch T.J. Fenton D. Hirsh V. i in., *A randomized phase 2 study of erlotinib alone and in combination with bortezomib in previously treated advanced non-small cell lung cancer*, *Journal of Thoracic Oncology* 2009, 4(8): 1002-1009
206. Marchetti A., Milella M., Felicioni L. i in., *Clinical implications of KRAS mutations in lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors: An important role for mutations in minor clones*, *Neoplasia* 2009, 11(10): 1084-1092
207. Marotta V., Cioffi P., Scoccia L. i in., *Efficacy of erlotinib in the treatment of NSCLC*, *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2010, 24(4): 416-422
208. Mazzone F., Rotella V., Pratesi N. i in., *From clinical trials to clinical practice: Predictors of response to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer patients pretreated with chemotherapy*, *Tumori* 2011, 97(2): 160-165
-

-
209. Mehic B., Stanetic M., Tinjic L., Smoljanovic V., *Our experiences with erlotinib in second and third line treatment patients with advanced stage IIIB/ IV non-small cell lung cancer*, Bosnian journal of basic medical sciences / Udruzenje basicnih medicinskih znanosti = Association of Basic Medical Sciences 2008, 8(4): 386-390
210. Melosky B., Agulnik J., Assi H., *Retrospective practice review of treatment of metastatic non-small-cell lung cancer with second-line erlotinib*, Curr Oncol. 2008, 15(6): 279-85
211. Meng X., Loo Jr. B.W., Ma L. i in., *Molecular imaging with 11C-PD153035 PET/CT predicts survival in non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKI: A pilot study*, Journal of Nuclear Medicine 2011, 52 (10): 1573-1579
212. Milella M., Nuzzo C., Bria E. i in., *EGFR molecular profiling in advanced NSCLC: A prospective phase II study in molecularly/clinically selected patients pretreated with chemotherapy*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7(4): 672-680
213. Mok T., Wu Y.-L., Au J.S.-K. i in., *Efficacy and safety of erlotinib in 1242 East/South-East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer*, Journal of Thoracic Oncology 2010, 5(10):1609-1615
214. Moll Sendra J. Albert Mari A. Soler Company E., *Erlotinib: Efficacy in non-small cell lung cancer (2nd and subsequent lines of therapy)*, Atencion Farmaceutica 2013, 15(4): 230-236
215. Moro-Sibilot D., Vergnenegre A., Smit E.F. i in., *Second-line therapy for NSCLC in clinical practice: Baseline results of the European SELECTTION observational study*, Current Medical Research and Opinion 2010, 26(11): 2661-2672
216. Motoshima K. Nakamura Y. Sano K. i in., *Phase II trial of erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: Additive analysis of pharmacokinetics*, Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2013, 72(6): 1299-1304
217. Murray S. Karavasilis V. Bobos M. i in., *Molecular predictors of response to tyrosine kinase inhibitors in patients with Non-Small-Cell Lung Cancer*, Journal of Experimental and Clinical Cancer Research 2012, 31(1): 77
218. Nadler E., Forsyth M., Satram-Hoang S., Reyes C., *Costs and clinical outcomes among patients with second-line non-small cell lung cancer in the outpatient community setting*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7(1): 212-218
-

-
219. Nagai H., Tanaka S., Niimi M. i in., Seo N., *Safety of erlotinib treatment in outpatients with previously treated non-small-cell lung cancer in Japan*, International Journal of Clinical Oncology 2011, 16(5): 560-567
220. Nakagawa K., Kudoh S., Ohe Y. i in., *Postmarketing Surveillance Study of erlotinib in Japanese Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): An Interim Analysis of 3488 Patients (POLARSTAR)*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7 (8): 1296-1303
221. Natale R.B. Thongprasert S. Greco F.A. i in., *Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non - small-cell lung cancer*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29(8): 1059-1066
222. Nishio M., Yamanaka T., Matsumoto K., i in., *Serum heparan sulfate concentration is correlated with the failure of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with lung adenocarcinoma*, J Thorac Oncol. 2011, 6(11): 1889-1894
223. Paik P.K., Varghese A.M., Sima C.S. i in., *Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component*, Molecular Cancer Therapeutics 2012, 11(11): 2535-2540
224. Pan I.W., Mallick R., Dhanda R., Nadler E., *Treatment patterns and outcomes in patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer receiving second-line treatment in a community-based oncology network*, Lung Cancer 2013, 82(3): 469-476
225. Passaro A., Di Maio M., Del Signore E. i in., *Management of nonhematologic toxicities associated with different EGFR-TKIs in advanced NSCLC: a comparison analysis*, Clin Lung Cancer. 2014, 15(4): 307-312
226. Perez-Soler R., Chachoua A., Hammond L.A. i in., *Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer*, Journal of Clinical Oncology 2004, 22(16): 3238-3247
227. Perng R.-P., Yang C.-H., Chen Y.-M. i in., *High efficacy of erlotinib in Taiwanese NSCLC patients in an expanded access program study previously treated with chemotherapy*, Lung Cancer 2008, 62(1): 78-84
228. Pesek M. Benesova L. Belsanova B. i in., *Dominance of EGFR and insignificant KRAS mutations in prediction of tyrosine-kinase therapy for NSCLC patients stratified by tumor subtype and smoking status*, Anticancer Research 2009, 29(7): 2767-2773
-

-
229. Phelps MA, Stinchcombe TE, Blachly JS. i in., *Erlotinib in african americans with advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study with genetic and pharmacokinetic analyses*, Clin Pharmacol Ther. 2014, 96(2): 182-191
230. Platania M. Agustoni F. Formisano B. i in., *Clinical retrospective analysis of erlotinib in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer*, Targeted Oncology 2011, 6 (3): 181-186
231. Pluquet E, Cadranel J., Legendre A. i in., *Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival*, J Thorac Oncol. 2010, 5(4): 491-496
232. Quoix E, Westeel V, Moreau L, i in., *Second-line therapy in elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer*, Eur J Cancer Care (Engl). 2014, 23(3): 370-9
233. Ramalingam S.S. Blackhall F. Krzakowski M. i in., *Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30(27): 3337-3344
234. Ramalingam S.S. Spigel D.R. Chen D. i in., *Randomized phase II study of erlotinib in combination with placebo or R1507, a monoclonal antibody to insulin-like growth factor-1 receptor, for advanced-stage non-small-cell lung cancer*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29(34): 4574-4580
235. Reck M., Van Zandwijk N., Gridelli C. i in., *Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: Efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study*, Journal of Thoracic Oncology 2010, 5 (10): 1616-1622
236. Robinson D.M. Keating G.M. Perry C.M., *Erlotinib*, American Journal of Cancer 2005, 4(4): 247-252
237. Rosell R, Moran T, Queralt C. i in., *Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*, N Engl J Med 2009;361(10): 958-67
238. Rosell R., Perez-Roca L., Sanchez J.J. i in., *Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression*, PloS one 2009, 4(5): e5133
239. Rossi D., Denzetta D., Ugolini M. i in., *Activity and safety of erlotinib as second- And third-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II trial*, Targeted Oncology 2010, 5(4); 231-235
-

-
240. Rozensztajn N, Ruppert AM, Lavole A. i in., *Factors associated with early progression of non-small-cell lung cancer treated by epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors*, Cancer Med. 2014, 3(1): 61-9
241. Sakai K., Horiike A., Irwin D.L. i in., *Detection of epidermal growth factor receptor T790M mutation in plasma DNA from patients refractory to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*, Cancer Science 2013, 104(9): 1198-1204
242. Salazar F. Molina M.A. Sanchez-Ronco M. i in., *First-line therapy and methylation status of CHFR in serum influence outcome to chemotherapy versus EGFR tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy in stage IV non-small-cell lung cancer patients*, Lung Cancer 2011, 72(1): 84-91
243. Santarpia M., Magri I., Sanchez-Ronco M. i in., *mRNA expression levels and genetic status of genes involved in the EGFR and NF-B pathways in metastatic non-small-cell lung cancer patients*, Journal of translational medicine 2011, 9: 163
244. Scagliotti G.V., Bondarenko I., Blackhall F. i in., *Randomized, phase III trial of figitumumab in combination with erlotinib versus erlotinib alone in patients with nonadenocarcinoma nonsmall-cell lung cancer*. Ann Oncol. 2014 Nov 13. pii: mdv517. [Epub ahead of print]
245. Scagliotti G.V. Krzakowski M. Szczesna A. i in., *Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial*, Journal of Clinical Oncology 2012, 30(17): 2070-2078
246. Scagliotti GV., Novello S, Schiller JH. i in., *Rationale and design of MARQUEE: a phase III, randomized, double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer*, Clin Lung Cancer 2012;13(5): 391-5
247. Schneider CP, Heigener D, Schott-von-Römer K, i in., *Epidermal growth factor receptor-related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non-small cell lung cancer: an analysis of patients from german centers in the TRUST study*, Journal of thoracic oncology 2008, 3(12): 1446-1453
248. Sequist L.V. Von Pawel J. Garmey E.G. i in., *Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29(24): 3307-3315
-

-
249. Shao L., Hong W., Zheng L. i in., *Joint serum tumor markers serve as survival predictive model of erlotinib in the treatment of recurrent non-small cell lung cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2014, 17(5): 391-400
250. Shao L., Song Z., Hu L. i in., *Analysis of the efficacy and survival of third-line treatment in advanced non-small cell lung cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2012, 15(6): 369-374
251. Sheikh N. Chambers C.R., *Efficacy vs. effectiveness: erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*, Journal of Oncology Pharmacy Practice 2013, 19(3): 228-236
252. Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. i in., *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*, New England Journal of Medicine 2005, 353(2): 123-132
253. Shin H.-J., Kim T.-O., Kang H.-W. i in., *Comparison of therapeutic efficacy of gefitinib and erlotinib in patients with squamous cell lung cancer*, Tuberculosis and Respiratory Diseases 2011, 71(1): 15-23
254. Sholl L.M., Xiao Y., Joshi V. i in., *EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and immunohistochemistry*, American Journal of Clinical Pathology 2010, 133(6): 922-934
255. Song Z., Lin B., Shao L., Zhang Y., *Therapeutic efficacy of gefitinib and erlotinib in patients with advanced lung adenosquamous carcinoma*, J Chin Med Assoc 2013, 76(9): 481-5
256. Spigel D.R., Burris III H.A., Greco F.A. i in., *Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29(18): 2582-2589
257. Spigel D.R., Edelman M.J., Mok T. i in., *Treatment rationale study design for the MetLung trial: A randomized, double-blind phase III study of onartuzumab (MetMAB) in combination with erlotinib versus erlotinib alone in patients who have received standard chemotherapy for stage IIIB or IV met-positive non-small-cell lung cancer*, Clinical Lung Cancer 2012, 13(6): 500-504
258. Spigel D.R., Ervin T.J., Ramlau R.A. i in., *Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer*, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013, 31(32): 4105-4114
-

-
259. Spigel D.R., Lin M., O'Neill V., Hainsworth J.D., *Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer*, Cancer 2008, 112(12): 2749-2755
260. Stathopoulos G.P., Trafalis D., Dimitroulis J. i in., *Erlotinib treatment in pretreated patients with non-small cell lung cancer: A phase II study*, Oncology Letters 2010, 1(2): 335-338
261. Stepanski E.J., Houts A.C., Schwartzberg L.S. i in., *Second- and third-line treatment of patients with non-small-cell lung cancer with erlotinib in the community setting: Retrospective study of patient healthcare utilization and symptom burden*, Clinical Lung Cancer 2009, 10(6): 426-432
262. Stephenson J.J., Nemunaitis J., Joy A.A. i in., *Randomized phase 2 study of the cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (MK-7965) versus erlotinib in patients with non-small cell lung cancer*, Lung Cancer 2014, 83(2): 219-223
263. Sun J.-M., Won Y.-W., Kim S.T. i in., *The different efficacy of gefitinib or erlotinib according to epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations in Korean non-small cell lung cancer patients*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2011, 137(4): 687-694
264. Suzuki H., Hirashima T., Okamoto N. i in., *The relationship between tyrosine kinase inhibitor therapy and overall survival in patients with non-small cell lung cancer carrying EGFR mutations*, Chinese Journal of Cancer 2013, 32(3): 36-140
265. Suzumura T. Kimura T. Kudoh S. i in., *Comparison of adverse events of erlotinib with those of gefitinib in patients with non-small cell lung cancer: a case-control study in a Japanese population*, Osaka city medical journal 2012, 58(1): 25-34
266. Suzumura T. Kimura T. Kudoh S. i in., *Reduced CYP2D6 function is associated with gefitinib-induced rash in patients with non-small cell lung cancer*, BMC Cancer 2012, 12: 568
267. Takahashi T. Yamamoto N. Nukiwa T. i in., *Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer*, Anticancer Research 2010, 30(2): 557-563
268. Takashima N. Kimura T. Watanabe N. i in., *Prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received erlotinib treatment and subsequent dose reduction due to skin rash*, Onkologie 2012, 35(12): 747-752
-

-
269. Takeda M., Okamoto I., Fujita Y. i in., *De novo resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive patients with non-small cell lung cancer*, J Thorac Oncol. 2010, 5(3): 399-400
270. Tan EH., Ramlau R., Pluzanska A., i in., *A multicentre phase II gene expression profiling study of putative relationships between tumour biomarkers and clinical response with erlotinib in non-small-cell lung cancer*, Ann Oncol. 2010 , 21(2): 217-22
271. Tanaka K., Hata A., Kaji R. i in., *Cytokeratin 19 fragment predicts the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation*, Journal of Thoracic Oncology 2013, 8(7): 892-898
272. Tang C. Gao H. Li X. i in., *Different treatment orders achieved similar clinical results: A retrospective study for retreatment of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in 120 patients with non-small-cell lung cancer*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2014, 140(3) : 427-433
273. Tang J., Zhu Y., Wu W. i in., *Clinical observation of erlotinib in the treatment of advanced and previously treated non-small cell lung cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009, 12(12): 1276-1281
274. Tiseo M. Gridelli C. Cascinu S. i in., *An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data report from Italy*, Lung Cancer 2009, 64(2): 199-206
275. Tiseo M., Andreoli R., Gelsomino F. i in., *Correlation between erlotinib pharmacokinetics, cutaneous toxicity and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*, Lung Cancer 2014, 83(2): 265-271
276. Tsao A.S. Liu S. Lee J.J. i in., *Clinical outcomes and biomarker profiles of elderly pretreated NSCLC patients from the BATTLE trial*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7(11): 1645-1652
277. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, i in., *Erlotinib in Lung Cancer — Molecular and Clinical Predictors of Outcome*, N Engl J Med 2005; 353: 133-44
278. Tseng J.-S., Yang T.-Y., Chen K.-C. i in., *Retrospective study of erlotinib in patients with advanced squamous lung cancer*, Lung Cancer 2012, 77(1): 128-133
279. Uhm J.E., Park B.-B., Ahn M.-J. i in., *Erlotinib monotherapy for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: A multicenter trial by the Korean Cancer Study Group*, Journal of Thoracic Oncology 2009, 4(9): 1136-1143
-

-
280. Umekawa K., Kimura T., Kudoh S. i in., *Plasma RANTES, IL-10, and IL-8 levels in non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs*, BMC research notes 2013, 6: 139
281. Van Meerbeeck J(1), Galdermans D, Bustin F i in., *Survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with erlotinib: expanded access programme data from Belgium (the TRUST study)*, Eur J Cancer Care (Engl) 2014, 23(3): 370-379
282. Vergnenegre A. Smit E.F. Toy E. i in., *Second-line therapy for non-small cell lung cancer in clinical practice: Final results and treatment pathways from the SELECTION observational study*, Current Medical Research and Opinion 2012, 28(8): 1253-1262
283. Vergnenegre A., Monnet I., Chouaid C. i in., *Multicenter observational study of erlotinib therapy (OBSTAR) for non small-cell lung cancer: A GFPC study*, Lung Cancer 2011, 74(2): 264-267
284. Wagner M., Besse B., Balleyguier C., Soria JC., *Leptomeningeal and medullary response to second-line erlotinib in lung adenocarcinoma*, J Thorac Oncol. 2008 , 3(6): 677-679
285. Wang T., Sun J., Gao W. i in., *Clinical study of erlotinib in the treatment of patients with advanced stage non-small cell lung cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009, 12(12): 1287-1290
286. Wang Y.-S., Miao L.-Y., Liu L. i in., *Serum cytokine levels in patients with advanced non-small cell lung cancer: Correlation with clinical outcome of erlotinib treatment*, Chinese Medical Journal. 2013, 126(20): 3931-3935
287. Wang ZJ., An TT., Mok T. i in., *Immediate Versus Delayed Treatment with EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors after First-line Therapy in Advanced Non-small-cell Lung CANCER*, Chin J Cancer Res. 2011, 23(2): 112-117
288. Webb S., Thomas M., Metcalf C. i in., *EGFR mutation testing in NSCLC: Patterns of care and outcomes in Western Australia*, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2009, 5(1): 66-71
289. Weber B., Hager H., Sorensen B.S. i in., *EGFR mutation frequency and effectiveness of erlotinib: A prospective observational study in danish patients with non-small cell lung cancer*, Lung Cancer 2014, 83(2): 224-230
290. Weickhardt A.J., Scheier B., Burke J.M. i in., *Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer*, Journal of Thoracic Oncology 2012, 7(12): 1807-1814
-

-
291. Wheatley-Price P., Ding K., Seymour L. i in., 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, *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26(14):2350-2357
292. Winther Larsen A., Nissen PH., Meldgaard P. i in., *EGFR CA repeat polymorphism predict clinical outcome in EGFR mutation positive NSCLC patients treated with erlotinib*, *Lung Cancer*. 2014: S0169-5002(14)00274-8
293. Witta S.E., Jotte R.M., Konduri K. i in., *Randomized phase II trial of erlotinib with and without entinostat in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed on prior chemotherapy*, *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(18): 2248-2255
294. Wu J.-Y., Wu S.-G., Yang C.-H. i in., *Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations*, *Lung Cancer* 2011, 72(2): 205-212
295. Wu W.-S. Chen Y.-M. Tsai C.-M. i in., *Erlotinib has better efficacy than gefitinib in adenocarcinoma patients without EGFR-activating mutations, but similar efficacy in patients with EGFR-activating mutations*, *Experimental and Therapeutic Medicines* 2012, 3:207-213
296. Wu W.-S. Chen Y.-M. Tsai C.-M. i in., *The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor erlotinib has changed the causes of death of patients with advanced non-small-cell lung cancer*, *Journal of the Chinese Medical Association* 2013, 76(12): 682-685
297. Wu Y., Tao H., Tang J., i in., *A retrospective study of erlotinib in the treatment of 70 patients with non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009., 12(12): 1309-1311
298. Yamada K. Takayama K. Kawakami S. i in., *Phase II trial of erlotinib for Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Results of lung oncology group in Kyushu (LOGiK0803)*, *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2013, 43(6): 629-635
299. Yang J. Yang Y. Huang Y. i in., *The impact of smoking status on the efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12(12): 1266-1270
300. Yang Y. Hua Y. Wu Y. Yuan H., *A retrospective analysis of erlotinib and TP/GP regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2009, 12(12): 1301-1304
-

-
301. Yang Y. Wu Y. Hua Y. Yuan H., *Clinical observation of erlotinib in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer*, Chinese Journal of Lung Cancer 2009, 12(7): 789-791
302. Ying H., Yang X.D., Sun Z. i in., *Lifestyle risks exposure and response predictor of gefitinib in patients with non-small cell lung cancer*. Med Oncol. 2014; 31 (10): 220.
303. Yoshida T. Yamada K. Azuma K. i in., *Comparison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis*, Medical oncology (Northwood, London, England) 2013, 30(1): 349
304. Yoshioka H., Komuta K., Imamura F. i in., *Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients in the phase IV POLARSTAR surveillance study of Japanese patients with non-small-cell lung cancer*. Lung Cancer. 2014; 86 (2): 201-6.
305. Zhao H.Y. Zhang Y. Huang H. i in., *Efficacy of erlotinib on advanced non-small cell lung cancer*, Ai zheng = Aizheng = Chinese Journal of Cancer 2008, 27(4): 393-399
306. Zheng L. Lin B. Song Z. i in., *Relationship between BIM gene polymorphism and therapeutic efficacy in the retreatment of advanced non-small cell lung cancer with tyrosine kinase inhibitor*, Chinese Journal of Lung Cancer 2013, 16(12): 632-638
307. Zhou S. Ren S. Yan L. i in., *Clinical efficacy of erlotinib in patients previously treated for advanced non-small cell lung cancer*, Respiriology 2009, 14(5): 709-715
308. Zhu Y.-J. Xia Y. Ren G.-J. i in., *Efficacy and clinical/molecular predictors of erlotinib monotherapy for Chinese advanced non-small cell lung cancer*, Chinese Medical Journal. 2010, 123(22): 3200-3205
309. Zugazagoitia J, Puente J, González-Larriba JL, i in., *Erlotinib versus pemetrexed for pretreated non-squamous non-small cell lung cancer patients in clinical practice*, Oncology 2013 84(5): 255-64

IV etap przeglądu systematycznego:

310. Chang A. Parikh P. Thongprasert S. i in., *Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: Subset analysis from the ISEL study*, Journal of Thoracic Oncology 2006, 1(8): 847-855
311. Cufer T. Vrdoljak E. Gaafar R. i in., *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*, *Anti-Cancer Drugs* 2006, 17(4): 401-409
312. Dai H, Xu L, Xia C, Chen W, *A randomized clinical study of gefitinib and pemetrexed as second line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer*, *Chinese Journal of Lung Cancer* 2013, 16(8): 405-10
313. Douillard J.-Y. Shepherd F.A. Hirsh V. i in., *Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial*, *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28(5): 744-752
314. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, i in., *Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer*, *Journal of clinical oncology* 2006, 24(31): 5034-42
315. Kim E.S. Hirsh V. Mok T. i in., *Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial*, *The Lancet* 2008, 372(9652): 1809-1818
316. Lee D.H. Park K. Kim J.H. i in., *Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy*, *Clinical Cancer Research* 2010, 16(4): 1307-1314
317. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, i in., *Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer*, *J Clin Oncol.* 2008 ;26(26): 4244-4252
318. Sekine I. Ichinose Y. Nishiwaki Y. i in., *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*, *Annals of Oncology.* 2009, 20(9): 1483-1488
319. Sun JM, Lee KH, Kim SW, i in., *Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial*, *Cancer.* 2012, 118(24): 6234-6242
320. Thatcher N. Chang A. Parikh P. i in., *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)*, *Lancet* 2005, 366(9496): 1527-1537
-

-
321. Yamamoto N, Nishiwaki Y, Negoro S. i in., *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*, J Thorac Oncol. 2010, 5(7): 1042-1047
-