

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

Analiza kliniczna – aktualizacja



Warszawa

2015

Spis treści

Spis treści	2
Skróty i akronimy	3
1 Uwaga nr 1	4
1.1 Aktualizacja przeglądu systematycznego badań pierwotnych	4
1.1.1 Metodyka aktualizacji przeglądu baz danych	4
1.1.2 Wyniki aktualizacji przeglądu badań klinicznych	4
1.1.3 Analiza zidentyfikowanych prac	5
1.1.4 Strategia przeszukiwania baz danych (badania pierwotne) – aktualizacja	8
1.1.5 Prace włączone do opracowania (badania pierwotne) – aktualizacja	13
1.1.6 Prace wykluczone (badania pierwotne) – aktualizacja	13
1.2 Aktualizacja przeglądu systematycznego opracowań wtórnych	16
1.2.1 Metodyka aktualizacji przeglądu baz danych	16
1.2.2 Wyniki aktualizacji przeglądu badań klinicznych	16
1.2.3 Strategia przeszukiwania baz danych (opracowania wtórne) – aktualizacja	18
1.2.4 Prace wykluczone (opracowania wtórne) – aktualizacja	20
2 Uwaga nr 2	22
3 Uwaga nr 3	24
4 Uwaga nr 4	25
Spis tabel	26
Spis rycin	27

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności, przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
HR	iloraz ryzyka, hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
p.p.	punkty procentowe
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)

1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2. Rozporządzenia) – w szczególności nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności w zakresie wyników jakości życia.

W niniejszym dokumencie przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego badań oraz opracowań wtórnych. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Do kwestii braku przedstawienia danych dotyczących skuteczności w zakresie wyników jakości życia odniesiono się w Uwadze nr 4 – por. rozdz. 4.

1.1 Aktualizacja przeglądu systematycznego badań pierwotnych

1.1.1 Metodyka aktualizacji przeglądu baz danych

W dniu 29.10.2015 r. przeprowadzono ponowne przeszukanie baz danych EMBASE, Medline (PubMed) oraz The Cochrane Library. Wykorzystano analogiczne strategie przeszukiwania baz danych jak w przeglądzie pierwotnym – por. Tab. 3, Tab. 4 i Tab. 5. W przypadku baz EMBASE oraz Medline (PubMed) wykorzystano dostępne filtry ograniczające wyniki do publikacji opublikowanych od 1 października 2014 r. W przypadku bazy The Cochrane Library wykorzystano filtr ograniczający wyniki do publikacji opublikowanych od 2014 r. Przyjęto jednakową metodykę przeglądu badań pierwotnych, w tym kryteria włączenia i wykluczenia badań, jak w pierwotnej wersji przeglądu systematycznego.

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku niezgodności między badaczami przyjęto, że dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Dane dotyczące badań pierwotnych ekstrahowane były przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności.

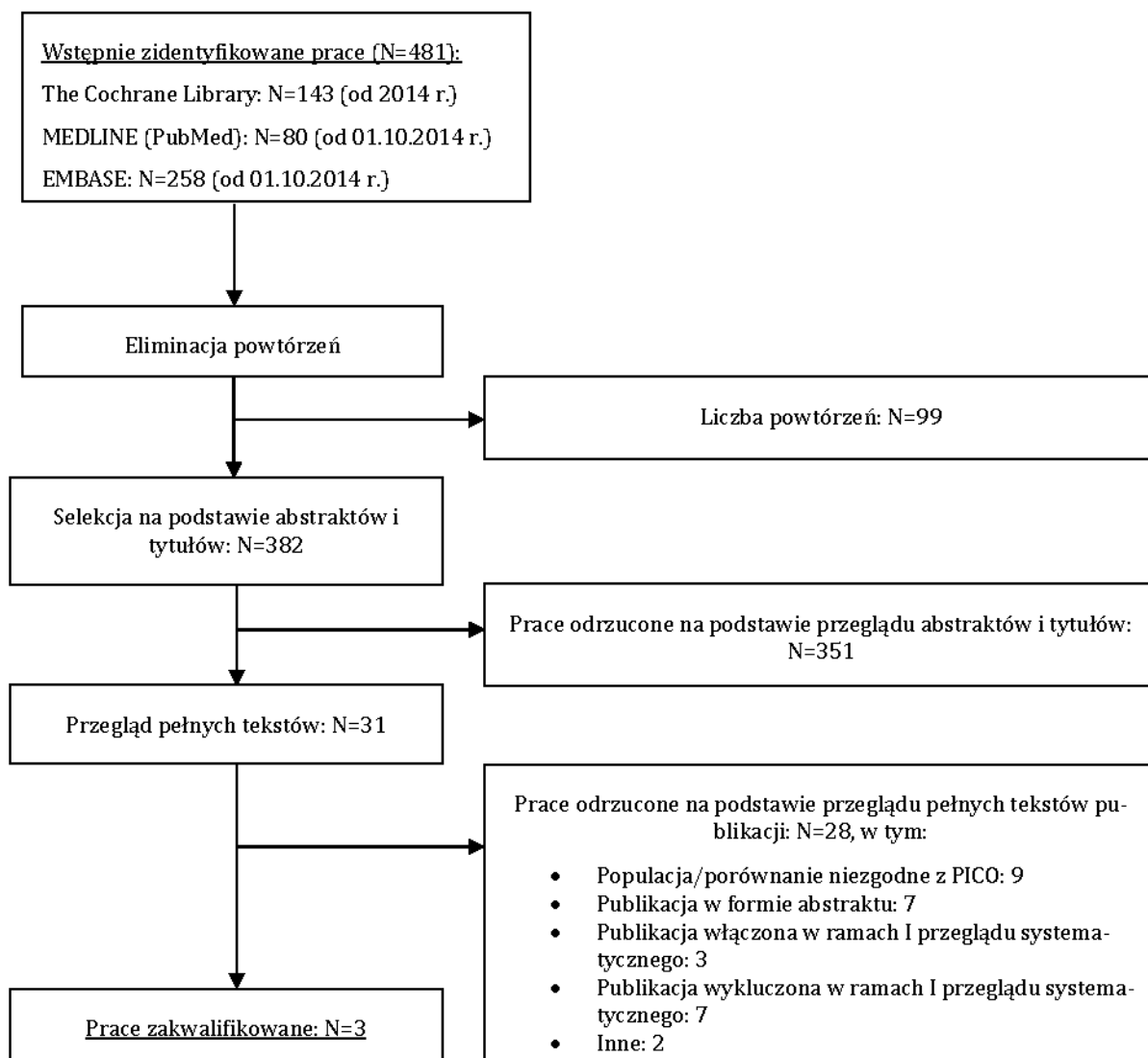
1.1.2 Wyniki aktualizacji przeglądu badań klinicznych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 481 artykułów i abstraktów. Po wykluczeniu powtórzeń oceniono 382 prace pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 31 prac, których pełne teksty poddano szcze-

główniej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Zidentyfikowano trzy publikacje dotyczące trzech uprzednio zidentyfikowanych i włączonych do przeglądu systematycznego badań klinicznych. Kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych z przeglądu przedstawiono odpowiednio w Tab. 6 i Tab. 7.

Przeprowadzono również aktualizację przeszukania rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami. Nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu – por. Tab. 8.

Ryc. 1. Diagram selekcji badań pierwotnych.



1.1.3 Analiza zidentyfikowanych prac

Poniżej omówiono każdą spośród trzech zakwalifikowanych do włączenia prac zidentyfikowanych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

1.1.3.1 Novello 2015 (badanie LUME-LUNG 1)

W publikacji Novello 2015 przedstawiono wyniki z badania LUME-LUNG 1 dotyczące oceny wyników leczenia dokonywanej przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*). W publikacji raportowano wyniki dotyczące jakości życia oraz czasu do pogorszenia kaszlu, duszności i bólu, które przedstawiono uprzednio w analizie klinicznej, rozdz. 5.3. *Jakość życia*. Ponadto, w publikacji przedstawiono wyniki dotyczące poszczególnych pytań kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Dla większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a docetakselem w skojarzeniu z placebo. Istotne statystycznie różnice pomiędzy terapiami wykazano dla następujących pytań:

- kwestionariusz EORTC QLQ-C30:
 - pytanie 14. Nudności: HR=1,27, 95% CI=(1,03; 1,57), p=0,0262,
 - pytanie 15. Wymioty: HR=1,42, 95% CI=(1,11; 1,81), p=0,0047,
 - pytanie 17: Biegunka: HR=1,86, 95% CI=(1,51; 2,29), p<0,0001,
 - pytanie 30: Ocena jakości życia: HR=0,82, 95% CI=(0,68; 1,00), p=0,0470,
- kwestionariusz EORTC QLQ-LC13:
 - pytanie 11: Ból ramienia lub barku: HR=0,79, 95% CI=(0,63; 1,00), p=0,0470.

W publikacji Novello 2015 przedstawiono również wyniki jakości życia oceniane za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz EQ-VAS w ciągu 30 tyg. (wyniki raportowano co 3 tyg.). W przypadku obu kwestionariuszy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem a placebo w skojarzeniu z docetakselem.

1.1.3.2 Rulli 2015 (badanie TAILOR)

W publikacji Rulli 2015 przedstawiono wyniki z badania TAILOR w dwóch podgrupach pacjentów, tj. z mutacją KRAS (23,4% pacjentów, w tym 22,9% w grupie docetakselu oraz 23,8% w grupie erlotynibu) oraz bez mutacji KRAS. Występowanie mutacji KRAS nie było rozważane w pozostałych zidentyfikowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w pierwotnym przeglądzie systematycznym. Ponadto, w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji pacjentów z gruczolakorakiem (odsetek pacjentów z gruczolakorakiem w całkowitej populacji pacjentów z badania TAILOR wynosi 69%, a zatem jest niższy niż wartość przyjęta w kryteriach włączenia badań, tj. $\geq 75\%$).

W związku z powyższym wyniki badania TAILOR przyjęte w ramach analiz skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonych w pierwotnym przeglądzie systematycznym nie uległy zmianie. Tym samym nie było konieczności aktualizacji wyników i ponownego przeprowadzenia analiz, w tym metaanalizy sieciowej.

1.1.3.3 Lee 2015 (badanie S103)

W publikacji Lee 2015 przedstawiono wyniki z badania S103 w dwóch podgrupach pacjentów, tj. pacjentów ze Wschodniej Azji (Chin, Hong Kongu, Korei i Taiwanu) i pozostałych (Indie, Brazylia, Australia, Wielka Brytania). Analiza wyników w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią pemetreksesem i erlotynibem w obu podgrupach pacjentów (por. Tab. 1).

Tab. 1. Wyniki z publikacji Lee 2015 (badanie S103) – OS i PFS.

Porównanie	pacjenci ze Wschodniej Azji				pozostali pacjenci			
	PFS		OS		PFS		OS	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
pemetreksed vs erlotynib	1,20 (0,76-1,90)	0,430	1,56 (0,88-2,75)	0,124	0,83 (0,48-1,43)	0,505	1,43 (0,72-2,83)	0,309

Również wyniki w zakresie odsetka osób z chorobą kontrolowaną nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią pemetreksesem i erlotynibem, zarówno w populacji pacjentów ze Wschodniej Azji, jak i w populacji pozostałych pacjentów (por. Tab. 2).

Tab. 2. Wyniki z publikacji Lee 2015 (badanie S103) – odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną.

Grupa pacjentów	erlotynib	pemetreksed	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)	p	RD (95% CI) w p.p.	p	
pacjenci ze Wschodniej Azji	25/49 (51,0%)	22/43 (51,2%)	0,99 (0,44; 2,26)	0,9891	-0,14 (-20,62; 20,33)	0,9891	702,33 NNH (4,85 NNH; 4,92 NNT)
pozostali pacjenci	18/33 (54,5%)	23/37 (62,2%)	0,73 (0,28; 1,90)	0,5189	-7,62 (-30,70; 15,47)	0,5178	13,13 NNH (3,26 NNH; 6,47 NNT)

W ramach pierwotnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych rasa pacjentów nie stanowiła kryterium włączenia/wykluczenia badań – wśród zidentyfikowanych dziewięciu badań klinicznych pięć zostało przeprowadzonych w populacji azjatyckiej. W jednym badaniu nie podano informacji nt. odsetka pacjentów rasy azjatyckiej, a do pozostałych badań włączano zarówno pacjentów rasy azjatyckiej, jak i innych.

Autorzy publikacji podkreślili, że badanie S103 zaprojektowane zostało w celu oszacowania wyników PFS w całkowitej populacji ITT. Tym samym ocena wyników przeprowadzona w podgrupach nie ma wystarczającej mocy statystycznej, co oznacza, że wyniki raportowane w publikacji Lee 2015 należy interpretować ostrożnie i w kontekście powyższego ograniczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak różnic pomiędzy porównywanymi w publikacji Lee 2015 grupami pacjentów w zakresie OS, PFS i odsetka pacjentów z chorobą kontrolowaną, nie zdecydowano się na zmianę wyników badania S103 uwzględnionych w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Tym samym nie było konieczności aktualizacji wyników i ponownego przeprowadzenia analiz, w tym metaanalizy sieciowej.

1.1.4 Strategia przeszukiwania baz danych (badania pierwotne) – aktualizacja

Tab. 3. Badania pierwotne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 29.10.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Lung Neoplasms" [Mesh]	183 249
#2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [Mesh]	35 292
#3	"Carcinoma, Large Cell" [Mesh]	1998
#4	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar" [Mesh]	2480
#5	"lung tumour" [TIAB]	766
#6	"lung tumor" [TIAB]	4661
#7	"lung neoplasm" [TIAB]	300
#8	"lung cancer" [TIAB]	103 565
#9	"lung carcinoma" [TIAB]	14 526
#10	"lung" [TIAB] AND "squamous cell carcinoma" [TIAB]	7617
#11	"lung" [TIAB] AND "adenocarcinoma" [TIAB]	19 957
#12	"lung" [TIAB] AND "large cell carcinoma" [TIAB]	1381
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	220 749
#14	relaps* [TIAB]	133 799
#15	refract* [TIAB]	135 567
#16	recurren* [TIAB]	408 503
#17	resist* [TIAB]	768 924
#18	"prior treatment" [TIAB]	5213
#19	"prior therapy" [TIAB]	1487
#20	"previously treated" [TIAB]	12 268
#21	"pretreated" [TIAB]	51 192
#22	"pre treated" [TIAB]	6810
#23	"second line" [TIAB]	14 466
#24	"2nd line" [TIAB]	192
#25	"rescue chemotherapy" [TIAB]	26
#26	"failed chemotherapy" [TIAB]	72
#27	"progressive" [TIAB]	217 157
#28	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1 635 090
#29	"nintedanib" [Supplementary Concept]	88
#30	Nintedanib	180
#31	Nintedanib esylate	180
#32	vargatef	182
#33	BIBF 1120	196
#34	BIBF1120	188
#35	BIBF-1120	196
#36	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	205
#37	"pemetrexed" [Supplementary Concept]	1364
#38	pemetrexed	2173
#39	N-(4-(2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-5-yl)ethyl)benzoyl)glutamic acid	0
#40	MTA	6281
#41	LY 231514	2176
#42	LY231514	2200

Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza kliniczna – uzupełnienie.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#43	LY-231514	2176
#44	LY 231,514	2173
#45	LY-231,514	2173
#46	pemetrexed disodium	2173
#47	ALIMTA	2185
#48	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	6312
#49	erlotinib	4548
#50	"erlotinib" [Supplementary Concept]	2634
#51	N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine)	3
#52	erlotinib hydrochloride	4548
#53	erlotinib HCl	4548
#54	11C-erlotinib	4548
#55	Tarceva	4579
#56	tarceva lung	2913
#57	CP 358774	4548
#58	CP 358,774	4550
#59	CP-358,774	4550
#60	OSI-774	4571
#61	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60	4601
#62	"gefitinib" [Supplementary Concept]	3327
#63	gefitinib	5069
#64	N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-(4-morpholinyl)propoxy)-4-quinazolinamide	0
#65	Iressa	5178
#66	ZD1839	5124
#67	ZD 1839	5081
#68	#62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67	5220
#69	docetaxel [Supplementary Concept]	7672
#70	docetaxel	11 569
#71	docetaxel hydrate	11 569
#72	docetaxel trihydrate	11 569
#73	docetaxol	11 580
#74	docetaxel anhydrous	11 569
#75	N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaxol	11 570
#76	Taxoltere metro	11 569
#77	Taxotere	11 717
#78	NSC 628503	11 569
#79	RP 56976	11 569
#80	RP-56976	11 569
#81	#69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80	11 728
#82	#13 AND #28 AND (#36 OR #48 OR #61 OR #68 OR #81)	3433
#83	randomized controlled trial [pt]	398 253
#84	controlled clinical trial [pt]	89 552
#85	randomized [tiab]	358 904
#86	placebo [tiab]	170 347
#87	clinical trials as topic [mesh: noexp]	173 172
#88	randomly [tiab]	241 513
#89	trial [ti]	144 026

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#90	#83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89	994 002
#91	animals [mh] NOT humans [mh]	4 056 682
#92	#90 NOT #91	917 116
#93	#82 AND #92	818
#94	#93 od 01.10.2014	80

Tab. 4. Badania pierwotne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 29.10.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'lung neoplasm'/exp AND [embase]/lim	241 766
#2	'lung neoplasms'/exp AND [embase]/lim	241 766
#3	'carcinoma, non-small-cell lung'/exp AND [embase]/lim	81 758
#4	'adenocarcinoma, bronchiolo-alveolar'/exp AND [embase]/lim	2822
#5	'carcinoma, large cell'/exp AND [embase]/lim	3172
#6	'lung tumour' AND [embase]/lim	964
#7	'lung tumor'/exp AND [embase]/lim	241 766
#8	'lung neoplasm' AND [embase]/lim	712
#9	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	231 748
#10	'lung carcinoma'/exp AND [embase]/lim	120 038
#11	'lung'/exp AND 'squamous cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	2170
#12	'lung'/exp AND 'adenocarcinoma'/exp AND [embase]/lim	3044
#13	'lung'/exp AND 'large cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	329
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	243 822
#15	relaps*:ab,ti AND [embase]/lim	182 940
#16	refract*:ab,ti AND [embase]/lim	151 078
#17	recurren*:ab,ti AND [embase]/lim	477 660
#18	resist*:ab,ti AND [embase]/lim	776 639
#19	'prior treatment':ab,ti AND [embase]/lim	7252
#20	'previously treated':ab,ti AND [embase]/lim	17 383
#21	'prior therapy':ab,ti AND [embase]/lim	3156
#22	'pretreated':ab,ti AND [embase]/lim	57 277
#23	'pre treated':ab,ti AND [embase]/lim	10 209
#24	'second line':ab,ti AND [embase]/lim	21 173
#25	'2nd line':ab,ti AND [embase]/lim	1519
#26	'rescue chemotherapy':ab,ti AND [embase]/lim	39
#27	'failed chemotherapy':ab,ti AND [embase]/lim	112
#28	'progressive':ab,ti AND [embase]/lim	249 125
#29	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1 778 957
#30	'nintedanib'/syn OR 'vargatef'/syn AND [embase]/lim	897
#31	'pemetrexed'/syn OR 'alimta'/syn AND [embase]/lim	8184
#32	'erlotinib'/syn OR 'tarceva'/syn AND [embase]/lim	18 867
#33	'gefitinib'/syn OR 'iressa'/syn AND [embase]/lim	17 582
#34	'docetaxel'/syn OR 'taxotere'/syn AND [embase]/lim	39 332
#35	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	65 537
#36	#14 AND #29 AND #35	8406

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#37	#36 AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR random*:ab,ti OR 'rct':ab,ti OR 'controlled trial':ab,ti OR 'clinical trial':ab,ti OR 'single blind procedure' OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'cross over':ab,ti OR 'crossover':ab,ti OR 'placebo'/exp OR 'placebo':ab,ti OR (doubl* AND blind*:ab,ti) OR (singl* AND blind*:ab,ti) OR ('open':ab,ti AND label*:ab,ti) OR factorial*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocate*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti)	2183
#38	#37 od 01.10.2014	258

Tab. 5. Badania pierwotne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 29.10.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Lung Neoplasms"	4940
#2	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	5122
#3	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	2635
#4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2553
#5	"Carcinoma, Large Cell"	80
#6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] explode all trees	74
#7	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"	29
#8	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar] explode all trees	29
#9	"lung tumour"	17
#10	"lung neoplasm"	24
#11	lung cancer	12 022
#12	lung carcinoma	5024
#13	lung and squamous cell carcinoma	902
#14	"lung" and "adenocarcinoma"	1038
#15	"lung" and "large cell carcinoma"	69
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	12 663
#17	relaps*	19 133
#18	refract*	11 138
#19	recurren*	38 861
#20	resist*	38 617
#21	prior treatment	24 922
#22	prior therapy	22 968
#23	previously treated	10 683
#24	pretreated	1914
#25	pre treated	10 700
#26	second line	6235
#27	2nd line	651
#28	rescue chemotherapy	678
#29	failed chemotherapy	1466
#30	progressive	10 481
#31	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	136 548
#32	nintedanib	44
#33	vargatef	1
#34	BIBF 1120	30
#35	BIBF1120	1
#36	BIBF-1120	30

Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza kliniczna – uzupełnienie.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#37	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	64
#38	pemetrexed	518
#39	N- (4- (2- (2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo (2,3-d) pyrimidin-5-yl) ethyl) benzoyl) glutamic acid	0
#40	MTA	244
#41	LY 231514	1
#42	LY231514	6
#43	LY-231514	1
#44	LY 231,514	0
#45	LY-231,514	0
#46	pemetrexed disodium	8
#47	ALIMTA	16
#48	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	761
#49	erlotinib	577
#50	N- (3-ethynylphenyl) -6,7-bis (2-methoxyethoxy) quinazolin-4-amine	0
#51	erlotinib hydrochloride	5
#52	erlotinib HCl	3
#53	11C-erlotinib	0
#54	Tarceva	41
#55	CP 358774	1
#56	CP 358,774	0
#57	CP-358,774	0
#58	CP-358774	1
#59	OSI-774	9
#60	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	580
#61	gefitinib	351
#62	N- (3-chloro-4-fluorophenyl) -7-methoxy-6- (3- (4-morpholinyl) propoxy)	0
#63	Iressa	72
#64	ZD1839	47
#65	ZD 1839	4
#66	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65	386
#67	docetaxel	2881
#68	docetaxel hydrate	0
#69	docetaxel trihydrate	0
#70	docetaxol	8
#71	docetaxel anhydrous	1
#72	N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaxol	0
#73	Taxoltere metro	0
#74	Taxotere	205
#75	NSC 628503	1
#76	RP 56976	3
#77	RP-56976	3
#78	#67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	2964
#79	#16 and #31 and (#37 OR #48 OR #60 OR #66 OR #78)	799
#80	#79 od 2014 r.	143

1.1.5 Prace włączone do opracowania (badania pierwotne) – aktualizacja

Tab. 6. Badania pierwotne włączone do raportu w ramach aktualizacji.

Lp.	Tytuł publikacji	Badanie
1	Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2015;51(3):317-26.	LIME-LUNG 1
2	Rulli E, Marabese M, Torri V, et al. Value of KRAS as prognostic or predictive marker in NSCLC: results from the TAILOR trial. <i>Ann Oncol</i> . 2015;26(10):2079-84.	TAILOR
3	Lee DH, Lee JS, Wang J, et al. Pemetrexed-Erlotinib, Pemetrexed Alone, or Erlotinib Alone as Second-Line Treatment for East Asian and Non-East Asian Never-Smokers with Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer: Exploratory Subgroup Analysis of a Phase II Trial. <i>Cancer Res Treat</i> . 2015;47(4):616-29.	S103

1.1.6 Prace wykluczone (badania pierwotne) – aktualizacja

Tab. 7. Badania pierwotne wykluczone z raportu w ramach aktualizacji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Aerts JG, Codrington H, Lankheet NA, et al. A randomized phase II study comparing erlotinib versus erlotinib with alternating chemotherapy in relapsed non-small-cell lung cancer patients: the NVALT-10 study. <i>Ann Oncol</i> . 2013;24(11):2860-5.	Populacja/porównanie niezgodne z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%; erlotynib w monoterapii vs erlotynib w skojarzeniu z docetakselem lub pemetreksedem
2	Blackhall F, Kim DW, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2014;9(11):1625-33.	Brak informacji o odsetku pacjentów z gruczolakorakiem
3	Dai H, Xu L, Xia C, et al. A randomized clinical study of Gefitinib and pemetrexed as second line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer. <i>Chinese Journal of Lung Cancer</i> 2013;16(8):405-10.	Publikacja już odrzucona (pierwszy przegląd)
4	Dong L, Han ZF, Feng ZH, et al. Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. <i>J Int Med Res</i> . 2014;42(1):191-7.	Populacja niezgodna z PICO: pacjenci po uprzedniej terapii erlotynibem lub gefitynibem
5	Edelman MJ, Tan MT, Fidler MJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study of the efficacy and safety of apricoxib in combination with either docetaxel or pemetrexed in patients with biomarker-selected non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2015;33(2):189-94.	Populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%
6	Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2014;15(7):713-21.	Populacja niezgodna z PICO: odsetek pacjentów z gruczolakorakiem <75%
7	Ibata H, Ando M, Asami K, et al. Updated overall survival (OS) results of randomized phase III trial of erlotinib (E) versus (V) docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). <i>J Clin Oncol</i> . 2014;32(15 suppl):abstr e19003.	Abstrakt do odrzuconego w ramach I przeglądu systematycznego badania DELTA
8	Inoue A, Hosomi Y, Maemondo M, et al. NEJ009 trial: A randomized phase III study of gefitinib (G) in combination with carboplatin (C) plus pemetrexed (P) versus G alone in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutation. <i>J Clin Oncol</i> . 2014;32(5 suppl):abstr TPS8131.	Publikacja w postaci abstraktu
9	Juan Ó, Aparisi F, Sánchez-Hernández A, et al. 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. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2015;16(3):193-9.	Porównanie niezgodne z PICO: erlotynib + docetaksel vs erlotynib

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
10	Katakami N, Morita S, Yoshioka H, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib (G) with erlotinib (E) in patients (pts) with previously treated advanced lung adenocarcinoma (LA): WJOG 5108L. J Clin Oncol. 2014;32(15 suppl):abstr 8041.	Publikacja w postaci abstraktu
11	Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. 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.	Publikacja zidentyfikowana i wykluczona w ramach I przeglądu systematycznego
12	Kim YS, Cho EK, Woo HS, et al. Randomized Phase II Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Previously Treated Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Cancer Res Treat. 2015;doi: 10.4143/crt.2014.307. [Epub ahead of print]	Populacja niezgodna z PICO: pacjenci po II i III linii leczenia (brak osobnych wyników dla II linii)
13	Kim YS, Cho EK, Sym SJ, et al. Randomized phase II study of pemetrexed versus gefitinib in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2014;32(15 suppl):abstr e19039.	Publikacja zidentyfikowana i wykluczona w ramach I przeglądu systematycznego
14	Lee DH, Lee JS, Kim SW, et al. A randomized phase 2 study of erlotinib plus pemetrexed vs erlotinib or pemetrexed alone as second-line treatment for never-smoker patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2012;23(suppl 9):ix400.	Publikacja w postaci abstraktu
15	Li N, Ou W, Yang H, et al. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. Cancer. 2014;120(9):1379-86.	Publikacja zidentyfikowana i włączona w ramach I przeglądu systematycznego
16	Mellemgaard A, Douillard J-Y, Novello S, et al. Patient-Reported Outcomes from the Lumelung 1 Trial: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iii Study in Second-Line Advanced Nsclc Patients. J Thorac Oncol. 2014;9(9 suppl):S152-3.	Publikacja zidentyfikowana i wykluczona w ramach I przeglądu systematycznego
17	Mellemgaard A, Reck M, Orlov S, et al. Antiangiogenic-Specific Adverse Events (AES) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Nintedanib (N) and Docetaxel (D)". J Thorac Oncol. 2014;9(9 suppl):s155.	Publikacja zidentyfikowana i wykluczona w ramach I przeglądu systematycznego
18	Peters S, Smit EF, Dafni U, et al. Randomized Phase Iii Trial of Erlotinib Vs. Docetaxel in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer (SQNSCLC) Failing First Line Platinum Based Doublet Chemotherapy Stratified by Veristat Good Vs Veristat. J Clin Oncol. 2015;33(15 suppl):abstr 8049.	Publikacja w postaci abstraktu
19	Reck M, Mellemgaard A, Orlov S, et al. Antiangiogenic-Specific Adverse Events (Aes) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NscLc) Treated with Nintedanib (N) and Docetaxel (D). J Clin Oncol. 2014;32(5 suppl):abstr 8100.	Publikacja zidentyfikowana i wykluczona w ramach I przeglądu systematycznego
20	Reck M, Mellemgaard A, Douillard J, et al. Nintedanib (Bibf 1120) + Docetaxel as 2ndline Therapy in Patients with Stage IIIB/IV or Recurrent NSCLC: Results of the Phase III, Randomised, Double-Blind Lume-Lung 1 Trial. (for the Lume-Lung 1 Study Group). J Thorac Oncol. 2014;9(9 suppl):s39-40.	Publikacja zidentyfikowana i wykluczona w ramach I przeglądu systematycznego
21	Reck M, Buchner H, Gottfried M, et al. Tumor Growth over Time in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma Histology (ACH) Treated with Nintedanib and Docetaxel or Placebo and Docetaxel: Analysis of Data from the Lume-Lung 1 (LL1) Study. J Clin Oncol. 2015;33(suppl):abstr e19021.	Publikacja w postaci abstraktu
22	Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):143-55.	Publikacja zidentyfikowana i włączona w ramach I przeglądu systematycznego
23	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (profile 1007). Ann Oncol. 2012;23(suppl 9):ix21.	Publikacja w postaci prezentacji
24	Shukuya T, Ko R, Mori K, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(4):771-6.	Porównanie niezgodne z PICO: porównanie II i III linii; brak osobnych wyników dla porównania docetakselu z pemetrekse-dem

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
25	Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(8):990-8.	Porównanie niezgodne z PICO: porównanie gefitynibu z placebo
26	Takehita J, Katakami N, Nishiyama A, et al. Retrospective efficacy and safety analysis of erlotinib (E), pemetrexed (P) and docetaxel (D) in previously treated non-small-cell lung cancer patients (NSCLC) without EGFR mutation. <i>Ann Oncol.</i> 2012;23(suppl 9):ix437.	Publikacja w postaci abstraktu
27	Xu YH, Mei JS, Zhou J. Randomized study of gefitinib versus pemetrexed as maintenance treatment in patients with advanced glandular non-small cell lung cancer. <i>Int J Clin Exp Med.</i> 2015;8(4):6242-6.	Populacja niezgodna z PICO: terapia podtrzymująca u pacjentów uprzednio nieleczonych i pacjentów, którzy uzyskali remisję po pierwszej linii leczenia
28	Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(12):2385-91.	Publikacja zidentyfikowana i włączona w ramach I przeglądu systematycznego

Tab. 8. Aktualizacja przeglądu badań dostępnych na *ClinicalTrials.gov* – data ostatniego przeszkania: 15.12.2015. Badania nowe lub o zaktualizowanym statusie.

Numer badania	Tytuł badania	Wyniki	Status badania
badania wykluczone z raportu			
NCT00876460	BIBF 1120 + Docetaxel (Japan) in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer, Phase I	wyniki opublikowano	Badanie zakończono; badanie odrzucono ze względu na brak randomizacji
NCT02300298	Nintedanib Plus Docetaxel in Japanese Patients With Adenocarcinoma Subtype Non-small Cell Lung Cancer After Failure of First Line Chemotherapy	brak wyników	Badanie trwa, ale nie rekrutuje uczestników
NCT02231164	LUME-Columbus: Nintedanib Plus Docetaxel in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Translational Research	brak wyników	Badanie trwa, ale nie rekrutuje uczestników
NCT02152059	A Study to Evaluate the Good and Bad Effects of BIBF1120 in Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Benefited From First-line Platinum-based Chemotherapy	brak wyników	Badanie jeszcze nie rekrutuje uczestników
NCT02496585	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nintedanib (BIBF 1120) + Prednisone Taper in Patients With Radiation Pneumonitis	brak wyników	Badanie rekrutuje uczestników
NCT01441297	BIBF 1120 as Second Line Treatment for Small Cell Lung Cancer	brak wyników	Nieznany
NCT02452463	Nintedanib Compared With Placebo in Treating Against Radiation-Induced Pneumonitis in Patients With Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery and Are Undergoing Chemoradiation Therapy	brak wyników	Badanie rekrutuje uczestników
NCT02531737	Nintedanib (Vargatef®) Plus Docetaxel in Second Line of Treatment in Patients With Lung Cancer (REFRACT)	brak wyników	Badanie jeszcze nie rekrutuje uczestników

1.2 Aktualizacja przeglądu systematycznego opracowań wtórnych

1.2.1 Metodyka aktualizacji przeglądu baz danych

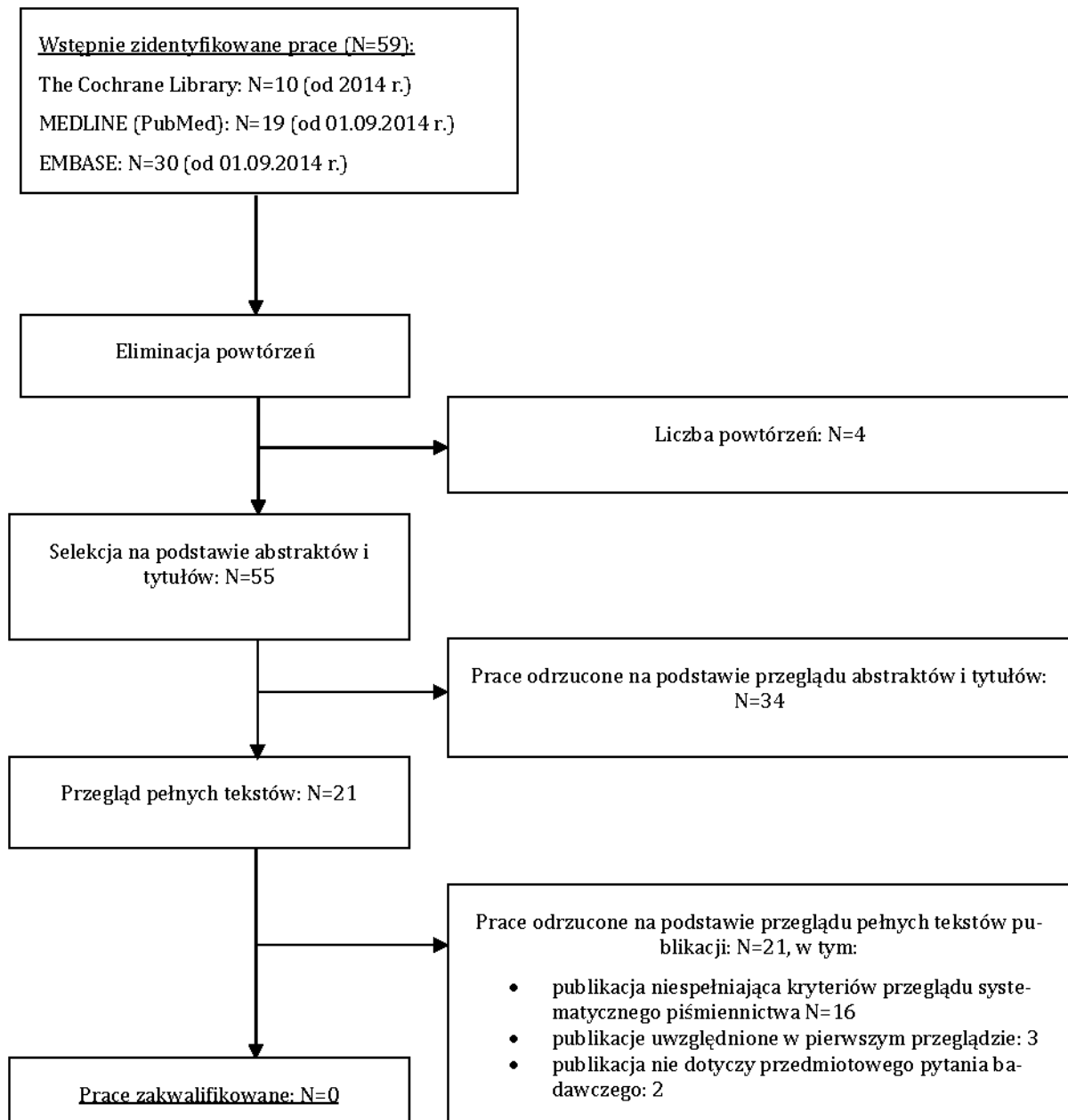
W dniu 04.11.2015 r. przeprowadzono ponowne przeszukiwanie baz danych EMBASE, Medline (PubMed) oraz The Cochrane Library. Wykorzystano analogiczne strategie przeszukiwania baz danych jak w przeglądzie pierwotnym – por. Tab. 9, Tab. 10 i Tab. 11. W przypadku baz EMBASE oraz Medline (PubMed) wykorzystano dostępne filtry ograniczające wyniki do publikacji opublikowanych od 1 września 2014 r. W przypadku bazy The Cochrane Library wykorzystano filtr ograniczający wyniki do publikacji opublikowanych od 2014 r. Przyjęto jednakową metodykę przeglądu opracowań wtórnych, w tym kryteria włączenia i wykluczenia badań, jak w pierwotnej wersji przeglądu systematycznego.

Selekcji opracowań wtórnych w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku niezgodności między badaczami przyjęto, że dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

1.2.2 Wyniki aktualizacji przeglądu badań klinicznych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 59 artykułów i abstraktów. Po wykluczeniu powtórzeń oceniono 55 prac pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 21 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do opracowania. Kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono na Ryc. 2. Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w Tab. 12.

Ryc. 2. Diagram selekcji badań wtórnych - aktualizacja.



1.2.3 Strategia przeszukiwania baz danych (opracowania wtórne) – aktualizacja

Tab. 9. Opracowania wtórne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.11.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Lung Neoplasms"[Mesh]	183 342
#2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	35 325
#3	"Carcinoma, Large Cell"[Mesh]	1998
#4	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"[Mesh]	2480
#5	"lung tumour"[TIAB]	767
#6	"lung tumor"[TIAB]	4668
#7	"lung neoplasm"[TIAB]	300
#8	"lung cancer"[TIAB]	103 676
#9	"lung carcinoma"[TIAB]	14 535
#10	"lung"[TIAB] AND "squamous cell carcinoma"[TIAB]	7628
#11	"lung"[TIAB] AND "adenocarcinoma"[TIAB]	19 979
#12	"lung"[TIAB] AND "large cell carcinoma"[TIAB]	1382
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	220 896
#14	"nintedanib" [Supplementary Concept]	88
#15	Nintedanib	181
#16	Nintedanib esylate	181
#17	vargatef	183
#18	BIBF 1120	197
#19	BIBF1120	189
#20	BIBF-1120	197
#21	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	206
#22	#13 AND #21	48
#23	#22 od 01.09.2014 r.	19

Tab. 10. Opracowania wtórne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 04.11.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'lung neoplasm'/exp AND [embase]/lim	242 078
#2	'lung neoplasms'/exp AND [embase]/lim	242 078
#3	'carcinoma, non-small-cell lung'/exp AND [embase]/lim	81 903
#4	'carcinoma, large cell'/exp AND [embase]/lim	3177
#5	'adenocarcinoma, bronchiolo-alveolar'/exp AND [embase]/lim	2824
#6	'lung tumour' AND [embase]/lim	965
#7	'lung tumor'/exp AND [embase]/lim	242 078
#8	'lung neoplasm' AND [embase]/lim	713
#9	'lung cancer'/exp AND [embase]/lim	232 053
#10	'lung carcinoma'/exp AND [embase]/lim	120 204
#11	'lung'/exp AND 'squamous cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	2168
#12	'lung'/exp AND 'adenocarcinoma'/exp AND [embase]/lim	3044
#13	'lung'/exp AND 'large cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	329
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	244 136

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#15	'nintedanib'/syn OR 'vargatef'/syn AND [embase]/lim	900
#16	#14 AND #15	315
#17	#16 AND 'review'/it	160
#18	#20 od 01.09.2014 r.	30

Tab. 11. Opracowania wtórne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 04.11.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Lung Neoplasms"	4946
#2	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	5130
#3	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	2640
#4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2559
#5	"Carcinoma, Large Cell"	80
#6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] explode all trees	74
#7	"Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar"	29
#8	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar] explode all trees	29
#9	"lung tumour"	17
#10	"lung neoplasm"	24
#11	lung cancer	12 109
#12	lung carcinoma	5039
#13	lung and squamous cell carcinoma	906
#14	"lung" and "adenocarcinoma"	1051
#15	"lung" and "large cell carcinoma"	69
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	12 755
#17	nintedanib	44
#18	vargatef	1
#19	BIBF 1120	30
#20	BIBF1120	1
#21	BIBF-1120	30
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	64
#23	#16 AND #22	20
#24	#23 od 2014 r.	10

1.2.4 Prace wykluczone (opracowania wtórne) – aktualizacja

Tab. 12. Opracowania wtórne wykluczone z raportu w ramach aktualizacji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Caglevic C, Grassi M, Raez L, et al. Nintedanib in non-small cell lung cancer: from preclinical to approval. <i>Ther Adv Respir Dis.</i> 2015;9(4):164-72.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
2	Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2014;14(10):1189-203.	Publikacja zidentyfikowana i wykluczona w ramach I przeglądu systematycznego
3	Genova C, Rijavec E, Grossi F. Looking for results in non-small-cell lung cancer: is bio-chemotherapy the right answer? <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014;30(11):2291-3.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
4	Hall CJ, Hay N, George E, et al. NICE guidance on nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(9):1019-20.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
5	Huang Y, Carbone DP. Mechanisms of and strategies for overcoming resistance to anti-vascular endothelial growth factor therapy in non-small cell lung cancer. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 2015;1855(2):193-201.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
6	Liu SY, Mok T, Wu YL. Novel targeted agents for the treatment of lung cancer in China. <i>Cancer.</i> 2015;121(Suppl 17):3089-96.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
7	Lu WC, Lin CC, Yang JCH. Angiokinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Investigation,</i> 2015;5(1):47-59.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
8	Onn A, Bar J, Herbst RS. Angiogenesis inhibition and lung-cancer therapy. <i>The Lancet.</i> 2014;15:124-125.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
9	Pilotto S, Novello S, Peretti U, et al. An overview of angiogenesis inhibitors in Phase II studies for non-small-cell lung cancer. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2015;24(9):1143-61.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
10	Popat S, Mellemaard A, Fahrbach K, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>Future Oncol.</i> 2015;11(3):409-20.	Publikacja zidentyfikowana i włączona w ramach I przeglądu systematycznego
11	Pugliese SB, Neal JW, Kwong BY. Management of Dermatologic Complications of Lung Cancer Therapies. <i>Curr Treat Options Oncol.</i> 2015;16(10):50.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
12	Reck M, Mellemaard A. Emerging treatments and combinations in the management of NSCLC: clinical potential of nintedanib. <i>Biologics.</i> 2015;9:47-56.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
13	Reinmuth N, Heigener D, Reck M. Novel angiogenesis inhibitors in nonsmall cell lung cancer. <i>Curr Opin Oncol.</i> 2015;27(2):79-86.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach; brak wyników dla nintedanibu
14	Richer AL, Friel JM, Carson VM, et al. Genomic profiling toward precision medicine in non-small cell lung cancer: getting beyond EGFR. <i>Pharmacogenomics Pers Med.</i> 2015;8:63-79.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
15	Rossi A, Galetta D. Second line in NSCLC: new opportunities? <i>Lung Cancer Management,</i> 2015;4(1):1-4.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
16	Scagliotti GV, Bironzo P, Vansteenkiste JF. Addressing the unmet need in lung cancer: The potential of immuno-oncology. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2015;41(6):465-75.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17	Sheng J, Yang Y, Ma Y, et al. The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0127306.	Przegląd systematyczny, w którym wprowadzie uwzględniono stosowanie nintedanibu w przedmiotowym wskazaniu, ale porównywano skuteczność leczenia inhibitorami angiogenezy i leku stosowanego w ramach standardowej terapii vs. standardowa terapia. Nie porównywano skuteczności nintedanibu (w skojarzeniu z docetakselem) z innymi lekami.
18	Sheng J, Yang YP, Yang BJ, et al. Efficacy of Addition of Antiangiogenic Agents to Taxanes-Containing Chemotherapy in Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systemic Review. Medicine (Baltimore). 2015;94(31):e1282.	Przegląd systematyczny, w którym wprowadzie uwzględniono stosowanie nintedanibu, ale porównywano skuteczność leczenia inhibitorami angiogenezy i chemioterapii zawierającej taksany vs. chemioterapia zawierająca taksany. Nie porównywano skuteczności nintedanibu (w skojarzeniu z docetakselem) z innymi lekami. Dodatkowo nie rozdzielano wyników w zależności od linii leczenia pacjentów.
19	Stinchcombe TE. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(5):240-53.	Publikacja zidentyfikowana i wykluczona w ramach I przeglądu systematycznego
20	Syrios J, Nintos G, Georgoulas V. Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2015;15(8):875-84.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach
21	Tiseo M, Gelsomino F, Alfieri R, et al. FGFR as potential target in the treatment of squamous non small cell lung cancer. Cancer Treat Rev. 2015;41(6):527-39.	Brak cech przeglądu systematycznego – brak informacji o przeszukiwanych bazach

2 Uwaga nr 2

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia opisu procedury przypisania osób badanych do technologii (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. c Rozporządzenia) – brak szczegółowych opisów metody randomizacji pacjentów do grup.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis metody randomizacji pacjentów do grup w poszczególnych badaniach zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego – por. Tab. 13.

Tab. 13. Opis procedury przypisania osób badanych do technologii.

Kod badania	Opis metody randomizacji pacjentów do grup
LUME-LUNG 1	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem lub docetakselu w skojarzeniu z placebo. Stratyfikacja prowadzona była ze względu na klasyfikację ECOG (0 vs 1), wcześniejszą terapię bewacizumabem (tak vs nie), histologię (rak płaskonabłonkowy vs rak niepłaskonabłonkowy) oraz obecność przerzutów do mózgu (tak vs nie). Przypisanie do leczenia odbywało się telefonicznie z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowo z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Randomizacja prowadzona była blokowo dla każdego kraju z przyczyn administracyjnych. „Kraj” nie został predefiniowany jako czynnik stratyfikacji w pierwotnej analizie. Listy randomizacji zostały zapewnione przez osobną grupę związaną ze sponsorem (<i>the Clinical Trial Support Group</i>), z wykorzystaniem zatwierdzonego systemu generacji numerów randomizacji.
GEF-ERL	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy gefitynibu lub erlotynibu. Losowe przypisanie do grup przeprowadzone zostało przez niezależną osobę (nie biorącą udziału w badaniu). Stratyfikacja prowadzona była ze względu na mutację EGFR w porównaniu z co najmniej dwoma spośród trzech czynników: płeć żeńska, histologia gruczolakoraka, osoba nigdy nie paląca.
KCSG-LU08-01	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy gefitynibu lub pemetreksedu. Pacjenci zostali przypisani kolejno do jednego z ramion według predefiniowanego schematu randomizacji wygenerowanego komputerowo i opracowanego przez statystyków. Stratyfikacja prowadzona była ze względu na klasyfikację ECOG (0 lub 1 vs 2) oraz płeć (kobiety vs mężczyźni).
V-15-32	Pacjenci byli losowo przypisywani do grup. Stratyfikacja była prowadzona ze względu na płeć (kobiety vs mężczyźni), klasyfikację ECOG (0 do 1 vs 2), histologię (gruczolakorak vs inne) oraz ośrodek.
JMEI	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani do grupy pemetreksedu lub docetakselu. Stratyfikację prowadzono wg klasyfikacji ECOG (0 lub 1 vs 2), wcześniejszego stosowania platyny lub paklitakselu, liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs 2), czasu od ostatniej chemioterapii (<3 vs ≥3 miesiące), najlepszej odpowiedzi na poprzednią chemioterapię (obiektywna odpowiedź guza/stabilna choroba vs progresja choroby/status nieznany), stopnia zaawansowania choroby (III vs IV), stężenia homocysteiny w osoczu na początku badania (<12 mol/l vs ≥12 mol/l) oraz ośrodka.
TAILOR	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji. Stratyfikacja prowadzona była wg ośrodka, stopnia zaawansowania choroby i typu pierwszoliniowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (pemetreksed vs winorelbina vs gemcytabina) oraz klasyfikacji ECOG (0-1 vs 2).
S103	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy pemetreksedu w skojarzeniu z erlotynibem, erlotynibu w monoterapii lub pemetreksedu w monoterapii. Stratyfikacja prowadzona była wg klasyfikacji ECOG (0 lub 1 vs 2) i histologii (gruczolakorak vs pozostałe typy raka). Randomizacja sterowana była przez komputerowy system odpowiedzi głosowej w jednostce centralnej, przez generowaną komputerowo sekwencję losową z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.

Kod badania	Opis metody randomizacji pacjentów do grup
WSY001	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy erlotynibu lub pemetreksedu. Stratyfikacja prowadzona była wg płci (kobiety vs mężczyźni), klasyfikacji ECOG (0 do 1 vs 2) oraz historii palenia (nigdy vs kiedykolwiek) z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji.
CTONG0806	<p>Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy gefitynibu lub pemetreksedu za pomocą tzw. „procedury dynamicznej minimalizacji” z wykorzystaniem oprogramowania Mini Randomisation (wersja 1.5). Randomizacja w badaniu CTONG prowadzona była centralnie z uwzględnieniem stratyfikacji wg płci oraz klasyfikacji ECOG.</p> <p>Eligible patients were randomly assigned (1 : 1) to either gefitinib or pemetrexed treatment arm using a dynamic minimization procedure with Mini Randomisation software (version 1.5). Central randomization in CTONG was carried out by stratification according to gender and PS. Throughout the study, clinicians and study participants were not masked to treatment assignment.</p>

3 Uwaga nr 3

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).

Informacja na temat odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, dla każdego z badań włączonych do przeglądu, przedstawiona została w rozdziale 2.4.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych, w Tab. 17. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

4 Uwaga nr 4

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia) – w analizie skuteczności badań pierwotnych dodatkowo przedstawiono wyniki dla odsetka pacjentów z chorobą kontrolowaną, natomiast nie przedstawiono wyników dla jakości życia.

Wyniki dotyczące jakości życia raportowane w badaniu LUME-LUNG 1 przedstawiono w rozdz. 5.3 *Jakość życia* analizy klinicznej. W badaniu tym ocena jakości życia prowadzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D, a czas do pogorszenia objawów takich jak kaszel, duszności i ból oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC LC-13 i QLQ-C30. Jakość życia oceniana był również w pięciu innych badaniach zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego – CTONG0806, GEF-ERL, JMEI, TAILOR, V-15-32. W trzech z nich (CTONG0806, JMEI, V-15-32) ocena jakości życia prowadzona była z wykorzystaniem kwestionariuszy innych niż wyżej wymienione. Tym samym nie było możliwości wykorzystania ich wyników do przeprowadzenia porównań w zakresie jakości życia pomiędzy analizowaną interwencją i komparatorami. W badaniu TAILOR ocena jakości życia prowadzona była z wykorzystaniem kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-LC13, przy czym wyniki nie zostały opublikowane. W badaniu GEF-ERL, w którym porównywano terapię gefitynibem z erlotynibem, jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza QLQ-C30. Z uwagi na brak analogicznych wyników dotyczących jakości życia z innych badań, wyniki badania GEF-ERL nie zostały wykorzystane gdyż nie dostarczają informacji na temat porównań zgodnych z przyjętym PICO – tj. porównania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem vs docetaksel lub pemetreksed.

Tym samym przeprowadzenie analizy dla porównań innych niż terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem vs docetaksel w skojarzeniu z placebo nie było możliwe. W efekcie nie przedstawiano wyników raportowanych w pozostałych badaniach, gdyż nie dostarczają one żadnej informacji na temat porównania pomiędzy rozważaną interwencją (nintedanib w skojarzeniu z docetakselem) a komparatorami uwzględnionymi w PICO (docetaksel, pemetreksed).

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki z publikacji Lee 2015 (badanie S103) – OS i PFS.....	7
Tab. 2. Wyniki z publikacji Lee 2015 (badanie S103) – odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną.....	7
Tab. 3. Badania pierwotne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 29.10.2015 r.....	8
Tab. 4. Badania pierwotne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 29.10.2015 r.....	10
Tab. 5. Badania pierwotne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 29.10.2015 r.....	11
Tab. 6. Badania pierwotne włączone do raportu w ramach aktualizacji.....	13
Tab. 7. Badania pierwotne wykluczone z raportu w ramach aktualizacji.....	13
Tab. 8. Aktualizacja przeglądu badań dostępnych na <i>ClinicalTrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 15.12.2015. Badania nowe lub o zaktualizowanym statusie.....	15
Tab. 9. Opracowania wtórne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.11.2015 r.....	18
Tab. 10. Opracowania wtórne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 04.11.2015 r.....	18
Tab. 11. Opracowania wtórne – aktualizacja. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 04.11.2015 r.....	19
Tab. 12. Opracowania wtórne wykluczone z raportu w ramach aktualizacji.....	20
Tab. 13. Opis procedury przypisania osób badanych do technologii.....	22

Spis rycin

Ryc. 1. Diagram selekcji badań pierwotnych.....	5
Ryc. 2. Diagram selekcji badań wtórnych - aktualizacja.....	17