

ECONMED EUROPE

**IRESSA® (GEFITYNIB) W LECZENIU  
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA  
PŁUCA PO NIEPOWODZENIU  
WCZEŚNIEJSZEJ LINII  
CHEMIOTERAPII**

**ANALIZA KLINICZNA**



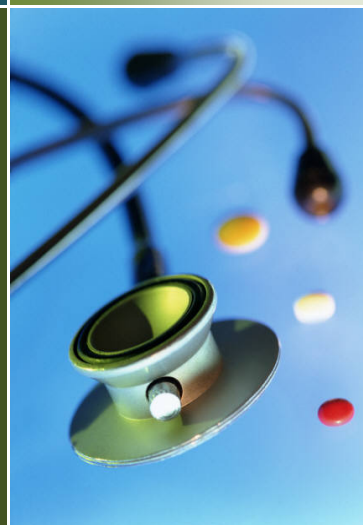
**KRAKÓW 2013**

**OPRACOWALI**

**RAFAŁ NIŻANKOWSKI**

**MAGDALENA KOPERNY**

**AGNIESZKA KARGUL**



**WWW.ECONMED.EU**



## Spis treści

<b>1. Podsumowanie wykonawcze</b>	<b>10</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b>	<b>17</b>
2.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	17
3.1.1. Problem zdrowotny	17
2.2. Opis interwencji	30
3.2.1. Charakterystyka produktu leczniczego	30
3.2.2. Rekomendacje kliniczne	32
2.3. Technologie opcjonalne	35
2.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów	36
2.5. Rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej w wybranych agencjach zrzeczonych w INAHTA	38
<b>3. Analiza kliniczna</b>	<b>43</b>
3.1. Strategia wyszukiwania danych klinicznych	43
4.1.1. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	43
4.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	51
4.1.3. Oceniane punkty końcowe	52
4.1.4. Analiza jakościowa i ilościowa wyników	52
4.1.5. Ocena bezpieczeństwa	52
4.1.6. Ocena wiarygodności badań	52
4.1.7. Analiza statystyczna	52
3.2. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	54
3.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	56
4.3.1. Opis metodyki włączonych badań pierwotnych	56
4.3.2. Charakterystyka populacji	60
4.3.3. Charakterystyka interwencji	71
3.4. Wyniki analizy efektywności klinicznej	74
4.4.1. Porównanie: Gefitinib vs Erlotinib	74
4.4.2. Porównanie: Gefitinib vs Pemetreksed	79
4.4.3. Porównanie: Gefitinib vs Docetaksel	86
3.5. Metaanaliza dla efektywności klinicznej	101
3.6. Analiza bezpieczeństwa	121

4.6.1. Porównanie: Gefitinib vs Erlotinib _____	121
4.6.2. Porównanie: Gefitinib vs Pemetreksed _____	131
4.6.3. Porównanie: Gefitinib vs Docetaksel _____	140
3.7. Metaanaliza dla bezpieczeństwa analizy klinicznej _____	155
3.8. Wnioski z analizy bezpieczeństwa _____	192
3.9. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego 194	
<b>4. Wyniki z przeglądu badań pierwotnych _____</b>	<b>198</b>
<b>5. Dyskusja i ograniczenia analizy klinicznej _____</b>	<b>216</b>
<b>6. Wnioski końcowe _____</b>	<b>220</b>
<b>7. Piśmiennictwo _____</b>	<b>223</b>
<b>8. Spis tabel _____</b>	<b>226</b>
<b>9. Spis wykresów _____</b>	<b>228</b>
<b>10. Spis rysunków _____</b>	<b>230</b>
<b>11. Aneks _____</b>	<b>231</b>
11.1. Tabele strategii wyszukiwania MEDLINE, EMBASE, CENTRAL _____	232
11.2. Tabela wyników wyszukiwania INAHTA i inne bazy _____	237
11.3. Tabela badań wykluczonych z analizy _____	246
11.4. Charakterystyki i wyniki badań pierwotnych _____	248
11.5. Badania w toku _____	276
11.6. Formularze oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg kryteriów Cook'a 285	
11.7. Formularze: Jadad, GRADE, Kryteria Cooka _____	286
<b>12. _____</b>	
_____	
_____	<b>289</b>

## Indeks skrótów

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ARI</b>	<i>Absolute Risk Increase</i> Bezwzględne zwiększenie ryzyka
<b>ARR</b>	<i>Absolute Risk Reduction</i> Bezwzględne zmniejszenie ryzyka
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> Walijska Agencja ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>bd</b>	brak danych
<b>BRAF</b>	<i>V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
<b>BSC</b>	<i>Best Supportive Care</i> najlepsze leczenie objawowe
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych
<b>CHMP</b>	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>CI 95%</b>	<i>Confidence Interval</i> 95% przedział ufności
<b>CCO</b>	<i>Cancer Care Ontario</i> Kanadyjskie wytyczne dotyczące leczenia nowotworów
<b>CHŚP</b>	Choroba śródmiąższowa płuc
<b>CR</b>	<i>Complete response</i> Całkowita odpowiedź
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> Centrum recenzji i rozpowszechniania
<b>DCR</b>	<i>Disease Control Rate</i> Wskaźnik kontroli choroby

<b>DRP</b>	Rak płuca drobnokomorkowy
<b>EAN</b>	<i>European Article Number</i> Europejski Kod Towarowy
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFR</b>	<i>Epidermal growth factor receptor</i> Receptor naskórkowego czynnika wzrostowego
<b>EGFR-TK</b>	<i>Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase</i> Kinaza tyrozynowa związana z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i> Europejska Agencja Leków
<b>EORTC</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i> Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>FACT-L</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung</i> Skala oceny jakości życia w leczeniu raka płuc
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> Amerykańska Agencja do spraw żywności i leków
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence in situ hybridization</i> Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i> Najwyższa Izba Zdrowia
<b>HIQA</b>	<i>Health Information and Quality Authority</i> Urząd ds. Informacji i Jakości Opieki Zdrowotnej
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i> Hazard względny
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>

Ocena Technologii Medycznych

<b>ICD-10</b>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>ICS</b>	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i> Instytut Poprawy klinicznej
<b>IKT</b>	<i>Tyrosine kinase inhibitor</i> Inhibitorów kinazy tyrozynowej
<b>ILD</b>	<i>Interstitial lung disease</i> Choroba śródmiąższowa płuc
<b>IQiWG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> Instytut ds. Jakości i Wydajności Opieki Zdrowotnej
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>ITT</b>	<i>Intention-to-treat</i> Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>KRAS</b>	<i>v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> Onkogen kodujący jedno z białek należących do rodziny GTP-az ras
<b>LCS</b>	<i>Lung Cancer Subscale</i> Podskala kwestionariusza FACT-L
<b>N/A</b>	Nie analizowano
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> Narodowa Sieć ds Nowotworów
<b>NCI CTC</b>	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> Kryteria toksyczności
<b>NSCLC</b>	<i>Non-small cell lung cancer</i> Niedrobnokomórkowy rak płuc
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca

<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> Narodowy Instytut Agencja Oceny Klinicznej Technologii Medycznych
<b>NNT</b>	<i>Number Needed to Treat</i> Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu
<b>NNH</b>	<i>Number Needed to Harm</i> Liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i> Iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej).
<b>ORR</b>	<i>Overall response rate</i> Odsetek obiektywnych odpowiedzi
<b>OS</b>	<i>Overall survival</i> Całkowite przeżycie
<b>p</b>	współczynnik istotności statystycznej prawdopodobieństwo, z jakim zaobserwowana lub większa różnica pomiędzy badanymi grupami może być dziełem przypadku, przy założeniu, że w rzeczywistości różnica ta nie istnieje
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PFS</b>	<i>Progression free survival</i> Przeżycie bez progresji
<b>PICO</b>	<i>P – population, I – intervention, C – comparison, O - outcome</i> Populacja (P), interwencja (I), komparator (C), wynik (O)
<b>PP</b>	<i>Per protocol analysis</i> Analiza w populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem badania
<b>PR</b>	<i>Partial response</i> Częściowa odpowiedź na leczenie



<b>PUO</b>	Polska Unia Onkoloologii
<b>SBU</b>	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> Szwedzka Rada Oceny Technologii w Opiece Zdrowotnej
<b>QOL</b>	<i>Quality of life</i> Jakość życia
<b>QUOROM</b>	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> Ocena odpowiedzi na leczenie
<b>RB</b>	<i>Relative Benefit</i> Korzyść względna
<b>RCT</b>	<i>Randomized Controlled Trial</i> Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
<b>RR</b>	<i>Relative risk</i> Ryzyko względne
<b>RRR</b>	<i>Relative Risk Reduction</i> Redukcja ryzyka względnego
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Wytycznych
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i> Szkocka Agencja ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>TNM</b>	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu ( <i>Tumor – guz, Nodes – węzły, Metastases – przerzuty</i> )
<b>TOI</b>	Trial outcome index Skala do mierzenia wyników z jakości życia
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WMD</b>	<i>Weighted Mean Difference</i> Średnia ważona różnica

## 1. Podsumowanie wykonawcze

**Celem** niniejszego raportu była aktualizacja porównawczej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Iressa® (gefitynib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), w odniesieniu do alternatywnych leków, które mogą być stosowane w II linii chemioterapii u takich pacjentów.

### Problem zdrowotny

W populacji polskiej rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn, u kobiet natomiast plasuje się na drugim miejscu (dane z 2010 roku). Jego częstość wzrasta po 40 roku życia, a szczyt zachorowań przypada w wieku 60-70 lat. Co roku w Polsce odnotowuje się blisko 20 000 zachorowań na ten nowotwór. W ciągu 12 lat od roku 1999 do 2010 łącznie odnotowano niewielki spadek zachorowań wśród mężczyzn z 15811 do 14794. W tym samym czasie nastąpił wyraźny wzrost zachorowań kobiet z 3987 do 6038.

Rokowanie w raku płuc jest złe. Zależy od stopnia zaawansowania choroby a większość identyfikacji następuje w zaawansowanej fazie choroby. Zdiagnozowanie choroby w stopniu IA pozwala na 5-letnie przeżycie 66 – 80% chorym, gdy natomiast w stopniu IV tylko 4-9%. Niejasnym pozostaje, na ile wcześniejsze rozpoznanie poprawia skuteczność leczenia, w jakim stopniu wyniki 5-letniego przeżycia wypaczone są przez lead-time bias.

80% przypadków pierwotnych nowotworów płuc to niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP). Ich leczenie w IIIB i IV stadium rozwoju obejmuje chemioterapię. Skuteczne w leczeniu chemioterapeutycznym są inhibitory kinazy tyrozynowej, szczególnie u pacjentów z mutacją aktywującą EGFR. Aktualnie w Polsce programem lekowym leczenia NDRP objęte są w I linii chemioterapii pemetreksed, gefitinib i erlotinib, a w II linii (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii) pemetreksed, erlotinib i docetaksel. [40] Wg danych australijskich 15% populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuc posiada aktywną mutację genu EGFR. Analizując dane z 2010 roku [5], można oszacować że w Polsce z aktywną mutacją było ok. 2 500 chorych. [41]

### Metodyka

Ocena efektywności klinicznej gefitynibu w II linii chemioterapii NDRP w porównaniu do alternatywnych chemioterapeutyków została przeprowadzona zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. [26] Przeprowadzono systematyczny przegląd opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych przeszukując bazy danych: Cochrane Library, Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz strony agencji oceny technologii medycznych. W oparciu o wytyczne, wiarygodność randomizowanych badań klinicznych została oceniona za pomocą skali Jadad.

Definicję populacji docelowej i zakres komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego. Do analizy klinicznej zostały włączone badania spełniające kryteria selekcji zdefiniowane wg schematu PICOS. Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączano wiarygodne badania pierwotne

przeprowadzone z randomizacją.

Dostępność danych z badań klinicznych typu *head to head* dla wszystkich wybranych technologii opcjonalnych to jest dla erlotinibu, docetakselu, pemetreksedu [REDACTED]

## Wyniki

[REDACTED]

## Populacja z mutacją genu EGFR

### *Gefitinib vs Erlotinib*

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

***Gefitinib vs Docetaxel***

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Populacja ogólna i subpopulacje**

***Gefitinib vs Erlotinib***

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

*Gefitinib vs Pemetreksed*

[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]

*Gefitinib vs Docetaxel*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wnioski**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

W chemioterapii zaawansowanego raka płuca u pacjentów z aktywnym EGFR skuteczne są inhibitory kinazy tyrozynowej. Aktualnie w ramach programu chemioterapii NDRP w I linii refundowane są pemetreksed, gefitinib i erlotinib, a w II linii (tj. po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii) pemetreksed, erlotinib i docetaksel. [40] Problemem decyzyjnym jest objęcie refundacją gefitinibu również w II linii, analogicznie do erlotynibu. Zatem celem raportu była ocena porównawcza efektywności klinicznej i ekonomicznej stosowania gefitinibu (Iressa®) w porównaniu do docetakselu, erlotynibu oraz pemetreksedu stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

#### 3.1.1. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, wydzielonych pod wspólną nazwą w celu odróżnienia od tzw. drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Podział ten powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne DRP, które nie wykazują podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji,
- krótki czas podwojenia masy guza,
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego,
- wrażliwość na chemioterapię oraz promienioterapię<sup>1</sup>. [1] (załącznik 1)

### Rozpoznanie

Rozpoznanie raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego (stadium). W przypadku podejrzenia raka płuca przeprowadza się badanie podmiotowe oraz przedmiotowe, które służą wstępnej ocenie stanu chorego. [2] Badaniem podmiotowym jest wywiad w kierunku występowania objawów raka płuca, palenia tytoniu, narażenia na azbest i radon, rodzinnego występowania nowotworów i ryzyka zawodowego. [1] Podstawą rozpoznania raka płuca jest badanie mikroskopowe bioptatu pobranego w trakcie bronchoskopii. Kryteria cytomorfologiczne umożliwiają stosunkowo wiarygodne rozpoznanie raka płuca, rozróżnienie pomiędzy rakiem gruczołowym i płaskonabłonkowym. Podczas rozpoznania NDRP należy podać jego typ histopatologiczny, jest to możliwe w 80% przypadkach. [3]

Na podstawie badań obrazowych i inwazyjnych ustala się stadium zaawansowania nowotworu. Decyzję o sposobie leczenia oraz rokowanie podejmuje się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania oraz oceny stanu sprawności chorego<sup>2</sup>. [2]

---

<sup>1</sup> Analiza kliniczna ██████████, Wprowadzenie, rozdz. 1.1 str. 16

<sup>2</sup> Analiza kliniczna, Wprowadzenie, rozdz 1.1.4, str. 18

## Ocena zaawansowania nowotworu – klasyfikacja TNM

Stadium nowotworu określa się za pomocą klasyfikacji TNM, która ocenia stan guza pierwotnego (T), stan regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów w narządach odległych (M). Charakterystykę poszczególnych stopni klasyfikacji TNM przedstawiono w tabeli poniżej[4].

**Tabela 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca**

Cecha	Charakterystyka
<b>T</b>	Ocena stanu pierwotnego guza
<b>TX</b>	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
<b>T1</b>	Guz o największym wymiarze $\leq 3$ cm
<b>T1a</b>	Guz o największym wymiarze $\leq 2$ cm
<b>T1b</b>	Guz o największym wymiarze $> 2-3$ cm
<b>T2</b>	Zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma niezajmująca całego płuca
<b>T2a</b>	Guz o największym wymiarze $> 3-5$ cm
<b>T2b</b>	Guz o największym wymiarze $> 5-7$ cm
<b>T3</b>	Guz $> 7$ cm naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne
<b>T4</b>	Guz naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, przełyk, kręgi, zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne
<b>N</b>	Ocena regionalnych węzłów chłonnych
<b>N1</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnątkowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych
<b>N2</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
<b>N3</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnątki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
<b>M</b>	Ocena obecności przerzutów w narządach odległych

<b>M1</b>	Przerzuty odległe
<b>M1</b>	Zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu
<b>M1b</b>	Obecność przerzutów do odległych narządów

Źródło: Wrona A., Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, 5 (6): 250-260. [4]

Występują cztery rodzaje klasyfikacji TNM, w zależności od etapu rozpoznania i leczenia nowotworu:

- Klasyfikacja kliniczna – cTNM, stosowana przed podjęciem leczenia na podstawie uzyskanych badań fizykalnych oraz badań obrazowych (dla raka płuca: tomografia komputerowa, pozytonowa tomografia emisyjna, endoskopowa, biopsja, chirurgia zabiegów zwiadowczych czy badanie wysięku opłucnowego i osierdziowego)
- Klasyfikacja śródoperacyjna – sTNM, śródoperacyjna, określana na podstawie klasyfikacji klinicznej i oceny podczas zabiegu operacyjnego.
- Klasyfikacja patomorfologiczna - pTNM, oparta na danych zebranych przed rozpoczęciem leczenia, określana na podstawie klasyfikacji chirurgicznej oraz badania histopatologicznego.
- Klasyfikacja w momencie nawrotu – rTNM. [4]

Na podstawie klasyfikacji TNM określa się stopień (stadium) rozwoju raka płuca, według schematu przedstawionego w tabeli poniżej. [4]

**Tabela 2. Stopnie zaawansowania raka płuc.**

Stopień	Charakterystyka		
<b>Rak utajony</b>	TX	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T1	N1	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>IIIB</b>	każde T	N3	M0
	T4	każde N	M0
<b>IV</b>	każde T	każde N	M1

Źródło: Wrona A., Jassem J., Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, 5 (6): 250-260. [4]

## **Etiologia i patofizjologia**

Najczęstszą przyczyną powstawania raka płuc jest palenie tytoniu (papierosy, cygara). Również osoby pozostające pod wpływem papierosowego dymu są bardziej narażone na wystąpienie tego schorzenia (palenie bierne). Z innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia tego nowotworu wymienić należy zabiegi radioterapii oraz ekspozycję na szkodliwe substancje, takie jak: azbest, radon, chrom, nikiel, arsen, smoła czy też sadza. Czynnikiem również zwiększającym ryzyko zachorowania przebywanie w rejonach o dużym zanieczyszczeniu powietrza. [42] Predyspozycje genetyczne również mają wpływ na powstawanie i rozwój nowotworu płuc. Szczególnie duże ryzyko wystąpienia raka płuca posiadają osoby powyżej 50 lat, palące powyżej 20 paczkolet (na przykład 1 paczka papierosów dziennie przez 20 lat) i/lub narażone na inne czynniki rakotwórcze. [1]

Pierwotny rak płuca to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych. Nowotwory płuc można podzielić na drobnokomórkowego raka płuc (15% wszystkich nowotworów płuc), oraz na NDRP. NDRP stanowi około 80% wszystkich przypadków pierwotnego raka płuc, a najczęściej występującymi nowotworami zaliczanymi do tej grupy są.[1]

- Rak gruczołowy (40% wszystkich przypadków raka płuca),
- Rak płaskonabłonkowy (30% wszystkich przypadków raka płuca),
- Rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raka płuca).

Pozostałe 5% stanowią inne, rzadsze, niesklasyfikowane typy nowotworów. W literaturze można spotkać również podział, w którym wszystkie przypadki nowotworów płuc klasyfikuje się jako drobnokomórkowy rak płuc (15%) lub niedrobnokomórkowy rak płuc (85%), przy czym do tej ostatniej grupy należą wszystkie postacie histologiczne nie będące DRP. [2] Przedstawiony podział na typy histologiczne jest uzupełniany przez klasyfikację nowotworów ze względu na stopień zróżnicowania (złośliwość histologiczną), tzw. grading. W tym schemacie wyróżniamy 5 stopni zróżnicowania raka płuc: GX – zróżnicowanie raka niemożliwe do określenia, G1 – rak dobrze zróżnicowany, G2 – rak umiarkowanie zróżnicowany, G3 – rak słabo zróżnicowany, G4 – rak niezróżnicowany. [1]

Rak płuca najczęściej rozwija się w dużych oskrzelach, a przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, by w dalszej kolejności przenieść się do wątroby, mózgu, drugiego płuca, kości, nadnerczy, szpiku kostnego oraz tkanki podskórnej<sup>3</sup> (załącznik 3). [1]

## **Objawy**

Niedrobnokomórkowy rak płuc czasem nie daje żadnych objawów, a jego obecność najczęściej zostaje wykryta podczas rutynowych badań klatki piersiowej za pomocą zdjęć rentgenowskich. [42] Niekiedy może on powodować jednak pewne objawy, które mogą wskazywać na obecność nowotworu. Głównym objawem wskazującym na obecność raka płuc jest kaszel, który występuje u 45-75% chorych na tę chorobę. Kaszel występuje wcześniej i częściej wśród pacjentów, u których

<sup>3</sup> Analiza kliniczna ██████████, Wprowadzenie, rozdz. 1.1.2 str. 16-17

guz zlokalizowany jest centralnie w drzewie oskrzelowym, natomiast u chorych z guzem położonym obwodowo kaszel jest rzadszym objawem. Guzy położone centralnie mogą być też przyczyną niedodmy płuca, z towarzyszącymi zmianami zapalnymi (ropień płuca) oraz wysiękiem opłucnowym. Również zmiana rodzaju kaszlu oraz jego nasilenia, a także pojawienie się krwi w plwocinie może być wskazówką co do obecności raka (nowotwór jest rozpoznawany u około 19-29% ogółu osób z krwiopluciem). Często występującym objawem tej choroby jest również duszność, która pojawia się u 30-50% chorych na raka płuc, a także ból występujący u 25-50% chorych. Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych. [2] Chrypka, utrata apetytu i wagi, oraz uczucie osłabienia mogą towarzyszyć tej chorobie [42], występują też zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchownego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył<sup>4</sup> (załącznik 4). [1]

## Epidemiologia

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn, natomiast u kobiet plasuje się na drugim miejscu (dane z 2010 roku). Choroba ta najczęściej występuje po 40 roku życia, a szczyt zachorowań przypada w wieku około 60-70 lat. Co roku w Polsce odnotowuje się blisko 20 000 zachorowań na ten nowotwór. [5]W ciągu 12 lat od roku 1999 do 2010 włącznie odnotowano niewielki spadek zachorowań wśród mężczyzn z 15811 do 14794. W tym samym czasie nastąpił wyraźny wzrost zachorowań kobiet z 3987 do 6038.

Nowotwór płuc najczęściej przyczynia się do zgonu osoby chorej. Od 2003 roku corocznie na nowotwór złośliwy płuca umiera ponad 20 000 tyś. chorych (jedeny spadek umieralności miał miejsce w 2003 roku o 219 mniej zgonów w porównaniu do roku poprzedniego), tylko w roku 2010 zarejestrowano 22 348 zgonów z powodu tego raka.

Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynoszą **52.2** oraz **16.9** na 100 000, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet; natomiast standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły w 2010 roku odpowiednio **56.2** oraz **16.3** na 100 000 osób. [1]Fakt, iż odnotowujemy więcej zgonów niż zachorowań przemawiają za niską jakością dostępnych w kraju danych epidemiologicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne na dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów na nowotwór złośliwy płuc w Polsce w latach 1999 – 2010.

---

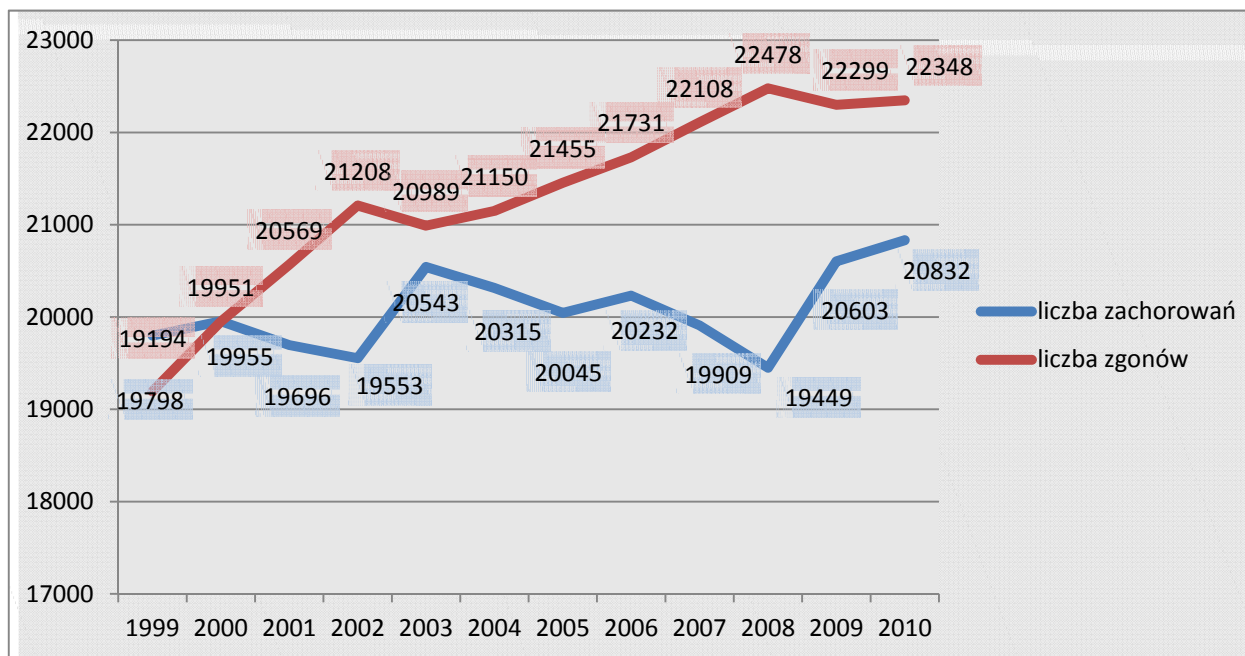
<sup>4</sup> Analiza kliniczna ██████████, Wprowadzenie, rozdz. 1.1.3., str. 17

**Tabela 3. Częstość zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce w latach 1999-2010**

Rok	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010	
Płeć	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Liczba zachorowań	15811	3987	15702	4253	15454	4242	15173	4380	15762	4781	15705	4610	15248	4797	15157	5075	14659	5250	14130	5319	14703	5900	14794	6038
łącznie	19798		19955		19696		19553		20543		20315		20045		20232		19909		19449		20603		20832	
Dynamika zmian (rok do roku)	-		0.79%		-1.30%		-0.73%		5.06%		-1.11%		-1.33%		0.93%		-1.6%		-2.31%		5.93%		1.11%	
Liczba zgonów	15551	3643	15940	4011	16351	4218	16689	4519	16301	4688	16523	4627	16522	4933	16623	5108	16556	5552	16855	5623	16354	5945	16187	6161
łącznie	19194		19951		20569		21208		20989		21150		21455		21731		22108		22478		22299		22348	
Dynamika zmian (rok do roku)	-		3.94%		3.09%		3.11%		-1.03%		0.77%		1.44%		1.29%		1.73%		1.67%		-0.80%		0.22%	

Źródło: Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn>, [dostęp: 06.03.2013]. [5]

Wykres 1. Częstość zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce w latach 1999-2010



Źródło: Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn>. [5]

Wykres 2. Współczynniki standaryzowane dla zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc w populacji polskiej w latach 1999-2010



Źródło: Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [dostępne 25-07-2013]



Tabela 4. Zachorowalność, śmiertelność i wskaźnik 5 letniego rozpowszechnienia raka płuc dla populacji polskiej w 2008 roku.

	Zachorowalność			Śmiertelność			5-letnie rozpowszechnienie		
	liczba	(%)	ASR (W)*	liczba	(%)	ASR (W)*	liczba	(%)	Proporcja na 100.000 mieszkańców
<b>Mężczyźni</b>	19295	25.4	71.2	16880	32.5	61.8	19660	12.5	127.6
<b>Kobiety</b>	6513	10.0	18.6	5643	19.9	15.5	6699	4.0	39.7

\*Standaryzowany współczynnik względem wieku

Zachorowalność i śmiertelność przedstawiona dla wszystkich grup wiekowych, 5-letnie rozpowszechnienie tylko dla populacji dorosłej. ASR (W) i proporcja w przeliczeniu na 100.000

Źródło: Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008, GLOBOCAN 2008, WHO.

## Leczenie

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca opiera się w dużej mierze o terapię skojarzoną, w której stosuje się chemioterapię po chirurgicznym usunięciu guza. W ten sposób przeważnie leczeni są pacjenci, których nowotwór znajduje się w III stadium rozwoju. U pacjentów z wczesnymi formami guza (stadium I i II) można podjąć próbę leczenia z wykorzystaniem samych metod chirurgicznych, natomiast u pacjentów w IV stadium leczenie chirurgiczne ma bardzo ograniczone zastosowanie. [2] Leczenie chirurgiczne polega na lobektomii (wycięcie płata płuca) lub pneumonektomii (wycięcie całego płuca) oraz usunięciu węzłów chłonnych wneki i śródpiersia, przy czym obowiązuje dążenie do doszczętności wycięcia. W przypadku, gdy nie można przeprowadzić usunięcia guza (z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub braku zgody pacjenta) można rozważyć zastosowanie radykalnej radioterapii. [1] W stadium zaawansowania IIIA (cecha pN2) można rozważyć zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej. Jednak wyniki badań są rozbieżne i nie dostarczają jednoznacznej oceny roli tej metody w tym stadium. Wstępna chemioterapia powinna obejmować 2-3 cykle dwulekowego schematu zawierającego pochodną platyny w połączeniu z lekiem III generacji (gemcytabina, winorelbina, paklitaksel, docetaksel). Wyłącznie u pacjentów z rozpoznaniem zespołu górnego otworu klatki piersiowej, można zastosować chemioterapię w skojarzeniu z radioterapią. [3]

Obecnie zaleca się, by u pacjentów z nowotworem w II i III stadium zaawansowania, którzy poddani zostali leczeniu chirurgicznemu, stosować uzupełniającą pooperacyjną chemioterapię, opartą na pochodnych platyny. [2,6] W wyższych stadiach zaawansowania nowotworu pacjenci nie kwalifikują się już do radykalnego leczenia (prawie 60% chorych w chwili rozpoznania), pozostaje u nich tylko możliwość zastosowania leczenia objawowego i łagodzącego, natomiast dla chorych w IV stadium nowotworu pozostaje jedynie leczenie paliatywne. Leczenie w tym stadium choroby w głównej mierze oparte jest na chemioterapii lub chemioradioterapii oraz na radioterapii, które mają na celu zmniejszanie dolegliwości związanych z nowotworem, poprawę jakości życia oraz możliwości przeżycia. [1,2]

Wytyczne odnośnie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc podają, że nowotwór w stadium od I do IIIA powinien być leczony chirurgicznie, z uzupełniającą chemioterapią pooperacyjną (wyniki badań wskazują na uzasadnienie jej stosowania w stadiach II do IIIA). Chorzy kierowani do leczenia uzupełniającego powinni być w dobrym lub bardzo dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją oraz bez współistniejących chorób i przeciwwskazań do chemioterapii. Przedoperacyjną chemioterapię można wykonać u osób z nowotworem w stadium IIIA z cechą pN2, dowody jej skuteczności są jednak słabe, podobnie jak w przypadku przedoperacyjnej chemioradioterapii. Natomiast chorzy w stadium IIIA, u których nie można wykonać doszczętnego wycięcia guza, powinni zostać poddani radioterapii lub chemioradioterapii, jak ma to miejsce u pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIB. [1]

Pacjenci z nowotworem w stadium IIIB są często bardzo zróżnicowani pod względem rokowania i można wyróżnić wśród nich zarówno osoby kwalifikujące się do leczenia chirurgicznego, jak i też takie, u których jedyną opcją jest radioterapia lub chemioradioterapia. W tej grupie (stadium zaawansowania IIIB) obecni są także pacjenci z obecnością płynu w jamie opłucnej lub osierdziu, którzy powinni być traktowani jak pacjenci w stadium IV rozwoju nowotworu. Badania wskazują, że

najbardziej optymalną terapią dla pacjentów w tym stadium nowotworu jest terapia skojarzona (radioterapia i chemioterapia), która wykazuje przewagę zarówno nad samą radioterapią, jak i radioterapią oraz chemioterapią stosowanymi sekwencyjnie. Chorzy kierowani na takie leczenie muszą spełniać odpowiednie wymagania odnośnie masy ciała, dobrego stanu sprawności, masy guza oraz wydolności oddechowej. Chemioterapię w ramach terapii skojarzonej powinna zawierać cisplatynę (75-100 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 lub 15-30 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1, 2 i 3) podawaną w skojarzeniu z etopozydem (100-120 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1, 2 i 3) lub winorelbina (25-30 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 i 8). W przypadku leczenia sekwencyjnego, można stosować cisplatynę wraz z obydwooma wspomnianymi środkami wraz z taksoidami, takimi jak docetaksel, czy paklitaksel, a także wraz z gemcytabiną. Radioterapia stosowana w leczeniu skojarzonym obejmuje podanie dawki promieniowania 66-70 Gy (1,8-2 Gy dziennie), w warunkach terapii megawoltowej (promieniowanie o dużej energii). Obszar który obejmuje napromieniowanie to okolica guza pierwotnego oraz zajęte węzły chłonne w płucach i śródpiersia. Przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii są: niski stan sprawności (powyżej 2 w skali ECOG/WHO/Zubroda, zwanej najczęściej skalą WHO), obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie oraz ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie.[1]

Jeśli nowotwór znajduje się już w zaawansowanym stadium przerzutowym (stadium IV), jedyną możliwą opcją dla pacjenta pozostaje leczenie paliatywne, które polega na stosowaniu chemioterapii lub radioterapii paliatywnej. W rzadkich przypadkach możliwe jest zastosowanie leczenia chirurgicznego (pojedyncze przerzuty w nadnerczu lub do układu nerwowego). Pacjenci kierowani na chemioterapię paliatywną muszą spełniać następujące wymagania:

- bardzo dobry stan sprawności (0-1 w skali WHO),
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie,
- brak poważnych chorób współwystępujących oraz następstw poprzedniego leczenia,
- dobra wydolność nerek, wątroby, układu sercowo-naczyniowego, oddechowego oraz krwiotwórczego,
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi (aby kontynuować leczenie tylko u pacjentów odnoszących niewątpliwą korzyść).

Dla chorych niespełniających tych warunków pozostaje leczenie objawowe lub paliatywna radioterapia. Schemat chemioterapii paliatywnej polega na podaniu cisplatyny (80-100 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 lub 25-30 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1, 2 i 3) skojarzoną z jednym z następujących leków: etopozydem, winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem. Liczbę cykli chemioterapii ustala się na podstawie jej skuteczności i tolerancji pacjenta na leczenie, dlatego konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta podczas cyklu leczenia. W przypadku chorych posiadających bezwzględne przeciwwskazania do stosowania pochodnych platyny, a także u tych w podeszłym wieku oraz o niższym stanie sprawności (stopień 2 według skali WHO) można rozważyć zastosowanie monoterapii. Istnieje kilka schematów radioterapii paliatywnej (np. 20 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni, 30 Gy w 10 frakcjach w ciągu 16 dni lub 16 Gy w 2 frakcjach po 8 Gy w odstępie tygodniowym), stosowanej w obrębie guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych, w warunkach terapii megawoltowej. Niektóre badania wskazują na dobre wyniki (w kontekście

odpowiedzi na leczenie i przeżycia wolnego od progresji choroby czy też przeżycia całkowitego) w przypadku stosowania chemioterapii skojarzonej z podawaniem bewacyzumabu – przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Jednak specyficzny wybór pacjentów do tych badań (np. wykluczenie pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, krwiopluciem oraz z zaburzeniami krzepnięcia), a także duża liczba raportowanych działań niepożądanych ogranicza zastosowanie tej terapii.[1]

U niektórych chorych, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź, można rozważyć zastosowanie leczenia drugiej linii (powtórne zastosowanie pierwotnego schematu, docetakselu, pemetreksedu lub erlotinibu). W przypadku niepowodzenia 1-2 schematów chemioterapii, można rozważyć zastosowanie erlotinibu leku z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)<sup>5</sup> (załącznik 5). [1,16]

---

<sup>5</sup> Analiza kliniczna ██████████, Wprowadzenie, rozdz 1.1.6, str. 20-23

**Tabela 5. Rekomendacje Polskiej Unii Onkologii w leczeniu NDRP ze względu na stadium zaawansowania**

III stadium zaawansowania	IV stadium zaawansowania
<p>Chemioterapia w ramach leczenia jednoczesnego powinna zawierać cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnego leczenia możliwe jest stosowanie skojarzenia cisplatyny z obydwoma wymienionymi wyżej lekami oraz docetakselem lub paklitakselem, lub gemcytabiną. Gemcytabina i taksoidy nie powinny być podawane w ramach jednoczesnej chemioradioterapii poza klinicznymi badaniami</p>	<p>Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe pod warunkiem spełnienia wszystkich następujących warunków: bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda–WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky’ego), prawidłowa masa ciała lub jej ubytek ≤10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie, nieobecność poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia, wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo–naczyniowego i oddechowego, możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi, tak aby kontynuować leczenie tylko u chorych odnoszących z niego obiektywną korzyść. Chorzy, którzy nie spełniają powyższych warunków, powinni być leczeni objawowo lub poddawani paliatywnej radioterapii. Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed. Użycie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważyć jedynie u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny.</p>

Źródło: Jassem J, Biernat W, Drosik K. i WSP. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Nowotwory, Journal of Oncology 2010; 60 (3): 258–270.[3]

### Rokowanie

Rokowanie co do 5-letniego przeżycia w odniesieniu do stopnia zaawansowania w klasyfikacji TNM, u chorych leczonych chirurgicznie, jest następujące:

- IA — 66–80%,
- IB — 53–65%,
- IIA — 17–45%,
- IIB — 27–38%,
- IIIA — 15–20%,
- IIIB — 5–20%,
- IV — 4–9%. [4]

Wielolekowa chemioterapia pozwala uzyskać medianę czasu przeżycia 12–16 miesięcy w stadium choroby ograniczonej i 7–11 miesięcy rozległej. W stadium choroby ograniczonej (ok. 30% chorych,

nowotwór nie przekracza połowy klatki piersiowej, może zajmować węzły chłonne wędkowe po stronie zmiany, oraz węzły śródpiersiowe i nadobojczykowe po obu stronach, chorobie może towarzyszyć wysięk w opłucnej po stronie guza) zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z napromienianiem klatki piersiowej i ośrodkowego układu nerwowego pozwala uzyskać 2-letnie przeżycie u 20–40% chorych. [2]

## 2.2. Opis interwencji

### 3.2.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Informacje dotyczące omawianej interwencji pochodzą z charakterystyki produktu leczniczego, która w opisie zawiera: nazwę produktu leczniczego, skład jakościowy i ilościowy, postać farmaceutyczną leku, szczegółowe dane kliniczne, właściwości farmakologiczne, dane farmaceutyczne, numer(-y) pozwolenia(ń) na dopuszczenie do obrotu, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu, charakterystyki produktu leczniczego.[17]

**Tabela 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego**

	<b>Gefitinib (Iressa)</b>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)</b>	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące/cytostatyki/leki alkilujące/analogi iperytu azotowego  <b>Kod ATC: L01AA03</b>
<b>Wskazania rejestracyjne</b>	Produkt IRESSA® jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z mutacją aktywującą EGFR-TK.
<b>Mechanizm działania</b>	Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor</i> EGF) i jego receptor (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> EGFR *HER1; ErbB1+) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Mutacja aktywująca EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów. Gefitinib jest wybiórczym, małowadnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu i jest skutecznym sposobem leczenia u pacjentów z nowotworem z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej EGFR niezależnie od rzutu leczenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie działania u pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji EGFR w guzie.
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	Leczenie produktem IRESSA® powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.  Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletkę) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki produktu IRESSA®, powinna ona zostać zażyta tak szybko jak pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien zażywać pominiętej dawki. Pacjent nie powinien zażywać podwójnej dawki (w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.  Tabletka może być zażywana z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia. Tabletkę można połknąć w całości popijając wodą lub jeśli podawanie całej tabletki nie jest możliwe, tabletka może być podana po rozpuszczeniu w wodzie (niegazowanej). Nie należy używać innych płynów. Tabletkę

	<p>należy wrzucić do szklanki w połowie wypełnionej wodą, nie należy kruszyć tabletki. Można raz na jakiś czas zamieszać, aż tabletkę się rozpuści (może to trwać do 20 minut). Zawiesinę należy wypić niezwłocznie po przygotowaniu (tj. w ciągu 60 minut). Szklankę należy ponownie napełnić do połowy wodą i wypić. Roztwór można podawać także przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomię.</p> <p><b>Dzieci i młodzież.</b> Nie ma odpowiedniego wskazania do stosowania produktu IRESSA u dzieci.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby.</b> U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby (stopień B lub C w skali Child-Pugh) z powodu marskości wątroby występuje zwiększone stężenie gefitinibu w osoczu. Należy dokładnie monitorować tych pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Stężenie nie było zwiększone u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej lub bilirubiny z powodu przerzutów w wątrobie.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek.</b> Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeśli wartość klirensu kreatyniny &gt; 20 ml/min. Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 20 ml/min są ograniczone i zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów.</p> <p><b>Osoby w podeszłym wieku.</b> Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta.</p> <p><b>Osoby z genotypem wolnego metabolizmu CYP2D6.</b> Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z genotypem odpowiedzialnym za wolny metabolizm CYP2D6, jednak należy ściśle monitorować działania niepożądane u tych pacjentów.</p> <p><b>Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności.</b> U pacjentów źle tolerujących działania niepożądane leku takie, jak biegunka lub reakcje skórne zaleca się krótką przerwę w leczeniu (do 14 dni) i ponowne rozpoczęcie leczenia produktem IRESSA w dawce 250 mg (patrz punkt 4.8). U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia po przerwie w terapii, należy zaprzestać stosowania produktu IRESSA i rozważyć inny sposób leczenia.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Podmiotem odpowiedzialnym jest AstraZeneca AB, S-151 85 Sodertälje, Szwecja
<b>Zatwierdzenie produktu Iressa</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi ( CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Iressa przewyższają ryzyko w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z uaktywnioną mutacją EGFR. Komitet zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Iressa do obrotu.
<b>Data pierwszego wpisu do rejestru i przedłużenia wpisu do rejestru</b>	Za dzień uzyskania przez produkt IRESSA® pierwszego w świecie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uznaje się 5 lipca 2009. Aby umożliwić harmonizację wśród krajów EU data 5 lipca 2009 zostanie uznana jako dzień uzyskania pierwszego dopuszczenia do obrotu w Europie i dla celów składania wszystkich raportów okresowych dla gefitinibu.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Gefitinib (Iressa). [17]

### Decyzje refundacyjne

W Polsce gefitinib (Iressa®) znajduje się w wykazie leków refundowanych, stosowanych w programach lekowych, zgodnie z Zarządzeniem Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. [12]

**Tabela 7. Informację dotyczące refundacji gefitinibu w ramach programu lekowego z dnia 10 maja 2012 r.**

Kod substancji czynnej	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowanie	Droga podania	Kod substancji czynnej
5.08.09.0000025	Gefitynibum	Iressa, tabl. powl., 250 mg	30 tabl.	p.o.	<b>5909990717231</b>

Źródło: Załącznik nr 1m do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z załącznikami. [12]

22 lutego 2013 roku została opublikowana nowa lista leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. W wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego znalazł się lek gefitinib. Decyzja obowiązuje przez kolejne 2 lata. [13]

**Tabela 8. Informację dotyczące refundacji gefitinibu w ramach programu lekowego z dnia 22 lutego 2013 r.**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres Obowiązkiwania decyzji
Gefitynibum	Iressa, tabl. powl., 250 mg	30 tabl.	5909990717231	2012-07-01	2 lata

Źródło: Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [13]

### 3.2.2. Rekomendacje kliniczne

#### Polska Unia Onkologii

W 2010 roku Polska Unia Onkologii (PUO) wydała zaktualizowane rekomendacje dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc. Wg obecnych zaleceń, leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej wydaje się skuteczniejsze od leczenia chemioterapią pacjentów w drugiej linii na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecną mutacją genu EGFR.

Zgodnie z wytycznymi, kluczową sprawą w doborze metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest określenie jego typu histopatologicznego. Wiąże się to z udowodnioną wyższą aktywnością inhibitorów kinazy tyrozynowej w gruczolakorakach niż w rakach płaskonabłonkowych. Dodatkowym argumentem wskazującym na potrzebę określenia podtypu gruczolakoraka jest częsta obecność mutacji EGFR w tym typie raka.



Stosowanie chemioterapii II linii zaleca się u pacjentów w dobrym stanie ogólnej sprawności bez trwałych efektów ubocznych powstałych w wyniku wcześniejszego leczenia, z mniejszą masą nowotworu i dłuższym niż 3 miesiące czasem od zakończenia chemioterapii I linii do wystąpienia progresji.

Do grup inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) należą erlotinib i gefitinib. Zaleca się ich stosowanie w celu zahamowania działania EGFR, który nasila proliferację nowotworu i zwiększa jego zdolność do naciekania. Wrażliwość na erlotinib lub gefitinib jest silnie związana z aktywowującymi mutacjami genu EGFR.

PUO przywołuje badanie ISEL, którego celem było porównanie działania gefitinibu z placebo u chorych w III lub IV stopniu NDRP, w którym wykazano progresję po jednej lub dwóch liniach chemioterapii. Wyniki badań donoszą, że czas przeżycia był podobny w grupie gefitinibu, jak i kontrolnej, jednakże znaczne wydłużenie czasu przeżycia zaobserwowano w grupie pacjentów nigdy nie palących i u chorych ze wschodniej Azji, otrzymujących gefitinib. Badania ISEL, jak i przywołane badanie BR.21, potwierdzają, że korzyść kliniczna związana z gefitinibem była zależna od wysokiej liczby kopi genu EGFR.

PUO powołuje się na kolejne badanie INTEREST, w którym to porównywano skuteczność leczenia gefitinibem z docetakselem u pacjentów którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię. Badanie wykazało, że skuteczność leczenia w obu grupach była podobna, ale jakość życia była lepsza u chorych otrzymujących gefitinib. Efekt leczenia był zależny od liczby kopi genu EGFR, ekspresji białka EGFR, mutacji EGFR i mutacji KRAS. [3]

### **American Society of Clinical Oncology (ASCO)**

W 2011 r. ASCO wydało aktualizację rekomendacji z 2009 r. dotyczącą leczenia IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuca. W leczeniu drugiej linii pacjentów na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca w dobrym stanie ogólnym, u których doszło do niepowodzenia terapii pierwszej linii składającej się z pochodnej platyny dopuszczalne jest zastosowanie docetakselu, pemetreksedu, gefitinibu lub erlotinibu. Obecne ewidensy nie wskazują jednoznacznie na jeden lek w terapii drugiego rzutu lub kombinacji leków, którą należałoby stosować u pacjentów ze względu na wiek. W przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii drugiej linii u pacjentów w stanie ogólnym ECOG 0-3 zaleca się stosowanie erlotinibu, u osób których wcześniej nie leczono erlotinibem lub gefitinibem. Jednakże nie ma wystarczających danych, by stosować rutynowo leki cytotoksyczne w terapii trzeciej linii. Dostępne informacje są także niewystarczające, aby zalecić rutynowe stosowanie markerów molekularnych, wybrać rodzaj chemioterapii. [8]

### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Docetaksel, pemetreksed, erlotinib lub pochodne platyny (w połączeniu z lub bez bewacizumabu) są rekomendowane w terapii drugiej linii u pacjentów w stanie sprawności PS 0-2, i u których wystąpiła progresja po leczeniu pierwszej linii. Gefitinib jest alternatywą dla erlotinibu w krajach, gdzie jest on dostępny. Gefitinib również może być stosowany tak jak erlotinib w grupie pacjentów w stanie sprawności PS 3-4 z tym że leczenie erlotinibem powinno być stosowane u pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR w drugiej lub trzeciej linii leczenia. Leczenie drugiej lub trzeciej linii w pacjentów z progresją choroby i w stanie sprawności PS 3-4 z potwierdzoną mutacją EGFR powinno dotyczyć

terapii erlotinibem. NCCN przywołuje wyniki badań wskazując, że pacjenci z mutacją EGFR mają istotnie wyższą odpowiedź w przypadku erlotinibu lub gefitinibu w drugiej linii leczenia. Badania IPASS potwierdzają, że pacjenci z mutacją EGFR, którzy otrzymywali gefitinib, mieli wyższe wskaźniki przeżycia bez progresji, wskaźnik odpowiedzi i jakość życia z mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do pacjentów otrzymujących chemioterapię (karboplatynę/pacitaxel). Ze względu na to, że gefitinib nie jest łatwo dostępnym lekiem w USA, częściej stosowanym środkiem leczniczym jest z tego też powodu częściej stosuje się erlotinib. Alternatywą w stanie sprawności 3-4 jest również najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC).[9]

#### **European Society of Medical Oncology (ESMO)**

Rekomendacje ESMO wskazują, iż leczenie drugiej linii wpływa na poprawę objawów związanych z chorobą, oraz przeżycie u pacjentów w stanie sprawności PS 0-2 przy stosowaniu takich leków, jak docetaxel, pemetreksed (tylko w przypadku raka niepłaskonabłonkowego) i gefitinib. Skojarzone leczenie drugiej linii wykazują na wyższe odpowiedzi i czas przeżycia do progresji, ale nie wpływają na dłuższe ogólne przeżycie w porównaniu do monoterapii.[10]

#### **Cancer Care Ontario, Kanada (CCO)**

CCO w 2012 r. przeprowadziło aktualizację wytycznych z 2006 r. Zgodnie z nowymi rekomendacjami zaleca się rozważenie stosowania gefitinibu w dawce 250 mg/dobę w terapii drugiego rzutu i kolejnych, tylko dla wybranych objawowych pacjentów, którzy nie są kandydatami do chemioterapii, i dla których nie jest dostępny erlotinib. Mimo, że nie wykazano znaczącego wydłużenia przeżycia ani poprawy jakości życia w porównaniu gefitinibu z placebo, badania sugerują, że gefitinib może dostarczyć istotnych klinicznie korzyści, tj. lepszy wskaźnik odpowiedzi guza i poprawa objawów choroby. [11]

## 2.3. Technologie opcjonalne

Tabela 9. Charakterystyka technologii alternatywnych

Pemetreksed
<p>Pemetreksed jest uznawanym lekiem stosowanym u chorych nieleczonych uprzednio chemioterapią z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, w lutym 2004 roku FDA zatwierdziła ten lek w powyższym wskazaniu. Pemetreksed można także stosować w monoterapii w II linii leczenia międzybłoniaka opłucnej. Taka terapia pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, ale nie wpływa na czas całkowitego przeżycia. Lek ten w połączeniu ze związkami platyny jest również stosowany u chorych z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w chemioterapii pierwszorzutowej. W monoterapii zaleca się także stosowanie pemetreksedu w II linii leczenia, jednakże jak badania wykazały efektywność pemetreksedu była różna w zależności od typu histologicznego nowotworu. W lipcu 2004 roku, na podstawie analizy dostępnych badań FDA) zatwierdziła pemetreksed w drugiej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Natomiast Komisja Europejska w dniu 20 września 2004 r. dopuściła pemetreksed pod postacią soli sodowej do leczenia NDRP na terenie całej Unii Europejskiej. [14]</p>
Docetaksel
<p>Docetaksel Teva Pharma jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaksel Teva Pharma w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu. [15]</p>
Erlotinib
<p>Produkt Tarceva jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR. Produkt Tarceva jest także wskazany w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.</p> <p>Produkt Tarceva jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). [16]</p> <p>Lek ten można zastosować u pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu, oraz u chorych ze zwiększoną liczbą kopii genu EGFR (ocenionej za pomocą metody FISH, fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i>);</p>

oba te czynniki wskazują na większe prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na ten lek. [1] Ponadto charakterystyka produktu leczniczego Tarceva (erlotinib) podaje, że nie stwierdzono korzyści co do czasu przeżycia lub innych, istotnych klinicznie skutków leczenia tym preparatem pacjentów nie wykazujących ekspresji receptora EGFR, więc wysoka ekspresja tego receptora może być kolejnym czynnikiem wskazującym na uzyskanie lepszej odpowiedzi na leczenie. [16]

## 2.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatorów poprzedzony został szczegółową analizą problemu decyzyjnego w celu identyfikacji najbardziej odpowiednich komparatorów do przeprowadzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Na podstawie przeglądu aktualnych rekomendacji klinicznych światowych i polskich przyjęto za komparatory dla wnioskowanej substancji następujące leki: docetaksel, erlotinib oraz pemetreksed.

W programie lekowym Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc dnia 10 maja 2012 roku w załączeniu do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, znajdują się substancje czynne które odpowiadają przyjętym komparatorom dla gefitinibu.

**Tabela 10. Wykaz substancji czynnych stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc**

KOD	NUMER ZAŁĄCZNIKA z Obw. MZ	ROZPOZNANIE KLINICZNE ICD-10	SUBSTANCJE CZYNNE
03.0000.306.02	B.6.	C 34	PEMETREKSED; DOCETAKSEL; GEFITYNIB; ERLOTYNIB

Źródło: Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z załącznikami. [12]

### **Pemetreksed**

Pemetreksed stosowany jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia w ramach programu zdrowotnego (lekowego) „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc” finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarejestrowany został do stosowania w monoterapii, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pemetreksed w leczeniu raka płuca (ICD C34- 34.9) znajduje się w wykazie substancji czynnych Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. [6]

Do leczenia pemetreksedem w II linii kwalifikują się przede wszystkim pacjenci z rozpoznaniem gruczolakorakiem, wielkokomórkowym rakiem płuca lub nowotworem z przewagą wymienionych typów histologicznych w zaawansowaniu klinicznym w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV; bez przerzutów

w ośrodkowym układzie nerwowym oraz nieobecność objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Pacjenci powyżej 70 roku życia kwalifikują się do leczenia po wcześniejszej monoterapii lekiem innym niż pochodna platyny. [6,7]

Polska Unia Onkologii zaleca stosowanie w leczeniu II linii pemetreksedu lub docetakselu. Uwzględniając typ histopatologiczny nowotworu przy wyborze chemioterapii, pemetreksed powinien być stosowany w przypadku raka niepłaskonabłonkowego. Jednocześnie zaleca się, by podczas stosowania pemetreksedu podawano witaminę B12 i kwas foliowy.[3]

### **Docetaxel**

Docetaxel należy do relatywnie nowej grupy leków cytostatycznych, zwanych taksanami. Leki te stabilizują mikrotubule i hamują podział komórki w fazie mitozy. Docetaxel jest jednym z 3 leków zarejestrowanych w omawianym wskazaniu w II linii leczenia. Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia docetakselem w ramach programu zdrowotnego (lekowego) finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia są takie same, jak w przypadku pemetreksedu, z tym, że w przypadku tego leku wymagane jest rozpoznanie każdego typu histopatologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca. Jest to zgodne ze stanowiskiem Polskiej Unii Onkologii. Docetaxel w leczeniu raka płuca (ICD C34- 34.9) znajduje się w wykazie substancji czynnych Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. [3,6]

### **Erlotinib**

Erlotinib jest to drobnocząsteczkowy inhibitor tyrozynowej kinazy stosowany zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc”. W ramach drugiej linii leczenia erlotinib stosowany jest w przypadku rozpoznania gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histopatologicznego w przypadku w obecności molekularnych czynników predykcyjnych (obecności mutacji lub amplifikacji genu EGFR). Uaktualnione rekomendacje i zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej wskazują, iż leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej u pacjentów ze stwierdzoną mutacją genu EGFR wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. [3] Zgodnie z zaleceniami ASCO z 2011 r. w przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie terapii drugiej linii lub po jej zakończeniu u chorych w stanie ogólnym ECOG 0-3 można zastosować erlotinib pod warunkiem, że nie był on wcześniej podawany, oraz chory wcześniej nie był leczony gefitinibem. Jednocześnie brak jest dostatecznych badań przemawiających za bądź przeciwko zastosowaniu chemioterapii trzeciej linii, u takich chorych powinno się rozważyć zakwalifikowanie do badania klinicznego lub do leczenia objawowego.[8] Zgodnie ze wskazaniami w Polsce leczenie erlotinibem jest prowadzone w monoterapii. Erlotinib w leczeniu raka płuca (ICD C34- 34.9) znajduje się w wykazie substancji czynnych Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. [6]

## 2.5. Rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej w wybranych agencjach zrzeszonych w INAHTA

Dokonano przeszukania stron wybranych agencji zrzeszonych w Międzynarodowej Sieci Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem wydanych rekomendacji (pozytywnych, bądź negatywnych) finansowania ze środków publicznych stosowania gefitinibu w II linii leczenia w niedrobnokomórkowym raku płuca.

Dla potrzeb opracowania przeszukano następujące instytucje:

- Polska Agencja Oceny Technologii Medycznych (Agency for Health Technology Assessment in Poland (AHTAPol), Polska; [28]
- Walijska Agencja ds. Oceny Technologii Medycznych (All Wales Medicines Strategy Group; AWMSG), Walia; [29]
- Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CADTH), Kanada; [30]
- Najwyższa Izba Zdrowia (Haute Autorité de Santé; HAS), Francja; [31]
- Urząd ds. Informacji i Jakości Opieki Zdrowotnej (Health Information and Quality Authority; HIQA), Irlandia; [32]
- Instytut ds. Jakości i Wydajności Opieki Zdrowotnej (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IQWiG), Niemcy; [33]
- Narodowy Instytut Agencja Oceny Klinicznej Technologii Medycznych (National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE), Wielka Brytania; [34]
- Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PBAC), Australia; [35]
- Szwedzka Rada Oceny Technologii w Opiece Zdrowotnej (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja; [36]
- Szkocka Agencja ds. Oceny Technologii Medycznych (Scottish Medicines Consortium; SMC), Szkocja; [37]

Zastosowano bardzo szeroką strategię wyszukiwania uwzględniającą słowa kluczowe technologii wnioskowanej tj. „Iressa”, „gefitinib”. Odnaleziono łącznie 12 rekomendacji finansowych, spośród nich, 3 rekomendacje są pozytywne w odniesieniu do II linii leczenia, 4 rekomendacje są negatywne, a 5 instytucji nadal nie wydało rekomendacji dotyczącej gefitinibu. Szczegółowy przegląd rekomendacji przedstawia tabela.

Warto nadmienić, że produkt leczniczy gefitinib (Iressa) otrzymała w Polsce pozytywna decyzję dotycząca finansowania technologii ze środków publicznych w I linii leczenia w niedrobnokomórkowym raku płuc.

**Tabela 11. Rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej**

Agencja	Rekomendacja	Data wydania
<b>Pozytywne</b>		
<p style="text-align: center;"><b>HAS</b> Haute Autorité de Santé (Francja)</p>	<p>Lek znajduje się na liście leków stosowanych tylko w szpitalu, przepisywanych przez lekarza onkologa, hematologa lub lekarza właściwego w onkologii. W 100% refundowany. Lek wymaga specjalnego nadzoru w trakcie leczenia. Stosowany u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją EGFR-TK.</p>	<p style="text-align: center;">24 listopada 2009</p>
<p style="text-align: center;"><b>PBAC</b> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)</p>	<p>Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Lek jest finansowany od 2004 r. Wskazaniem jest miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy raka płuca u pacjentów ze statusem sprawności wg WHO 0-2, którzy mieli progresję choroby po leczeniu z co najmniej 1 chemioterapeutykami oraz pacjenci z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR. Produkt dostępny jest w postaci tabletek 250 mg (30 sztuk w opakowaniu) w cenie 36,10 dolarów australijskich. Do ordynowania leków z listy leków PBS zatwierdzony jest lekarz medycyny (medical practitioner).</p>	<p style="text-align: center;">listopad 2010</p>
<p style="text-align: center;"><b>Ontario</b> Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada)</p>	<p>Wydano pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w I linii leczenia w monoterapii, u pacjentów ze stwierdzoną mutacją genu EGFR. Jednocześnie przywołano iż gefitinib nie otrzymuje finansowania w II lub III linii leczenia.</p>	<p style="text-align: center;">luty 2013</p>
<b>Negatywne</b>		
<p style="text-align: center;"><b>CADTH</b> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada)</p>	<p>Agencja wydała dotychczas negatywną rekomendację dotyczącą wnioskowanej technologii w 2004 przywołując ówczesnie takie argumenty jak: brak randomizowanych kontrolnych badań porównujących gefitinib zarówno z placebo, jak i z innymi komparatorami u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,</p>	<p style="text-align: center;">23 czerwca 2004</p>



	których terapia oparta na leczeniu pochodnymi platyny lub docetakselem była nieskuteczna. Efektywność gefitinibu nie była ustalona więc nie było możliwości oceny koszt efektywności interwencji.	
<b>SMC</b> <b>Scottish Medicines Consortium</b> <b>(Szkocja)</b>	Agencja wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami niedrobnokomórkowym raka płuca z mutacjami aktywacji EGFR-TK. Korzyści zdrowotne w stosunku do kosztów nie były wystarczające, by uzyskać akceptację SMC.	13 grudnia 2010
<b>AWMSG</b> <b>All Wales Medicines Strategy Group</b> <b>(Walia)</b>	Agencja nie wydała dotychczas, ani pozytywnej, ani negatywnej rekomendacji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.	-
<b>AOTM</b> <b>Agencja Oceny Technologii Medycznych</b> <b>(Polska)</b>	AOTM wydała negatywną rekomendację dotyczącą zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Powołując się na niewspółmiernie wysoki koszt leczenia gefitinibem, który nie jest uzasadniony wynikami badań klinicznych oraz na niewielkie różnice w skuteczności w porównaniu z karboplatyną/ paklitakselem oraz docetakselem.	9 czerwca 2011
<b>Brak decyzji</b>		
<b>HIQA</b> <b>Health Information and Quality Authority</b> <b>(Irlandia)</b>	Agencja nie wydała dotychczas ani pozytywnej ani negatywnej rekomendacji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.	-
<b>IQWiG</b> <b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</b> <b>(Niemcy)</b>	Agencja nie wydała dotychczas ani pozytywnej ani negatywnej rekomendacji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.	-
<b>NICE</b> <b>National Institute for Health and Clinical Excellence</b> <b>NICE</b> <b>(Wielka Brytania)</b>	Agencja nie wydała dotychczas ani pozytywnej ani negatywnej rekomendacji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w II linii leczenia z powodu nie przedłożenia analiz farmakoekonomicznych przez producenta. Agencja wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania	Lipiec 2010 i lipiec 2009

	wnioskowanej technologii ze środków publicznych w I linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Producent dostarcza lek po ustalonej, wynegocjowanej cenie.	
<b>SBU</b> <b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</b> <b>(Szwecja)</b>	Agencja nie wydała dotychczas ani pozytywnej ani negatywnej rekomendacji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.	-
<b>NCPE</b> <b>National Centre for Pharmacoeconomics</b> <b>(Irlandia)</b>	Agencja wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania wnioskowanej technologii w I linii leczenia, gdyż interwencja nie jest efektywna kosztowo. Natomiast w leczeniu II linii zamiana erlotinibu na gefitinib nie powoduje wzrostu kosztów lub może zmniejszyć koszty dla Health Service Executive, w zależności od statusu patentowego gefitinibu w 2014 roku. Oszacowano, iż skumulowane zdyskontowane koszty netto dla HSE związane z refundacją gefitinibu w II linii leczenia u pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR mogą przynieść oszczędności wynoszące ok. €28,000 w okresie 6,5 miesiąca, gdy patent na gefitinib wygaśnie w połowie 2014 r. Jeśli nastąpi rozszerzenie ochrony patentowej na gefitinib i nie będzie obniżki ceny w 2014 r. wprowadzenie gefitinibu w leczeniu II linii nie spowoduje dodatkowych kosztów dla systemu HSE.	Listopad 2010

Data wyszukania rekomendacji: 23.02.2013

## 3. Analiza kliniczna

### 3.1. Strategia wyszukiwania danych klinicznych

#### Cel opracowania

Celem analizy jest aktualizacja oceny efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) stosowania **gefitinibu – Iressa®**, **podmiot odpowiedzialny AstraZeneca** (technologia wnioskowana) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), w porównaniu do następujących komparatorów:

- erlotinibu,
- docetakselu,
- pemetreksedu.

Definicję populacji docelowej i zakres komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego.

#### 4.1.1. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych

##### Źródła danych

Przeprowadzenie systematycznej strategii wyszukiwania baz bibliograficznych odbyło się zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych przyjętymi w formie zarządzenia Dyrektora AOTM oraz *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [27]

#### OPRACOWANIA WTÓRNE

W celu identyfikacji **opracowań wtórnych**, wykonano systematyczne przeszukiwania baz informacji medycznych w celu zidentyfikowania istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (HTA), analiz ekonomicznych, analiz wpływu na budżet oraz przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy:

- Cochrane Library,
- MEDLINE,
- EMBASE,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Poszukiwanie opracowań wtórnych analizujących efektywność kliniczną technologii wnioskowanej dotyczyło również stron internetowych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA

(International Network of Agencies for Health Technology Assessment) oraz innych. Łącznie przeszukano 79 stron agencji technologii medycznych, wyniki wyszukiwania znajdują się w Aneksie.

Zastosowaną strategię wyszukiwania w bazach Medline przez PubMed, CENTRAL i Embase prezentuje

XX	XXXXXX XXXXXXXXXXXXX	XXXXXX XXXXXXXXXXXX

W wyniku przeszukania (bez ograniczenia do daty publikacji) baz CRD i INAHTA odnaleziono [redacted] publikacji, które również zidentyfikowano podczas przeszukania systematycznego baz Medline (via PubMed), Embase i Cochrane. Do analizy klinicznej włączono [redacted]

[redacted]

[redacted]

Włączone badanie wtórne do analizy oceniano kryteriami Cooka.

## BADANIA PIERWOTNE

W kolejnym etapie, w celu wyszukania badań pierwotnych przeszukane zostały bazy literaturowe MEDLINE przez Pubmed, EMBASE oraz Biomed CENTRAL. [REDACTED]

Dostępność danych z badań klinicznych typu *head to head* dla wszystkich wybranych technologii opcjonalnych to jest dla erlotinibu, docetakselu, pemetreksedu [REDACTED]

## BADANIA W TOKU

W celu identyfikacji jak największej liczby badań spełniających kryteria włączenia do raportu, dokonano przeglądu badań klinicznych w toku. [REDACTED]

W trakcie wyszukiwań badań w toku zastosowano poniższe słowa kluczowe.

[REDACTED]

<sup>7</sup> Analiza kliniczna [REDACTED], rozdz. 2.15, str. 176-243

[REDACTED]

### Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana po konsultacjach odpowiednio do zdefiniowanego problemu klinicznego. Zaprojektowano strategię wyszukiwania o możliwie wysokiej czułości. Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone niezależnie przez dwie osoby (MK, AK). Ograniczono dobór słów kluczowych wyłącznie do populacji (P), interwencji (I) oraz komparatorów (C). Nie zastosowano w strategii słów kluczowych dotyczących wyników (*Outcomes*). Zastosowano filtr w odniesieniu do metodyki badania (*Study*) zawężając wyniki wyszukiwania do randomizowanych kontrolnych badań klinicznych. Podczas wyszukiwania nie stosowano ograniczeń językowych lub czasowych. Nie zastosowano zawężeń czasowych ze względu na odmienną strategię wyszukiwania niż przeprowadzona w raporcie [REDACTED]

[REDACTED] Zidentyfikowane za pomocą tezaurytu MeSH (MEDLINE) słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a (OR, AND). Poniżej w tabeli zaprezentowane są słowa kluczowe zgrupowane w obszarach znaczeniowych. W Aneksie przedstawiono zastosowane

---

<sup>8</sup> Analiza kliniczna [REDACTED] rozdz. 2.2.1.2 str. 29



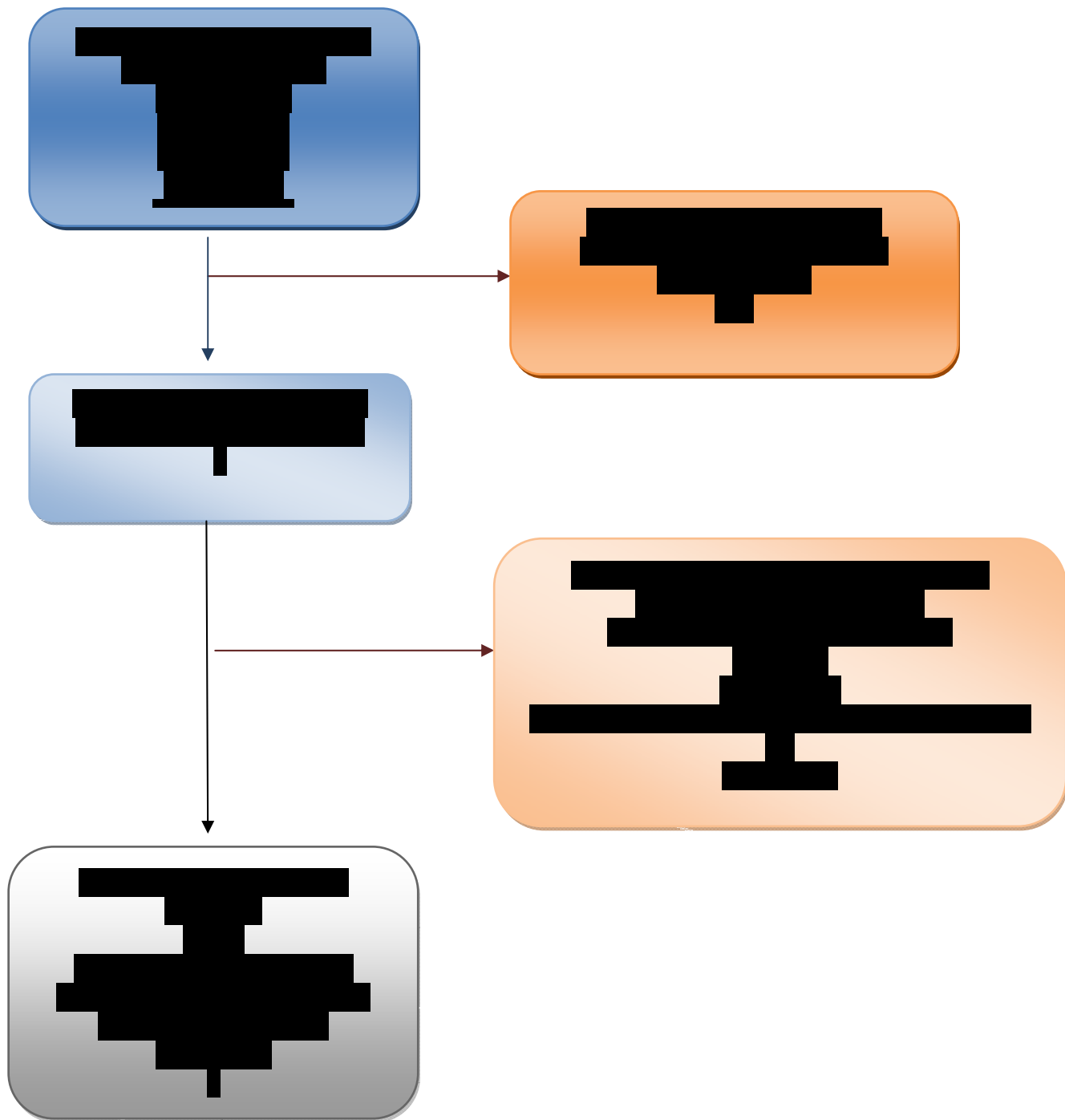
## Selekcja informacji



Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych przedstawiono poniżej w diagramach QUORUM zarówno dla badań wtórnych jak i pierwotnych.

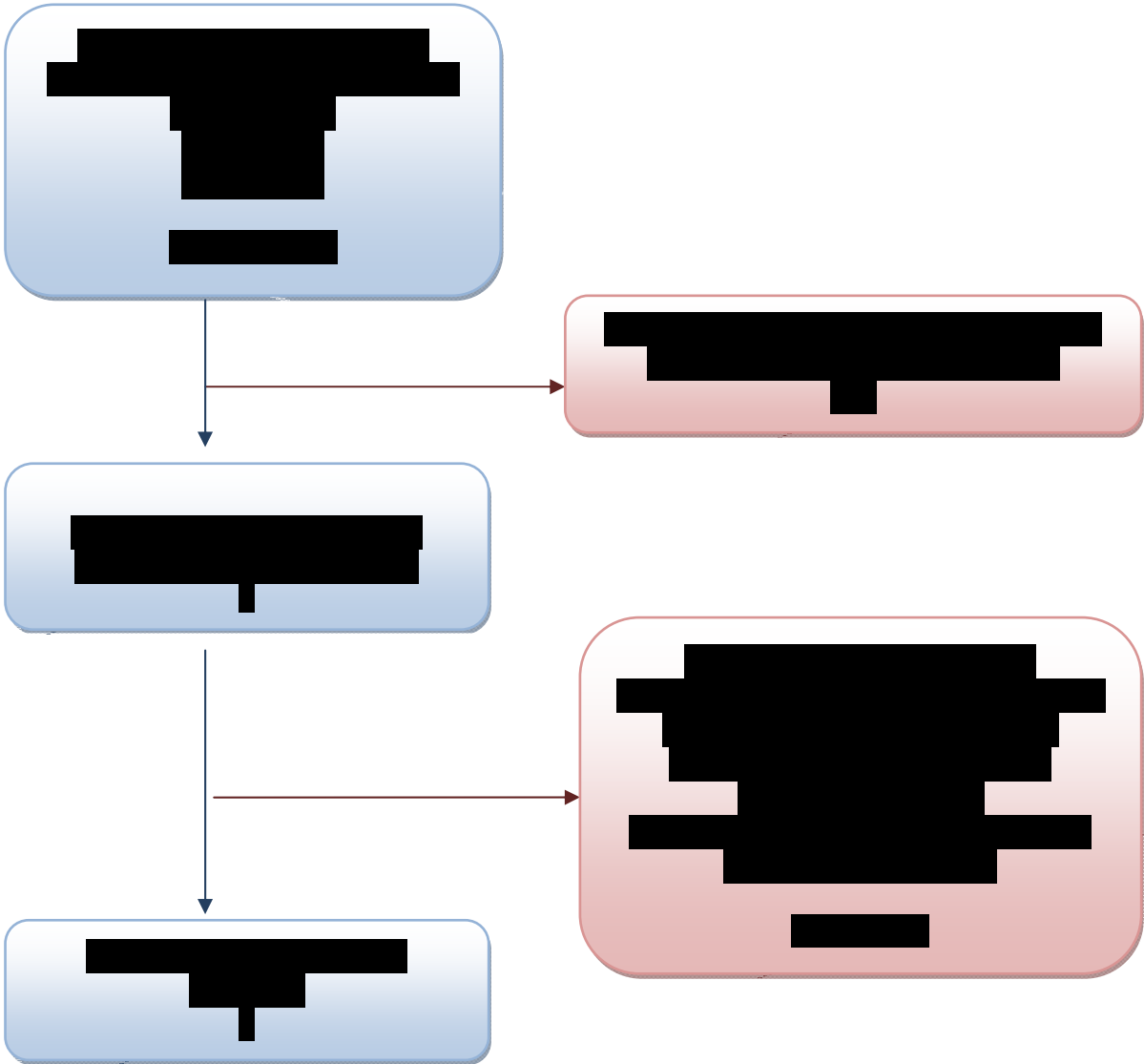


Rysunek 1. Schemat selekcji doniesień naukowych pierwotnych zgodny z zaleceniami QUORUM



\*Duplikat będący przeglądem systematycznym włączonym do analizy podczas wyszukiwania badań wtórnych.

Rysunek 2. Schemat selekcji doniesień naukowych wtórnych zgodny z zaleceniami QUORUM



#### 4.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Definicję populacji docelowej i zakres komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (HEC 2009). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat populacja (P), interwencja (I), komparator (C):

**Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych do analizy**

Kryteria włączenia	
Populacja (problem zdrowotny)	[Redacted]
Interwencja	[Redacted]
Komparatory	[Redacted]
Punkty końcowe	[Redacted]
Typ badań	[Redacted]
Kryteria wykluczenia	
Populacja (problem zdrowotny)	[Redacted]
Interwencja	[Redacted]
Komparatory	[Redacted]
Punkty końcowe	[Redacted]
Typ badań	[Redacted]

#### 4.1.3. Oceniane punkty końcowe

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie klinicznej oceniano efekty zdrowotne będące klinicznie istotnymi punktami końcowymi z perspektywy pacjenta. Zidentyfikowane punkty końcowe dotyczyły analizowanego problemu zdrowotnego porównaniu z wybranymi komparatorami.

Mając na uwadze wytyczne AOTM oraz dostępność danych odnośnie punktów końcowych we włączonych do analizy klinicznej badaniach zostały uwzględnione następujące punkty końcowe:

[Redacted text]

Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy – o ile zostały opisane w badaniach – przedstawione zostały w rozdziale Wyniki efektywności klinicznej.

#### 4.1.4. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

[Redacted text]

#### 4.1.5. Ocena bezpieczeństwa

[Redacted text]

#### 4.1.6. Ocena wiarygodności badań

[Redacted text]

#### 4.1.7. Analiza statystyczna

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





### 3.3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

#### 4.3.1. Opis metodyki włączonych badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przedstawiają ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gefitinibu u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, z nawrotem lub progresją choroby po chemioterapii pierwszej linii. Wszystkie badania były bez zaślepienia (*open label*).

[REDACTED]

Informacje dotyczące charakterystyki podgrup pacjentów, interwencję jak i metodykę badania [REDACTED] [REDACTED] odnalezionego w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zaczerpnięto z badania [REDACTED], które zostało włączone do analizy klinicznej „Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii” [REDACTED]<sup>9</sup> (załącznik 7). [REDACTED]

[REDACTED]

<sup>9</sup> Analiza kliniczna [REDACTED] rozdz. 4.5 str. 276

<sup>10</sup> Analiza kliniczna [REDACTED] rozdz. 2.12.6 str. 98-107

<sup>11</sup> Analiza kliniczna [REDACTED] rozdz. 2.5 str. 42



[Redacted]

---

<sup>12</sup> Analiza kliniczna [Redacted] rozdz. 4.5 str. 273

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

[REDACTED]

W przypadku badania *Kim 2012* rekrutację pacjentów przeprowadzono w okresie od sierpnia 2007 do września 2008, mediana okresu obserwacji wyniosła 16.3 miesięcy. W badaniu *Sun 2012* mediana okresu obserwacji była podobna i wynosiła 15.9 miesięcy, a rekrutacja pacjentów trwała od lipca 2008 roku do czerwca 2010. Rekrutacja została zakończona przedwcześnie z powodu wolnego przyrostu wskaźnika rekrutacji, który był wynikiem zatwierdzenia w marcu 2010 r. w Korei pemetreksedu z cisplatyną oraz gefinitibu jako leczenia pierwszej linii. Odcięcie danych nastąpiło 9 maja 2011 r. W badaniu *Lee 2010* rekrutację prowadzono od września 2005 do września 2006, pierwsze odcięcie danych nastąpiło 2 stycznia 2007, drugie odcięcie danych 25 października 2009. Okres obserwacji był znacznie dłuższy niż w pozostałych badaniach i wynosił 42 miesiące. W przypadku badania *Douillard 2010*<sup>13</sup> (załącznik 8) mediana okresu obserwacji wyniosła 7.2 miesiąca. W badaniu *Sekine 2009*<sup>14</sup> (załącznik 7) mediana czasu obserwacji wyniosła 21 miesięcy, randomizację rozpoczęto we wrześniu 2003, okres odcięcia danych dla przeżycia nastąpił 31 października 2006.

W większości analizowanych badań randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 i we wszystkich badaniach przeprowadzono stratyfikację pacjentów. W badaniach *Kim 2012*, *Sun 2012*, *Lee 2010* oraz *Sekine 2009* (załącznik 11) randomizację przeprowadzono warstwami ze względu na płeć (kobieta vs mężczyzna). Dodatkowymi warstwami randomizacji w badaniu *Kim 2012*, *Sekine 2009* i *Douillard 2010* było palenie tytoniu, a w badaniach *Sun 2012*, *Sekine 2009* (załącznik 11) oraz *Douillard 2010* (załącznik 11) stan sprawności wg ECOG (0-1 v 2). Dodatkowo w badaniu *Kim 2012* oraz *Douillard 2010* (załącznik 11) uwzględniono histologię nowotworu. W badaniu *Lee 2010* uwzględniono ponadto histologię (gruczolakorak vs inne), stan sprawności (0 lub 1 vs 2), najlepszą odpowiedź we wcześniejszej terapii (oporny vs osiągnął), status palenia tytoniu (kiedykolwiek vs nigdy) oraz ośrodek badawczy. Ośrodek randomizacji stanowił także warstwę randomizacji w badaniu *Sekine 2009* (załącznik 11). W badaniu *Douillard 2010* uwzględniono także uprzednią chemioterapię opartą na platynie (pacjenci oporni na chemioterapię vs odpowiadający na leczenie), uprzednią chemioterapię z paklitakselem (oporni vs odpowiadający na leczenie vs nie otrzymujący takiej terapii), liczbę wcześniejszych linii leczenia (jedna vs dwie)<sup>15</sup> (załącznik 11).

W czterech spośród pięciu włączonych badań wykonano analizę niektórych rozpatrywanych punktów końcowych dla subpopulacji w której uwzględniono ekspresję oraz/lub mutację w genie EGFR (*Kim 2012*, *Sun 2012*, *Douillard 2010*). W badaniach tych określono obecność (lub brak) mutacji w tym genie oraz rodzaj mutacji. W badaniu *Douillard 2010* (załącznik 8) uwzględniono również liczbę kopii genu EGFR, i mutację genu KRAS. Analizę wymienionych biomarkerów przeprowadzono na próbkach tkanki guza pochodzących od części pacjentów, którzy brali udział w badaniu. W badaniu *Douillard 2010* do analizy biomarkerów zastosowano metodę FISH, a do oceny statusu ekspresji białka EGFR analizę immunohistochemiczną używając DAKO EGFR pharmDX.

<sup>13</sup> Analiza kliniczna [redacted] rozdz. 4.5 str. 273

<sup>14</sup> Analiza kliniczna [redacted] rozdz. 4.5 str. 276

<sup>15</sup> Analiza kliniczna [redacted] rozdz. 2.5 str. 43

#### 4.3.2. Charakterystyka populacji<sup>16</sup>

W większości badań populację stanowiła populacja azjatycka (*Sekine 2009*(załącznik 13), *Lee 2010*, *Sun 2012*). W badaniu *Kim 2012* nie podano informacji na temat pochodzenia populacji, jednakże jest to badanie jednośrodkowe z Korei, tym samym można wnioskować, iż populacja badana była wyłącznie populacją azjatycką. Jedynie w badaniu *Douillard 2010*(załącznik 13) większą część badanych stanowiła populacja nieazjatycka (ośrodki z USA, Kanady, Francji, Wielkiej Brytanii, Belgii oraz Niemiec) w następujących proporcjach: 323 Azjatów vs 1143 pochodzenia nieazjatyckiego).

Do analizowanych badań włączono osoby dorosłe. W 4 z 5 badań (*Lee 2010*, *Sun 2012*, *Kim 2012*, *Douillard 2010*(załącznik 12), uczestnicy badania mieli powyżej 18 lat i u wszystkich chorych wymagane było potwierdzenie histologicznie lub cytologicznie, lokalnie zaawansowanego lub z przerzutami (stadium IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuc. Dodatkowo w badaniu *Sekine 2009*(załącznik 12) i *Douillard 2010*(załącznik 8) pacjencie nadający się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii lub z nawrotami. W badaniu *Sekine 2009*(załącznik 12) minimalny dozwolony wiek uczestnika wynosił 20 lat. W badaniach *Kim 2012* oraz *Sekine 2009*(załącznik 7) kryterium wykluczenia z badania było leczenie radioterapią, w przeciągu 4 tygodni poprzedzających badanie.

We wszystkich badaniach chorzy otrzymywali wcześniejszą chemioterapię lub radiochemioterapię, w wyniku której nastąpiła progresja lub wznowa choroby. W badaniach *Lee 2010*, *Sun 2012*, *Douillard 2010*(załącznik 11) oraz *Sekine 2009*(załącznik 11) wymagane było, by u wszystkich pacjentów wcześniejszy schemat chemioterapii oparty był na związkach platyny. Dodatkowo w badaniu *Sekine 2009*(załącznik 7) kryterium włączenia obejmowało przyjmowanie wcześniej przez chorych 1 lub 2 schematów chemioterapii, w tym co najmniej 1 oparty na związkach platyny nie wcześniej niż 4 tygodnie poprzedzające badanie.

W badaniu *Kim 2012*, wyszczególnionym kryterium włączenia do badania było posiadanie przez pacjentów aktywnej mutacji EGFR lub posiadanie przynajmniej 2 z 3 klinicznych czynników związanych z występowaniem mutacji EGFR (płeć żeńska, niepalący, histologiczny gruczolakorak). Włączeni do badania zostali także pacjenci z przerzutami do mózgu, którzy byli leczeni przynajmniej 4 tygodnie od przystąpienia do badania i stabilni klinicznie, nieleczeni steroidami na tydzień przed badaniem. Pacjenci z objawami przerzutów do mózgu zostali wykluczeni z badań *Sun 2012* oraz *Sekine 2009*(załącznik 7).

We wszystkich badaniach kryterium włączenia był stopień sprawności pacjentów wg skali WHO na poziomie 0-2. Warunkiem kwalifikacji do badania była również mierzalna lub niemierzalna zmiana nowotworowa wg kryteriów RECIST. W badaniu *Kim 2012* wymagana była przynajmniej jedna mierzalna zmiana wg powyższych kryteriów oraz odpowiednia czynność narządów, a w badaniu *Lee 2010* i *Sun 2012* odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek i wątroby. W trzech badaniach wymagane było, by zakwalifikowani pacjenci posiadali odpowiednio długi spodziewany czas życia: w badaniu *Kim 2012* 12 miesięcy i więcej, *Sekine 2009*(załącznik 12) - 3 miesiące lub więcej, natomiast *Douillard 2010*(załącznik 12) przynajmniej 8 tygodni.

---

<sup>16</sup> Analiza kliniczna [REDACTED]. Charakterystyka populacji w badaniach V-15-32 oraz INTEREST rozdz. 2.6, str.45-50.

W badaniu *Douillard 2010* oraz *Sun 2012* wszyscy chorzy którzy przystąpili do badania, wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Na opcjonalne pobranie próbek z nowotworu w celu analizy biomarkerów - uzyskano dodatkową zgodę.

Kryterium wykluczenia we wszystkich badaniach obejmowało wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR-TK, w trzech badaniach, także i docetakselem (*Sekine 2009*(załącznik 14), *Douillard 2010*(załącznik 8), *Lee 2010*) oraz w badaniu *Sun 2012* leczenie pemetreksedem. Z badania *Sekine 2009*(załącznik 14), zostali wykluczeni pacjenci z podejrzeniem alergii na lek gefitinib lub docetaksel.

Obecność innych współistniejących nowotworów lub nowotworów zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 5 lat od zakwalifikowania do badania stanowiło kryterium wykluczenia w badaniach *Douillard 2010*<sup>17</sup>(załącznik 15) (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i raka szyjki macicy in situ) i *Sekine 2009*(załącznik 14) (z nielicznymi wyjątkami). Z trzech badań *Sekine 2009*(załącznik 14), *Douillard 2010*(załącznik 8 i 15) i *Lee 2010* pacjenci, u których utrzymywały się działania niepożądane powyżej drugiego stopnia wg skali NCI CTC ze wcześniejszych terapii, byli wyłączeni z badania. W tych samych badaniach obecność aktywnych klinicznie objawów śródmiąższowej choroby płuc nie kwalifikowała chorych do badania, w badaniu *Sekine 2009*(załącznik 7) obecność tej choroby w przeszłości bez względu na stan kliniczny wykluczała pacjentów z badania.

---

<sup>17</sup> Analiza kliniczna [REDACTED], rozdz. 2.12, str. 81

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

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

█	█	█	█	█	█
█					
█		█			
█			█		
█				█	
█					█



Pod względem klinicznym, jak i demograficznym, populacja włączona do analizowanych badań była zbalansowana, pomiędzy badanymi grupami.

W trzech badaniach (*Sekine 2009* (załącznik 13), *Lee 2010*, *Douillard 2010* (załącznik 13)) około 60% badanych stanowili mężczyźni, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. W badaniu *Sun 2012* i *Kim 2012* odsetek mężczyzn wyniósł blisko 15%. Przeważająca większość pacjentów we wszystkich badaniach z wyjątkiem *Kim 2012* (93.7% niepalących), miała za sobą historię palenia tytoniu. W badaniu *Douillard 2010* (załącznik 13) blisko 80% pacjentów w obu grupach, paliło w przeszłości, lub obecnie pali. We wszystkich badaniach, niewiele większy odsetek osób palących lub osób, które paliły w przeszłości, był w grupie otrzymujących gefitinib, najwyższą różnicę pod tym względem odnotowano w badaniu *Lee 2010* – o 7.8% więcej byłych palaczy było w grupie leczonej gefitinibem niż w grupie leczonej erlotinibem. W badaniu *Sun 2012*, uczestnicy byli niepalący (mniej niż 100 papierosów wypalonych w ciągu całego życia).

Łączna liczba pacjentów biorących udział w analizowanych badaniach wyniosła 2347 osób, w tym grupa 135 osób odnosiła się do porównania gefitinibu z pemetreksesem oraz 96 pacjentów do badania gefitinibu i erlotinibu. Mediana wieku pacjentów była podobna i oscylowała w okolicach sześćdziesięciu lat. Badanie *Sekine 2009* (załącznik 13) nie przedstawiało tej wartości, ale z podanych informacji (odsetki pacjentów w wieku do 64 lat oraz powyżej 65) można wnioskować, że rozkład wieku był podobny jak w pozostałych badaniach. Zakres wieku w badaniu *Lee 2010* i *Douillard 2010* (załącznik 13) był szeroki i wyniósł ponad 50 lat, w badaniu *Douillard 2010* zakres ten dla komparatora wyniósł nawet 60 lat. W badaniu *Sun 2012*, zakres ten był mniejszy i dla grupy gefitinibu wyniósł 37 lat, a dla komparatora 48 lat. W badaniu *Kim 2012* zakres wieku był szeroki i wyniósł 46 lat dla grupy leczonej gefitinibem i 49 lat dla grupy leczonej erlotinibem.

We wszystkich badaniach największy odsetek pacjentów posiadał stopień sprawności 1 według skali WHO, w badaniach *Lee 2010*, *Kim 2012* i *Sun 2012* odsetek tych pacjentów oscylował w granicach 90%. W badaniu *Sun 2012* u wszystkich pacjentów występował rak pochodzenia gruczolowego (gruczolaczorak), w badaniu *Kim 2012* w grupie osób przyjmujących gefitinib 91.7% i 89.6% przyjmujących komparator. W pozostałych analizowanych badaniach odsetek pacjentów z gruczolaczorakiem wyniósł ponad 50%.

### **Subpopulacja analizowana pod względem statusu mutacji EGFR**

Charakterystyka pacjentów badania *Douillard 2010* dotyczyła grupy wyodrębnionej wedle zasady zgodności z intencją leczenia (analiza ITT), szczegółowe informacje podaje badanie *Kim 2008* (załącznik 13) oraz doniesienie konferencyjne *Douillard 2008*. Postanowiono włączyć do analizy publikację *Douillard 2010*, gdyż omawia szerzej subpopulacje ze względu na ekspresję oraz mutację genu EGFR. Co prawda w doniesieniu konferencyjnym *Douillard 2008* i we wcześniejszej analizie uwzględniono takie wyniki jak: przeżycie całkowite w grupie pacjentów z dużą liczbą kopii genu EGFR oraz w grupie z potwierdzoną mutacją EGFR oraz obiektywną odpowiedź w grupie pacjentów z dużą liczbą kopii genu EGFR (załącznik 8). W wynikach uwzględniono punkt końcowy przeżycie bez progresji, ale nie podano wyników bezpośrednio porównujących docetaksel z gefitynibem w subgrupie z mutacją genu EGFR ani w subgrupie z dużą liczbą kopii EGFR.

Celem włączonego do niniejszej analizy badania *Douillard 2010* była ocena zależności między ekspresją białka EGFR, a także obecnością mutacji w genach EGFR i KRAS, a skutecznością gefitinibu oraz docetakselu u chorych, u których dostępna była próbka nowotworowa. Wyniki analizowano w następujących subgroupach:

- grupa z dużą liczbą kopii genu EGFR,
- grupa z małą liczbą kopii genu EGFR,
- grupa z ekspresją białka EGFR,
- grupa bez ekspresji białka EGFR,
- grupa z potwierdzoną mutacją EGFR,
- grupa bez potwierdzonej mutacji EGFR,
- grupa z potwierdzoną mutacją KRAS,
- grupa bez potwierdzonej mutacji KRAS.

Spśród 1466 pacjentów włączonych do badania w 453 przypadkach dostępne były próbki tkankowe do analizy przynajmniej jednego biomarkera, a w 253 próbki były dostępne do oceny wszystkich 4 biomarkerów. Populacja, u której w próbkach można było ocenić liczbę kopii, obecność mutacji i ekspresję białka EGFR, wynosiła: liczba kopii EGFR – 374 (u 174 stwierdzono dużą liczbę kopii, w tym u 121 chorych w wyniku polisomii i u 53 z powodu amplifikacji genu), ekspresja białka – 380 (u 284), mutacja EGFR – 297 (u 44) oraz mutacja KRAS – 275 (u 49) pacjentów. Chorzy, u których dostępne były próbki tkankowe do analizy biomarkerów, stanowili grupę reprezentatywną dla całej populacji w badaniu.

Ze względu na fakt, że charakterystyka demograficzna pacjentów z ocenianymi próbkami włączonych do badania nie była omawiana z podziałem na grupę otrzymującą gefitinib jak i docetaksel, przywołano tę charakterystykę z badania *Kim 2008 (załącznik 13)*. Ponadto przedstawiono charakterystykę dla ogólnej populacji dla której przeprowadzono analizę wg mutacji EGFR.

Liczebność populacji z podziałem na analizowane biomarkery i grupę terapeutyczną przedstawia tabela poniżej.

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

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

[REDACTED]

		Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3	Grupa 4	Grupa 5
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W grupach pacjentów, w których można było dokonać analizy biomarkerów na podstawie próbek tkankowych, największy odsetek chorych stanowili mężczyźni – ponad 60%. W ponad 50% przypadków byli to pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – typ gruczolakorak.

Przeważająca większość pacjentów we wszystkich grupach miała za sobą historię palenia tytoniu – ponad 80%. Największa różnica między grupą palących a niepalących była w grupie, w której stwierdzono mutację KRAS – 77.4%.

W badaniu *Sun 2012* w charakterystyce demograficznej pacjentów określono status mutacji genu EGFR. Szczegóły przedstawiono w tabeli.

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

Podczas badania spośród 135 analizowanych próbek pod kątem statusu mutacji EGFR 71 (52.6%) było dostępnych do oceny. Pozytywną mutację genu miało 33 (46.5%) pacjentów, spośród nich 19 z delecją w eksonie 19, a 14 z mutacją L858R. 7 pacjentów miało rzadki typ mutacji EGFR, 2 pacjentów z grupy gefitinibu i 5 pacjentów z grupy pemetreksed. Wszystkie rzadkie typy i dzikie typy EGFR zostały uznane jako mutacja EGFR negatywna. Status mutacji był dobrze zbalansowany pomiędzy badanymi grupami (47.1% gefitinib vs 45.9% pemetreksed).

W badaniu *Kim 2012* spośród ogólnej populacji 96 pacjentów 49 (51%) miało odpowiednie próbki tkanek do oceny statusu mutacji EGFR. Spośród nich 17 pacjentów (34.6%) miało aktywną mutację EGFR: 14 delecję w eksonie 19, 3 pacjentów z L858R. 9 z 21 (43%) ocenianych próbek w grupie gefitinibu miało mutację EGFR w porównaniu do 8 z 28 (29%) w grupie leczonej erlotinibem.

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


W badaniu *Lee 2010*[20] nie analizowano wyników w subpopulacji z mutacją genu EGFR.

#### 4.3.3. Charakterystyka interwencji<sup>18</sup>

We wszystkich włączonych do analizy klinicznej badaniach obecne były dwa ramiona badania: grupa z interwencją oraz grupa kontrolna otrzymująca komparator. Interwencję stanowiła technologia wnioskowana: doustne podanie gefitynibu w postaci tabletki 250 mg, raz dziennie. W badaniu *Sun 2012* i *Lee 2010* nie została podana średnia długość cykli w czasie których podawany był lek. W badaniu *Kim 2012* w grupie leczonej gefitinibem medialna liczby cykli wyniosła 6 (zakres: 0.5-24), natomiast pacjenci w drugiej grupie otrzymywali lek przez 4 cykle (zakres: 0.5-20), łącznie dla obydwu ramion badania mediana liczby cykli wyniosła 5 (zakres: 0.5-24) . W badaniu *Douillard 2010*(załącznik 16) i *Sekine 2009*(załącznik 16) mediana liczby cykli dla grupy otrzymującej komparator wynosiła odpowiednio 4 (zakres: 1-24) i 3(zakres: 1-12), natomiast nie podano mediany dla grup przyjmujących gefitinib.

Terapie były stosowane aż do momentu wystąpienia progresji choroby, wycofania zgody pacjenta lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. W badaniu *Kim 2012* dopuszczano zmniejszenie dawki leku w przypadku wystąpienia toksyczności skóry lub przewodu pokarmowego oraz działania niepożądanych stopnia 3 lub 4. W badaniu *Douillard 2010*(załącznik 16), w przypadku wystąpienia objawów toksyczności dozwolona była także redukcja dawki docetakselu do 60mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. W badaniu *Lee 2010* dodatkowym kryterium w przypadku docetakselu było osiągnięcie maksymalnie 6 cykli leczenia. Ponadto u pacjentów otrzymujących 250 mg/dobę gefitinibu dopuszczalne były przerwy pomiędzy dawkami w celu odpowiedniego zarządzania toksycznością, natomiast u pacjentów otrzymujących docetaksel dawka mogła być zredukowana do 60 mg/ m<sup>2</sup> ze standardową premedykacją do czasu zaprzestania leczenia.

W badaniu *Lee 2010* i *Douillard 2010*(załącznik 16) docetaksel podawany był w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>, w postaci 1-godzinne wlewu dożylnego, codziennie w cyklach 3 tygodniowych, natomiast w badaniu *Sekine 2009* (załącznik 16) podawano docetaksel w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> przez okres 3 tygodni.

W tabeli poniżej zestawiono informacje na temat rodzaju oraz dawki stosowanych leków we włączonych badaniach.

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

<sup>18</sup> Analiza kliniczna [REDACTED]. Opis interwencji badań V-15-32 oraz INTEREST, rozdz. 2.7, str.53-55.

████████	██ ██	██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██ ██
████████	██ ██	██ ██
████████	██ ██	██ ██
████████	██ ██	██

W badaniu *Sun 2012* w okresie analizy 116 pacjentów wypadło z badania z powodu progresji, działań niepożądanych, wycofania zgody lub innych przyczyn. Spośród nich 37 z 53 (69.8%) pacjentów z grupy leczonej gefitinibem zostało przydzielonych do leczenia trzeciej linii i otrzymywali pemetreksed, natomiast 41 z 63 (65.1%) z grupy leczonej pemetreksedem otrzymało gefitinib. Jednakże nie była możliwa ocena skuteczności leczenia w trzeciej linii z powodu braku randomizacji, mimo to terapia trzeciej linii gefitinibem wykazała u pacjentów dłuższe przeżycie niż terapia trzeciej linii pemetreksedem (4.5 vs 2.7 miesiący, odpowiednio).

W badaniu *Lee 2010* 62 pacjentów z leczonych gefitinibem i 51 pacjentów leczonych docetakselem w określonych momentach przestało kontynuować leczenie. W ramieniu gefitinibu z powodu działań niepożądanych (6), śmierci (1), obiektywnej progresji choroby (52), klinicznej progresji choroby (3). W ramieniu docetakselu z powodu działań niepożądanych (7), śmierci (2), obiektywnej progresji choroby (37), klinicznej progresji choroby (5).

W badaniu *Sekine 2009* przedstawiono analizę jakości życia ocenianej w randomizowanym badaniu III fazy V-15-32, opublikowanym w *Maruyama 2008*, włączonym do analizy ██ (załącznik 17). Zmiany w jakości życia określono na podstawie kwestionariusza *FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung)*, podskali *LCS (Lung Cancer Scale)* oraz *TOI (Trial Outcome Index)*. Do wcześniej zaplanowanej analizy *FACT-L*, *TOI* i *LCS* włączane były następujące wyniki: średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej i przyjęty 95% CI dla średniej zmiany pomiędzy grupami (na podstawie rozkładu *t*, obliczonej jako różnica średniej zmiennej u pacjentów w trakcie leczenia w odpowiedniej grupie terapeutycznej), poprawa, kontrola (poprawa lub bez zmian) i wskaźnik pogorszenia oraz iloraz szans pomiędzy grupami (z 95% CI i wartości prawdopodobieństwa *p* z modelu regresji logistycznej bez współzmiennych) i hazard względny (HR) (gefitynib/docetaksel) dla czasu pogorszenia choroby (z 95% CI i wartości *p* przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu bez zmiennych towarzyszących).

<sup>19</sup> Analiza kliniczna ██████████ rozdz. 2.12. str. 82



Dla analizy post hoc FACT-L, TOI i LCS włączone były następujące wyniki: średnia i najlepsza zmiana od początkowej wartości dla każdej podskali z dwóch prób test-t porównujących grupy terapeutyczne; średnia i najlepsza wartość początkowej dla każdego pytania oraz korelacja pomiędzy średnią zmianą i najlepszą wartością początkową i odpowiedzią guza.

W badaniu klinicznie istotna poprawa objawów choroby, lub ich pogorszenie rozumiana była jako odpowiednio zwiększenie lub zmniejszenie wyników w skali FACT-L o przynajmniej 6 punktów, natomiast w skali LCS o przynajmniej 2 punkty. Zmiana w punktacji powinna być potwierdzona przynajmniej na dwóch wizytach (ocena FACT-L i LCS), przeprowadzonych w odstępie co najmniej 28 dni.

W badaniu *Kim 2012 i Sun 2012* również oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W badaniu *Sun 2012* ocena przeprowadzana była na początku badania oraz co 6 tygodni, natomiast w badaniu *Kim 2012* na początku badania przed rozpoczęciem leczenia i w każdym pierwszym dniu 28-dniowego cyklu leczenia oraz na koniec badania. W badaniu *Lee 2010* jakość życia oceniano skalą FACT-L co 3 tygodnie oraz podskalą TOI i LCS.

### 3.4. Wyniki analizy efektywności klinicznej

#### 4.4.1. Porównanie: Gefitinib vs Erlotinib

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną próbę kliniczną opisującą efektywność i bezpieczeństwo gefitinibu i erlotinibu (*Kim 2012*). Badanie przedstawia efektywność kliniczną i bezpieczeństwo gefitinibu w drugiej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP. Badanie nie było próbą bezpośrednio porównawczą gefitinibu z erlotinibem. Oprócz tego *Kim 2012* przedstawia dane dotyczące zależności między obecnością mutacji genu EGFR a klinicznymi efektami terapii gefitinibem i erlotinibem.

Głównym punktem końcowym w badaniu *Kim 2012* był wskaźnik odpowiedzi w populacji pacjentów leczonych gefitinibem oraz populacji leczonej erlotinibem. Dodatkowymi punktami końcowymi były: czas do niepowodzenia leczenia, odsetek obiektywnych odpowiedzi, jakość życia i bezpieczeństwo leczenia. [18]

## Odpowiedź ogólna

Odpowiedź ogólna była głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Kim 2012*.<sup>[18]</sup> Nie podano definicji omawianego punktu końcowego.



Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w omawianym punkcie końcowym jeśli chodzi o porównanie podgrup tj. pacjenci z gruczolakorakiem vs pacjenci z inną histologią raka niż gruczolakorak.

### **Analiza wg statusu mutacji genu EGFR**

W wydzielonych subpopulacjach ze względu na status mutacji genu EGFR, oceniano wskaźnik odpowiedzi ogólnej w populacji z potwierdzoną mutacją genu EGFR (9 pacjentów w grupie gefitinibu i 8 pacjentów w grupie erlotinibu) oraz u pacjentów bez potwierdzonej mutacji (27 pacjentów w grupie gefitinibu i 20 pacjentów w grupie erlotinibu). Obliczony iloraz szans wskazuje, że szansa na wystąpienie odpowiedzi ogólnej w wydzielonych subpopulacjach w grupie gefitinibu jest większa w porównaniu do grupy erlotinibu, jednak różnica nie jest znamieną statystycznie.

### **Całkowita odpowiedź**



W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi. Zarówno w grupie chorych otrzymujących gefitinib, jak i w grupie leczonej erlotinibem u jednego pacjenta wystąpiła odpowiedź całkowita.

### Częściowa odpowiedź

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

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do częściowej odpowiedzi. Choć większy odsetek odpowiedzi częściowych został osiągnięty w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do terapii erlotinibem.

### Choroba stabilna

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

W badaniu odnotowano nieznacznie wyższy odsetek pacjentów ze stabilną chorobą w grupie erlotinibu w porównaniu do gefitinibu. Jednak nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie statystycznej różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do choroby stabilnej.

### Kontrola choroby

Wskaźnik kontroli choroby (disease control rate, DCR) był drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Kim 2012*. DCR zawiera całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź oraz chorobę stabilną.

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

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do kontroli choroby, wynik ilorazu szans był nieistotny statystycznie, choć większy odsetek pacjentów w grupie leczonej gefitinibem osiągnęło punkt końcowy jakim była kontrola choroby.

## Przeżycie bez progresji choroby

Przeżycie bez progresji choroby było w badaniu *Kim 2012* definiowane jako czas od daty randomizacji aż do pierwszego dnia wystąpienia progresji lub zgonu bez progresji. [18]

Grupa	Leczenie	Przeżycie bez progresji choroby (miesiące)	Gruczołakorak			Rak płaskonabłonkowy			Brak mutacji EGFR	Całkowicie
			Mediana	Zakres	N	Mediana	Zakres	N		
Grupa 1	Leczenie 1	6.3	0.9 - 11.9	12	2.8	7.4 - 25.9	96	12.9	7.4 - 25.9	96
		6.3	0.9 - 11.9	12	2.8	7.4 - 25.9	96	12.9	7.4 - 25.9	96
Grupa 2	Leczenie 2	6.3	0.9 - 11.9	12	2.8	7.4 - 25.9	96	12.9	7.4 - 25.9	96
		6.3	0.9 - 11.9	12	2.8	7.4 - 25.9	96	12.9	7.4 - 25.9	96

Pomimo korzystnego trendu dla grupy leczonej gefitinibem w odniesieniu do punktu końcowego, jakim jest przeżycie bez progresji choroby w porównaniu do grupy otrzymującej erlotinib, różnica ta nie była istotna statystycznie. W publikacji *Kim 2012* podano, iż 12 pacjentów w grupie leczonej gefitinibem miało progresję choroby w porównaniu do 15 pacjentów grupy erlotinibu. Analiza jednoczynnikowa dla wszystkich pacjentów z obu ramion badania łącznie (N=96) przeprowadzona przez badaczy wykazała, że gruczołakorak oraz mutacja EGFR były istotnymi czynnikami związanymi z dłuższym przeżyciem bez progresji choroby. Mediana przeżycia bez progresji dla gruczołakoraka i aktywnego genu mutacji EGFR wynosiła 6.3 miesiące i 12.9 miesięcy odpowiednio w porównaniu do 0.9 miesiąca dla raka płaskonabłonkowego oraz 2.8 miesiące dla pacjentów z brakiem mutacji EGFR. Jednakże analiza wieloczynnikowa wykazała, że tylko gruczołakorak jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wydłużenie przeżycia bez progresji choroby (HR = 3.32; 95% CI, 1.44–7.64; p = 0.003).

### Analiza wg statusu mutacji genu EGFR

W analizie molekularnej wykazano, iż mediana przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR wynosi 11.9 miesięcy w porównaniu do 2.8 miesięcy w populacji z brakiem mutacji EGFR (wyniki analizowane dla obu ramion łącznie) przy istotności statystycznej p=0.086.

### Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite oceniane było w badaniu *Kim 2012* jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku pacjenta pozostającego przy życiu w dniu odcięcia danych, jego obserwację cenzurowano z datą ostatniej wizyty kontrolnej.

Ze względu na krótki okres obserwacji 16.3 miesięcy (mediana, zakres 7.4-25.9 miesięcy) nie oceniono przeżycia całkowitego. [18]

## **Jakość życia**

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wersja 3 z 30 stopniową skalą. Kwestionariusz zawiera 5 obszarów funkcjonowania (fizyczne, emocjonalne, poznawcze, społeczne funkcjonowanie oraz pełnienie ról), jedna skala do oceny ogólnego zdrowia i ogólnej jakości życia oraz kilka pytań dotyczących objawów, które powszechnie są zgłaszane przez osoby z nowotworem i dodatkowe pytania dotyczące wpływu choroby na finanse jednostki. Pacjenci wypełniali kwestionariusz przed podaniem pierwszej dawki leku, a następnie w pierwszym dniu po każdym 28-dniowym cyklu leczenia oraz na końcu badania. Maksymalny czas zbierania danych wyniósł 2 lata. Liczba pacjentów wypełniających kwestionariusz systematycznie w okresie badania malała, ale nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami w okresie badania. Trend czasowy każdej podskali, QoL QLQ-C30 i QLQ-L13 jest trendem liniowym.

#### 4.4.2. Porównanie: Gefitinib vs Pemetreksed

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno kontrolne randomizowane badanie kliniczne porównujące gefitinib z pemetreksedem. Porównanie skuteczności terapii pemetreksedem z terapią gefitinibem w II lub dalszej linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z cechami klinicznymi takimi jak rak gruczołowy, nigdy niepalący.

Badanie *Sun 2012*[19] przedstawia również dane dotyczące zależności między obecnością mutacji EGFR, a klinicznymi efektami terapii gefitinibem i pemetreksedem.

**Odpowiedź obiektywna**

Punkt końcowy oceniany za pomocą RECIST co każde 2 cykle terapii. Obiektywna odpowiedź oceniana była dwukrotnie przez badaczy oraz zrewidowana niezależnie przez inny zespół. [16]

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

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

***Analiza wg statusu mutacji genu EGFR***

[REDACTED]

**Przeżycie całkowite**

Punkt końcowy przeżycie całkowite definiowany był jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku pacjenta pozostającego przy życiu w dniu odcięcia danych, jego obserwację cenzurowano z datą ostatniej wizyty kontrolnej. [15]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■

Mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa w przypadku stosowania gefitinibu i wynosiła 22.2 miesiące, w porównaniu do 18.9 miesięcy w grupie pemetreksedu. Hazard względny wskazywał na mniejsze prawdopodobieństwo zgonu w danym punkcie czasowym w grupie otrzymującej gefitinib: HR = 0,80 (95% CI: 0.50; 1.30) jednak wynik ten nie był istotny statystycznie.

**Przeżycie bez progresji choroby**

Punkt końcowy przeżycie bez progresji choroby definiowany był jako czas od randomizacji do czasu udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku pacjenta pozostającego przy życiu i bez progresji w dniu odcięcia danych, jego obserwację cenzurowano z datą ostatniej wizyty kontrolnej. [16]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	■	■	I	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	■	■	I	I	■	[REDACTED]	■

Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby była wyższa w przypadku stosowania gefitinibu i wynosiła 9 miesięcy, w porównaniu do 3 miesięcy w grupie pemetreksedu. W omawianym okresie u 47 pacjentów z grupy gefitinibu wystąpiła progresja choroby w porównaniu do 56 przypadków progresji w grupie kontrolnej. Hazard względny wskazywał na mniejsze ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym w grupie otrzymującej gefitinib: HR = 0.54 (95% CI: 0.37; 0.79); wynik ten był istotny statystycznie. Ponadto autorzy informują, iż gdy uwzględniono w modelu inne kliniczne czynniki takie jak wiek, płeć, status sprawności wg ECOG, gefitinib również istotnie wydłużał czas przeżycia bez progresji w porównaniu do pemetreksedu, przy wartości HR=0.54 (95% CI, 0.36;0.80).

We wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów hazard względny wskazywał na mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupach gefitinibu w porównaniu do kontroli. Analiza wskazała na istotnie dłuższe przeżycie bez progresji w grupie leczonej gefitinibem w grupie kobiet, subgrupie <65 roku życia, stadium sprawności 0-1 oraz bez względu na stadium nowotworu. Dla choroby w stadium IIIB HR=0.10 [0.01;0.83] a dla stadium IV HR= 0.60 [0.41;0.89].

W przypadku chorych  $\geq 65$  roku życia, mężczyzn i stadium sprawności-2 różnica pomiędzy leczonymi gefitinibem a pemetreksedem była statystycznie nieznamienna.

#### ***Analiza wg statusu mutacji genu EGFR***

We wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów pod względem statusu mutacji genu EGFR hazard względny wskazywał na mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie gefitinibu w porównaniu do kontroli. Mediana przeżycia bez progresji była zdecydowanie dłuższa u pacjentów z pozytywnym statusem mutacji EGFR i wynosiła 15.7 miesięcy w grupie gefitinibu w porównaniu do 2.9 miesięcy w grupie pemetreksedu. Różnica ta była istotna statystycznie HR = 0.30 (95% CI: 0.13;0.72). W pozostałych podgrupach, to jest u chorych bez mutacji EGFR oraz u chorych bez potwierdzonej mutacji EGFR, mediana czasu przeżycia bez progresji również była dłuższa, jednakże nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

## Jakość życia

W badaniu *Sun 2012* u 132 pacjentów (97.8%) oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza EORTIC QLQ C30 zarówno na początku badania, jak i po 6 tygodniach obserwacji. 118 (87.4%) poddano analizie, 59 z ramienia gefitinibu i 59 z pemetreksedu. Oceniają parametry takie jak zdrowie ogólne i zdrowie funkcjonalne, nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami terapeutycznymi. Spośród parametrów ze skali „objawy” duszności ( $p=0.004$ ) nastąpiła poprawa w grupie gefitinibu, natomiast nasilona biegunka ( $p=0.008$ ) istotnie częściej zgłaszana była w grupie gefitinibu w porównaniu z grupą otrzymującą pemetreksed. Żadnych innych różnic nie zaobserwowano w jakości życia pomiędzy badanymi grupami. [19]

Tabela 23. Wyniki analizy jakości życia badania *Sun 2012* [19]

#### 4.4.3. Porównanie: Gefitinib vs Docetaxel

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania porównujące gefitinib z docetakselem (*Lee 2010, Douillard 2010, Sekine 2009*). [20,21,22]

Publikacja *Douillard 2010* jest wtórną oceną skuteczności porównywanych terapii w badaniu INTEREST w wydzielonych subgroupach ze względu na status oraz rodzaj mutacji genu EGFR. [21]

W badaniu *Sekine 2009* oceniano jedynie jakość życia pacjentów z randomizowanego badania klinicznego III fazy V-15-32. Wyniki tego badania zostały opublikowane w artykule *Maruyama 2008*, włączonym do analizy ██████████<sup>20</sup> (załącznik 18). W badaniu tym randomizacji poddano 490 pacjentów, jeden z zakwalifikowanych pacjentów do badania został usunięty z powodu złamania zasad GCP. Ostatecznie w grupie gefitinibu znalazło się 245 pacjentów, w grupie docetakselu 244 chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca, uprzednio leczonych, zgodnie z zaplanowanym leczeniem ITT. Zmiany w jakości życia określono na podstawie kwestionariusza FACT-L, podskali LCS oraz TOI. Na podstawie kwestionariusza FACT-L i TOI zmianę jakości życia określono u 185 pacjentów przyjmujących gefitinib oraz u 173 przyjmujących docetaxel, ocenę w skali LCS wykonano u odpowiednio 225 i 211 chorych. [22]

W badaniu *Lee 2010* ocenie jakości życia poddano 68 pacjentów z grupy leczonej gefitinibem i 66 pacjentów leczonych docetakselem. Zmiany w jakości życia oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-L wypełnianego co 3 tygodnie. Klinicznie istotna poprawa predefiniowana była jako 6-punktowa poprawa w skali całkowitej FACT-L i TOI oraz 2-punktowa poprawa w subskali LCS utrzymywana przez co najmniej 3 tygodnie. [20]

---

<sup>20</sup> Analiza kliniczna ██████████ rozdz. 2.12.6 str. 98-107

## Przeżycie całkowite

Punkt końcowy przeżycie całkowite analizowany był w dwóch badaniach *Lee 2010* oraz *Douillard 2010*. [20,21]

Przeżycie całkowite w badaniu *Lee 2010* analizowane było jako liczba zgonów, oraz jako mediana czasu do przeżycia. Przeżycie całkowite mierzone było w dwóch punktach czasowych. Odcięcie danych 2.01.2007, drugie odcięcie danych 27.02.2009 roku (ostateczna/końcowa data analizy). [20]

W badaniu *Douillard 2010* nie definiowano punktu końcowego przeżycie choroby, został on przedstawiony jako mediana czasu. [21]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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




W badaniu *Lee 2012* w grupie leczonej gefitinibem w momencie pierwszego odcięcia danych zarejestrowano mniej zgonów niż w grupie gefitinibu w porównaniu do grupy otrzymującej terapię docetakselem [27 (32.9%) vs 55 (69.6)]. Krzywe przeżycia rozeszły się już po ok. 5 miesiącach, a hazard względny wskazywał na dłuższe przeżycie w grupie otrzymującej gefitinib. Hazard względny po pierwszym odcięciu danych wyniósł 0.606 (95% CI: 0.35;1.049), jednakże wartość ta nie była znamienna statystycznie. Na koniec badania w momencie drugiego odcięcia danych, więcej zgonów raportowano w grupie gefitinibu niż docetakselu [67 (81.7%) vs 59 (74.7%)]. Mediana czasu przeżycia w badaniu *Lee 2010* była wyższa w przypadku stosowania gefitinibu i wynosiła 14.1 miesiąca, w porównaniu do 12.2 miesięcy w grupie docetakselu, jednakże analizując przeżycie całkowite wg krzywych Kaplana-Meiera hazard względny wskazywał na dłuższe przeżycie w grupie gefitinibu w porównaniu do terapii docetakselem: HR = 0.87 (95% CI: 0.613; 1.236), jednak różnicata nie była istotna statystycznie.

### **Analiza wg statusu mutacji genu EGFR**

W badaniu *Douillard 2010* analizowano wyniki dla przeżycia całkowitego w subgroupach pacjentów wyodrębnionych wg mutacji genu EGFR.

W badaniu nie stwierdzono poprawy przeżycia przy leczeniu gefitinibem w porównaniu z docetakselem w grupie chorych z dużą liczbą kopii genu EGFR. Wynik nie był istotny statystycznie w różnicy przeżywalności w grupie chorych z dużą liczbą kopii z powodu polisomii ani z powodu amplifikacji genu w porównywanych ramionach terapeutycznych (gefitinib v docetaxel). W przypadku chorych z małą liczbą kopii genu odnotowano mniejsze prawdopodobieństwo zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, wynik nie był znamieny statystycznie (HR=0.93; 95% CI, 0.68-1.26, P=0.64).

Nie wykazano istotnych różnic w czasie przeżycia pomiędzy ramionami terapeutycznymi u chorych z ekspresją białka EGFR w nowotworze ani też u chorych bez tej ekspresji. U chorych z nowotworami wykazującymi mutację genu EGRF uzyskano dłuższe przeżycie w ramieniu z gefitinibem, jak i docetakselem w porównaniu do grupy chorych, u których tej mutacji nie wykazano.

W grupie chorych wykazujących mutację w KRAS, nie wykazano, aby mutacja stanowiła czynnik predykcyjny odnoszący się do przeżycia między chorymi leczonymi gefitinibem i docetakselem, HR=0.81; (0.44;1.49), p=0.50.

### Przeżycie bez progresji choroby

Przeżycie bez progresji oceniano w dwóch badaniach *Lee 2010* i *Douillard 2010*. [17,18]

Punkt końcowy przeżycie bez progresji definiowany był w badaniu *Lee 2010* jakoczas od randomizacji do pierwszej daty wystąpienia progresji wg kryteriów RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Stwierdzenie progresji choroby opierało się na radiologicznym potwierdzeniu w oparciu o kryteria RECIST. W przypadku, gdy pacjenci, którzy mieli przekonujące dowody klinicznej progresji takie, jak pogorszenie stanu sprawności wyraźne powiązane z nowotworem, lecz nie potwierdzone radiologicznie, decyzję o przerwaniu leczenia podejmowano indywidualnie w każdym przypadku po konsultacjach ze sponsorem badania. [20]

W badaniu *Douillard 2010* nie podano definicji omawianego punktu końcowego. W badaniu *Douillard 2010* analizowano punkt końcowy w podgrupach wyodrębnionych pod względem mutacji EGFR. [21]

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

[Redacted text block]

W badaniu *Lee 2012* analizowano odsetek pacjentów z progresją choroby oraz medianę czasu przeżycia do progresji. Odsetek pacjentów z progresją choroby w grupie leczonej docetakselem był wyższy niż w grupie leczonej gefitinibem (74.7% vs 74.4%) w danym punkcie czasowym. Odsetek pacjentów z 6 miesięcznym przeżyciem bez progresji w grupie gefitinibu i docetakselu wyniósł odpowiednio 26 (32%) vs 10 (13%). Mediana czasu przeżycia bez progresji w grupie leczonej gefitinibem wynosiła 3.3 miesiące i była nieznacznie niższa w porównaniu do mediany czasu przeżycia bez progresji w grupie erlotinibu wynoszącej 3.4 miesiące w danym punkcie czasowym. Jednak analizując krzywe Kaplana-Meiera obserwuje się lepszy wskaźnik dla grupy leczonej gefitinibem, hazard względny wskazywał na mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym, w grupie otrzymującej gefitinib: HR = 0.729 (95% CI: 0.533; 0.988); wynik ten był istotny statystycznie.

### **Analiza wg statusu mutacji genu EGFR**

W badaniu *Douillard 2010* analizowano wyniki dla przeżycia bez progresji w subgrupach pacjentów wyodrębnionych wg mutacji genu EGFR.

W badaniu *Douillard 2010* brak jest istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia bez progresji w grupie chorych z dużą (HR= 0.84; 0.59;1.19, P=0.33) jak i małą (HR=1.30; 0.93;1.83, p=0.12) liczbą kopii genu EGFR leczonych gefitinibem i docetakselem. W grupie chorych u których analizowano ekspresję białka EGFR, również nie wykazano różnicy w przeżywalności bez progresji pomiędzy porównywanymi grupami.

Wykazano istotną statystycznie różnicę w czasie przeżycia bez progresji choroby pomiędzy grupami terapeutycznymi na korzyść stosowania gefitinibu (HR=0.16, 0.05-0.49, P=0.001), w grupie wykazującej mutację EGFR. Różnicy tej nie odnotowano w grupie chorych u której nie została potwierdzona mutacja w genie EGFR.

Nie odnotowano, aby potwierdzona obecność mutacji KRAS, stanowiła różnicujący czynnik predykcyjny w zakresie przeżycia bez progresji między chorymi leczonymi gefitinibem i docetakselem. W grupie chorych z mutacją jak i bez mutacji w KRAS, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przeżywalności między ramionami terapeutycznymi.

### **Progresja choroby**

**Punkt końcowy progresja choroby analizowano w jednym badaniu *Lee 2010* [20]**

**Progresja choroby określana była według kryteriów RECIST.**


W badaniu *Lee 2010* odsetek pacjentów u których wystąpiła progresja choroby był niższy w grupie pacjentów stosujących gefitinib w porównaniu do grupy docetakselu (74.7% vs 74.4%) lecz różnica nie była istotna statystycznie.

## Odpowiedź obiektywna

Punkt końcowy odpowiedź obiektywna analizowany był w dwóch badaniach *Lee 2010* i *Douillard 2010*. [20,21]

Odpowiedź obiektywna w badaniu *Lee 2010* rozumiana jako suma odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi częściowej. Punkt końcowy oceniany za pomocą RECIST po 3 tygodniach po każdym leczeniu, a następnie co 6 tygodni. [20]

Odpowiedź obiektywna w badaniu *Douillard 2010* definiowana była jako suma odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi częściowej. Punkt końcowy oceniany za pomocą RECIST po 3 tygodniach po każdym leczeniu, a następnie co 6 tygodni. [21]

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

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

W badaniu *Lee 2010* w populacji pacjentów z możliwą oceną odpowiedzi na leczenie odsetek obiektywnych odpowiedzi był wyższy w grupie pacjentów stosujących gefitinib w porównaniu do grupy docetakselu (28.1% vs 7.6%) i różnica raportowana w publikacji pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Uzyskany iloraz szans wskazuje na to, że w grupie pacjentów leczonych gefitinibem obiektywna odpowiedź wystąpi około 4,7 razy częściej niż u pacjentów z grupy kontrolnej, wartość NNT=4.89 (95% CI: 3.12;15.06). Oznacza to, że lecząc gefitinibem 5 pacjentów uzyskujemy dodatkowo 1 przypadek obiektywnej odpowiedzi więcej niż w grupie docetakselu.

### ***Analiza wg statusu mutacji genu EGFR***

W badaniu Douillard 2010 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w odniesieniu do punktu końcowego – odpowiedź obiektywna na leczenie we wszystkich grupach badanych pomiędzy leczonymi gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetakselem. Choć wyniki nie były istotnie statystycznie, obserwowano częstsze występowanie odpowiedzi obiektywnej w grupie:

- pacjentów z dużą liczbą kopii genu EGFR,
- pacjentów bez ekspresji białka EGFR,
- pacjentów z mutacją EGFR.

W badaniu raportowano istotną różnicę na korzyść gefitinibu w odniesieniu do odpowiedzi ogólnej w subpopulacji pacjentów z dużą liczbą kopii genu oraz z mutacją EGFR. Wartość p jest na granicy, natomiast w badaniu podano tylko dane surowe bez parametru OR.

### **Jakość życia**

Zmiany jakości życia określono na podstawie kwestionariusza FACT-L i TOI, a także podskali kwestionariusza dotyczącej objawów związanych z chorobą LCS. W badaniu *Sekine 2009* oceny jakości życia dokonano co 4 tygodnie, natomiast w badaniu *Lee 2010* co 3 tygodnie. [20,22]

W badaniu *Sekine 2009* na podstawie kwestionariusza jakości FACT-L i TOI zmianę w jakości życia określono u 185 pacjentów przyjmujących gefitinib oraz u 173 przyjmujących docetaksel, ocenę w skali LCS wykonano u odpowiednio 225 i 211 chorych.[22]

W badaniu *Lee 2010* jakość życia oceniona została u 68 pacjentów z grupy leczonej gefitinibem i 66 pacjentów z grupy leczonej docetakselem.[20]

## Wskaźniki kontroli jakości życia wg Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)

Wskaźnik kontroli jakości życia wg skali FCT-L analizowany był w dwóch badaniach *Sekine 2009* oraz *Lee 2010*. [20,22]

W badaniu *Sekine 2009* kwestionariusz FACT-L, użyto na początku badania, a następnie co 4 tygodnie aż do 12 tygodnia. Na podstawie kwestionariusza oceniano sprawność fizyczną, ogólną funkcjonalność pacjenta oraz społeczną/ rodzinną, emocjonalną. Ocenę dotyczącą objawów związanych z chorobą (LCS) przeprowadzano cotygodniowo. [22]

Klinicznie istotna poprawa predefiniowana była jako 6-punktowa poprawa w skali całkowitej FACT- utrzymywana przez co najmniej 3 tygodnie.

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

Badanie *Sekine 2009* wskazuje, na około 1,89 razy większą szansę uzyskania poprawy jakości życia w przypadku stosowania gefinitibu, w porównaniu do grupy leczonej docetakselem. Szansa pogorszenia stanu zdrowia jest o 32% mniejsza w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, wynik ten nie był znamieny statystycznie ( $p=0.078$ ). Brak szansy wystąpienia zmian w jakości życia jest o 37 % wyższa w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Wynik nie był istotny statystycznie.



W badaniu *Lee 2010* nie wykazano istotnie statystycznej różnicy, między szansa wystąpienia poprawy jakości życia w grupie osób przyjmujących gefitinib w porównaniu do grupy osób przyjmujących docetaksel OR=1.03 (0.45;2.37).

### Wskaźniki kontroli jakości życia wg Trial Outcome Index (TOI)

Wskaźnik kontroli jakości życia wg skali TOI analizowany był w dwóch badaniach *Sekine 2009* oraz *Lee 2010*. [20,22]

Klinicznie istotna poprawa predefiniowana była jako 6-punktowa poprawa w podskali Trial Outcome Index utrzymywana przez co najmniej 3 tygodnie.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			■	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]

W badaniu *Sekine 2009* szansa uzyskania poprawy jakości życia wg kwestionariusza TOI w grupie leczonej gefitinibem jest o 2.72 razy większa w porównaniu do grupy leczonej docetakselem. Różnica ta była znamienna statystycznie OR= 2.72 (1.44;5.16). Szansa pogorszenia stanu zdrowia była o 44% mniejsza w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Brak zmian w jakości życia był o 1.46 raza większy w grupie przyjmującej gefitinib, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie.

W badaniu *Lee 2010* nie wykazano istotnie statystycznej różnicy między szansą wystąpienia poprawy jakości życia w grupie osób przyjmujących gefitinib w porównaniu do grupy osób przyjmujących docetaksel, OR=2.28 (0.87;6.27).

### Wskaźniki kontroli jakości życia wg Lung Cancer Subscale (LCS)

Wskaźnik kontroli jakości życia wg skali LCS analizowany był w dwóch badaniach *Sekine 2009* oraz *Lee 2010*. [20,22]

Klinicznie istotna poprawa predefiniowana była jako 2-punktowa poprawa w subskali Lung Cancer Subscale (LCS) utrzymywana przez co najmniej 3 [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W badaniu *Sekine 2009* nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy szansą wystąpienia poprawy, pogorszenia jakości życia w grupie leczonej gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetakselem. Wynik nie był istotny statystycznie dla wskaźnika kontroli jakości życia, w porównywanych grupach.

W badaniu *Lee 2010* nie wykazano istotnie statystycznej różnicy, między szansą wystąpienia poprawy jakości życia w grupie osób przyjmujących gefitinib w porównaniu do grupy osób przyjmujących docetaksel, OR=1.61 (0.78;3.33).

### Czas do pogorszenia wg wskaźnika Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)

Punkt końcowy analizowany był w jednym badaniu *Sekine 2009*. [22]

Poniższa tabela przedstawia czas do wystąpienia pogorszenia choroby w badanych ramionach terapeutycznych dla skali FACT-L.

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

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię decetaksem w odniesieniu do czasu wystąpienia pogorszenia choroby.

### Czas do pogorszenia wg wskaźnika Trial Outcome Index (TOI)

[REDACTED]

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

Czas do wystąpienia pogorszenia choroby jest o 37% dłuższy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, mierzony wg wskaźnika Trial Outcome Index, wynik był istotny statystycznie HR=0.63 (0.44-0.90).

### Czas do pogorszenia wg wskaźnika Lung Cancer Subscale

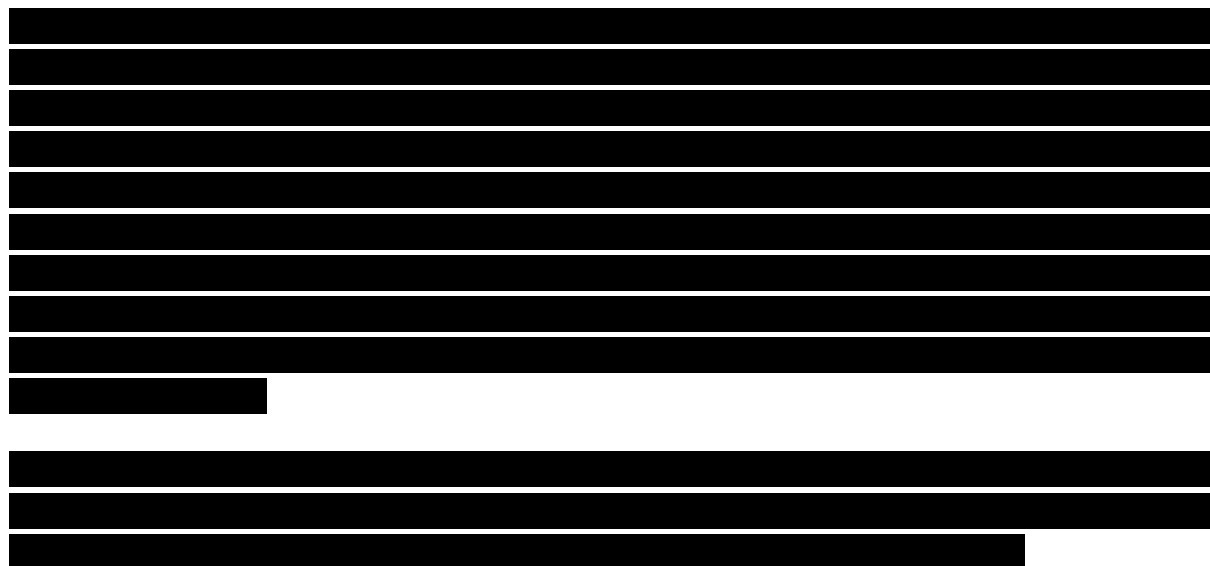
Punkt końcowy analizowany był w jednym badaniu *Sekine 2009*. [19]

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

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksem w odniesieniu do czasu wystąpienia pogorszenia choroby.

### 3.5. Metaanaliza dla efektywności klinicznej

#### 4.5.1. Porównanie: gefitinib vs docetaksel



Głównym celem badania *Kim 2008* (INTEREST), oraz *Maruyama 2008*(V-15-32) było wykazanie, że gefitinib jest nie mniej skuteczny niż docetaksel (podejście non-inferiority) w populacji ogólnej, natomiast w badaniu *Kim 2008* dodatkowo starano się wykazać wyższość gefitinibu w podgrupie pacjentów z wysoką liczbą kopii genu EGFR (podejście superiority). Badanie *Lee2010* było badaniem typu superiority, którego celem było wykazania wyższości gefitinibu nad docetakselem. W badaniach *Kim 2008* i *Maruyama 2008* głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite, które jednocześnie stanowiło dodatkowy punkt końcowy oceniany w badaniu *Cufer 2006*(SIGN) i *Lee 2010*. W badaniu *Lee 2010* głównym punktem końcowym była ocena przeżycia bez progresji, natomiast w badaniu *Cufer 2006* głównym punktem końcowym była ocena poprawy objawów choroby, wykonana za pomocą podskali LCS (*Lung Cancer Subscale, podskala dotycząca raka płuc*) będącej częścią kwestionariusza FACT-L (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung*). We wszystkich analizowanych badaniach dodatkowe punkty końcowe obejmowały przeżycie bez progresji choroby (w badaniu *Cufer 2006*, punkt ten nie był opisany jako dodatkowy w protokole badania, autorzy postanowili go jednak opisać, ponieważ ocena nowotworu została przeprowadzona konsekwentnie w obu ramionach badania i dysponowano odpowiednimi danymi), odsetek obiektywnych odpowiedzi ocenę jakości życia (QoL). Ponadto, w badaniu *Maruyama 2008* jako dodatkowe punkty końcowe wyszczególniono czas do niepowodzenia leczenia, odsetek kontroli oraz objawy związane z chorobą.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań, które zostały włączone do metaanalizy.

<sup>21</sup> Analiza kliniczna [redacted], rozdz. 2.12. str. 81-107

<sup>22</sup> Analiza kliniczna [redacted], rozdz. 2.12. str. 81-107

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]



## Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite było głównym punktem końcowym w dwóch badaniach włączonych do pierwotnego raportu: *Kim 2008*(INTEREST) oraz *Maruyama 2008*(V-15-32), natomiast w przypadku badania *Cufer 2006*(SIGN) punkt ten traktowany był jako punkt dodatkowy. W nowo analizowanym badaniu *Lee 2010* (ISTANA) również przeżycie całkowite było punktem drugorzędowym. We wszystkich badaniach przeżycie całkowite było definiowane jako czas od randomizacji do śmierci pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny lub do ostatniej znanej daty, kiedy pacjent był żywy. Odcięcie danych na temat przeżycia nastąpiło 6 marca 2007 w badaniu *Kim 2008*, natomiast w badaniu *Maruyama 2008*- października 2006 roku. W badaniu *Cufer 2006* nie sprecyzowano daty odcięcia danych. W badaniu *Lee2010* ostatnie odcięcie danych nastąpiło 27 lutego 2009 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie przeżycia całkowitego dla populacji ITT.

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


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Przeżycie bez progresji choroby

Przeżycie bez progresji choroby było oceniane w każdym z rozpatrywanych badań. Jednakże w badaniu Cufer 2006 punkt ten nie został formalnie określony w protokole badania jako dodatkowy punkt końcowy. We wszystkich tych badaniach przeżycie bez progresji choroby zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do momentu najwcześniejszego wystąpienia objawów progresji choroby nowotworowej lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu Lee 2010 podano wartość hazardu względnego i 90% przedział ufności, dostępne dane nie pozwoliły na przeliczenie przedziału ufności na 95% dla omawianego parametru: HR=0.729 (90% CI: 0.533-0.988); p=0.0441, dlatego też w tym przypadku nie przeprowadzono metaanalizy. Poniżej przedstawiono wyniki dla wszystkich czterech badań.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Odpowiedź obiektywna**

Odsetek obiektywnych odpowiedzi był punktem końcowym ocenianym we wszystkich czterech badaniach. Wskaźnik ten został zdefiniowany jako suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej.

W tabeli poniżej zamieszczono dane dla odsetka obiektywnych odpowiedzi.

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

[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]

**Poprawa jakości życia FACT-L**

Ocena jakości życia, określana za pomocą kwestionariusza FACT-L została przeprowadzona we wszystkich czterech analizowanych badaniach, wśród pacjentów z populacji ogólnej którzy byli zdolni do oceny za pomocą wspomnianego kwestionariusza.

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

[REDACTED]

[REDACTED]



[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]

### **Poprawa jakości życia TOI**

W przypadku trzech analizowanych badań (*Kim 2008, Lee 2010 oraz Maruyama 2008*) jakość życia oceniano również za pomocą podskali TOI (z ang. *Trial Outcome Index*), która jest sumą podskal kwestionariusza FACT-L, oceniających sprawność fizyczną oraz ogólne funkcjonowanie pacjenta (ocenę przeprowadzono wśród pacjentów z populacji ogólnej, u których możliwa była ocena za pomocą wspomnianego kwestionariusza). Również w tym przypadku poprawę (lub pogorszenie) jakości życia definiowano jako zmianę o 6 punktów w tej skali.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### **Poprawa objawów choroby LCS**

Poprawa objawów choroby, oceniona w kontekście podskali LCS była głównym punktem końcowym badania *Cufer 2006*. Wyniki dla tej podskali raportowano także w trzech pozostałych badaniach, *Kim 2008*, *Maruyama 2008*, *Lee 2010*, w których ocena objawów choroby stanowiła dodatkowy punkt końcowy. Populację w której oceniano jakość życia stanowili ci pacjenci z populacji ogólnej, którzy byli zdolni do oceny za pomocą kwestionariusza FACT-L. W badaniu *Cufer 2006* ocenę objawów choroby przeprowadzano na początku badania, co 3 tygodnie podczas leczenia i przy zakończeniu badania, w przypadku badania *Maruyama 2008* ocenę tę przeprowadzano cotygodniowo, w badaniu *Lee 2010* i *Kim 2008* – co 3 tygodnie aż do zakończenia terapii.

W każdym badaniu klinicznie istotna poprawa objawów choroby, lub ich pogorszenie rozumiane były jako odpowiednio zwiększenie lub zmniejszenie wyniku w podskali LCS o przynajmniej 2 punkty. W badaniu *Kim 2008* wymagano dodatkowo, aby ta zmiana utrzymywała się przez co najmniej 21 dni, w badaniu *Lee 2010* przez 3 tygodnie, natomiast w badaniu *Maruyama 2008* określono, że zmiana w punktacji powinna być potwierdzona przynajmniej na dwóch wizytach (ocena LCS) przeprowadzonych w odstępie co najmniej 28 dni. W badaniu *Cufer 2006* również wymagano potwierdzenia w dwóch wizytach w odstępie co najmniej 21 dni.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poprawy objawów choroby dla czterech analizowanych badań.

XXXXXXXXXX XXX		
XXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX		
XXXXXXX	■	■
XXXXXXX	■	■
XXXXXXX	■	■
XXXXXXX	■	■
XXXXXXXXXX		
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX
XXXXXXXXXX		
XXXXXXX	XXXXXXXXXX	
XXXXXXX	XXXXXXXXXX	
XXXXXXX	XXXXXXXXXX	
XXXXXXX	XXXXXXXXXX	

XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### 3.6. Analiza bezpieczeństwa

#### 4.6.1. Porównanie: Gefitinib vs Erlotinib

Do oceny bezpieczeństwa w badaniu *Kim 2012* zostało włączonych 96 pacjentów populacji ogólnej (48 pacjentów w grupie gefitynibu i 48 pacjentów w grupie erlotinibu). Działanie niepożądane stopniowano na podstawie National Cancer Institute Common Toxicity Criteria wersja 3.0 i oceniano w cyklach 28-dniowych.



XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	▬	■	■	■
██████	██████████	██████████	■	■	■	■	▬	▬	▬	■
██████	██████████	██████████	■	■	■	■	▬	▬	▬	■
██████	██████████	██████████	■	■	■	■	▬	■	■	■



Ryzyko względne wystąpienia wysypki wszystkich stopni wskazuje na 14% mniejsze ryzyko wystąpienia omawianego działania niepożądanego w grupie gefitinib w porównaniu do grupy leczonych erlotinibem, jednak wynik nie jest znamieny statystycznie RR=0.86 (95% CI; 0.64;1.13). Mniejszą szansę wystąpienia wysypki stopnia 3 odnotowano w grupie gefitinibu jednakże wyniki nie są istotne statystycznie RR=0.2 (95% CI; 0.03;1.23).

O 79% większe ryzyko wystąpienia wysypki 1 stopnia odnotowano w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej erlotinibem. NNH wyniosło 4,36 (95% CI: 2.44;31.40) co oznacza, że decydując się na leczenie 4 pacjentów gefitynibem zamiast erlotinibem, możemy się spodziewać wystąpienia dodatkowo 1 działania niepożądanego w postaci wysypki 1 stopnia.

Natomiast ryzyko wystąpienia wysypki stopnia 2 jest o 75% mniejsze w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem. Wskaźnik NNT wyniósł 4 (95% CI: 2,46; 10,86), co oznacza że lecząc 4 pacjentów gefitynibem zamiast erlotinibem unikamy 1 działania niepożądanego.

### Suchość skóry

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████		■	■	■	██████████ ██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████		■		■	██████████ ██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████		■		■	██████████ ██████████	■	■	■

Ryzyko względne wystąpienia suchości skóry było niższe w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem, jednakże wyniki w żadnym stopniu nie były istotne statystycznie.

## Zanokcica

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█

Ryzyko zanokcicy było wyższe w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem w odniesieniu do zanokcicy ogółem, jednakże wyniki nie były istotne statystycznie. Nie odnotowano różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zanokcicy 1 stopnia pomiędzy grupami, wyniki nie były istotne statystycznie.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów, u których wystąpiła zanokcica 2 stopnia po 16.3 miesiącach.

## Biegunka

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	█ ██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	█ ██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	█ ██████████	■	■	■

Ryzyko wystąpienia biegunki ogółem oraz stopnia 1 było niższe w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem, jednakże wyniki nie były istotne statystycznie. U pacjentów w grupie gefitinibu ryzyko wystąpienia biegunki 2 stopnia było 2,67 razy wyższe w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem, lecz wynik ten również nie był istotny statystycznie.

### Zapalenie śluzówki

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█
██████████ ██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█
██████████ ██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zapalenia śluzówki po 16.3 miesiącach.

### Zmęczenie

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX* [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█ ██████████	█ ██████████	█
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX*	XXX	XXX	XXXXXXXX
			x	X	x	X	[xx% XX]	[xx% XX]	[xx% XX]	x

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania gefitinibu w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zmęczenia ogółem oraz zmęczenia 1 stopnia po 16.3 miesiącach. Wykazano istotnie niższe ryzyko wystąpienia zmęczenia ogółem oraz 1 stopnia w grupie gefitinibu w porównaniu do grupy erlotinibu. RR = 0.05 dla zmęczenia ogółem (95% CI: 0,00;0,45) oraz dla zmęczenia 1 stopnia RR=0.08 (95% CI: 0.00;0,80). Wartość NNT dla zmęczenia ogółem wyniosła 6 (95% CI: 3,37;11,64), natomiast dla zmęczenia 1 stopnia 10 (95% CI: 4.04;21.92) co wskazuje, że lecząc odpowiednio 6 i 10 pacjentów gefitynibem zamiast erlotinibem uda się uniknąć jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci zmęczenia (analizowanego ogółem) oraz zmęczenia 1 stopnia.

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zmęczenia 2 i 3 stopnia po 16.3 miesiącach.

## Anoreksja

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających braku apetytu po 16.3 miesiącach.

## Nudności

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█

W badaniu występowały przypadki nudności 1 stopnia, ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego było wyższe 1,5-krotnie w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem. Jednakże nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających braku apetytu po 16.3 miesiącach.

### Wymioty

XXXXXXXXXXXX XXXXX XXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX* [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████		■		■	■ ██████████	■	■	■

W badaniu w ramieniu gefitinibu u 1 pacjenta wystąpiło działanie niepożądane w postaci wymiotów, podczas gdy w grupie leczonej erlotinibem nie odnotowano żadnych przypadków. Jednakże nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających braku apetytu po 16.3 miesiącach.

### Łysienie

XXXXXXXXXXXX XXXXX XXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████		■		■	■ ██████████	■	■	■



W badaniu występowały przypadki łysienia 1 stopnia, ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego było wyższe 3-krotnie w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem. Jednakże nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających braku apetytu po 16.3 miesiącach.

### Neuropatia obwodowa

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
████████████████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█
████████████████████ ██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█
████████████████████ ██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█

Ryzyko względne wystąpienia neuropatii obwodowej było wyższe o 33% w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem. Jednakże nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających omawianego punktu końcowego po 16.3 miesiącach.

W przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej 1 stopnia ryzyko było o 33% mniejsze w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem. Wynik nie był istotny statystycznie.

### Zakażenie

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
			█	█	█	█	█ █	█	█	█

Nie odnotowano różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zakażenia 3 stopnia pomiędzy grupami po 16.3 miesiącach, wyniki nie były istotne statystycznie.

### Zgon

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
█			█	█	█	█	█ █	█	█	█

Nie odnotowano różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu pomiędzy grupami po 16.3 miesiącach, wyniki nie były istotne statystycznie.

#### 4.6.2. Porównanie: Gefitinib vs Pemetrexed

##### Poważne działania niepożądane

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████ ██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	████ ██████████	■	■	■

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających poważnych działań niepożądanych po 15.9 miesiącach.

##### Neutropenia

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX* [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	████ ██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	████ ██████████	■	■	■

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających neutropenii 3/4 stopnia po 15.9 miesiącach.

### Małopłytkowość

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX* [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
				■		■	■ ■	■	■	■

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających małopłytkowości po 15.9 miesiącach.

### Wysypka

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX** [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
			■	■		■	■ ■	■ ■	■ ■	■
				■		■	■ ■	■	■	■

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania pemetreksedu w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających wysypki. W grupie leczonej gefitinibem ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest ponad 10-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości NNH dla wysypki 2,43 (95% CI: 1.86; 3.57) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u 2 chorych leczenia gefitynibem zamiast pemetreksedu spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci wysypki.

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających wysypki 3/4 stopnia po 15.9 miesiącach.

### Świąd

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXXX	XXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania pemetreksedu w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających świądu. W grupie leczonej gefitinibem ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest ponad 3-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości NNH dla świądu– 3.49 (95% CI: 1.55; 7.93) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u 4 chorych leczenia gefitynibem zamiast pemetreksedu spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci świądu.

## Kaszel

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
█	█	█	█	█	█	█	█ █	█	█	█

Ryzyko względne kaszlu było wyższe o 3% w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem, jednakże wyniki nie były istotne statystycznie.

## Duszności

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
█	█	█	█	█	█	█	█ █	█	█	█

Ryzyko względne wystąpienia duszności było niższe o 29% w grupie leczonej gefitinibem w porównaniu do grupy leczonej erlotinibem, jednakże wynik nie był istotny statystycznie.

**Bóle w klatce piersiowej**

XXXXXXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
████████████████████	██████████	██████████	■	■	■	■	█ ██████████	■	■	■
████████████████████ ██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	█ ██████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających bólów w klatce piersiowej ogółem jak i 3/4 stopnia po 15.9 miesiącach.

**Śródmiąższowe zapalenie płuc**

XXXXXXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXXXX		XX* [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
████████████████████	██████████	██████████	■	■	■	■	█ ██████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających śródmiąższowego zapalenia płuc 3/4 stopnia po 15.9 miesiącach.

## Neuropatia

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	■ ██████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię pemetrekse dem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających neuropatii po 15.9 miesiącach.

## Zakażenie

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	■ ██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	■ ██████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię pemetrekse dem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zakażenia (ogółem wszystkich stopni jak i 3/4 stopnia) po 15.9 miesiącach.



## Zmęczenie

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	■ ██████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię pemetrekiem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zmęczenia po 15.9 miesiącach.

## Brak apetytu

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	■ ██████████	■	■	■
████████████████████	██████████	██████████	■	■	■	■	■ ██████████	■	■	■

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających anoreksji (zarówno ogółem jak i 3/4 stopnia) po 15.9 miesiącach.

## Nudności

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
████████	████████	████████	■	■	■	■	■ ████████	■	■	■

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających nudności po 15.9 miesiącach.

## Biegunka

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX* [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
████████	████████	████████	■	■	■	■	■ ████████	■ ████████	■ ████████	■

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania pemetreksedu w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających biegunki. W grupie leczonej gefitinibem ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest prawie 6-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości NNH dla biegunki 4.55 (95% CI: 2.98;9.49) – można stwierdzić że, zastosowanie u 5 chorych leczenia gefitinibem zamiast pemetreksedu spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci biegunki.

## Zaparcia

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
			█	█	█	█	█	█	█	█

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zaparć po 15.9 miesiącach.

## Zawroty głowy

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
			█	█	█	█	█	█	█	█

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zawrotów głowy po 15.9 miesiącach.

### 4.6.3. Porównanie: Gefitinib vs Docetaxel

#### Poważne działania niepożądane

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████ ██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████ ██████████	■	■	■

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających poważnych działań niepożądanych.

#### Zgon

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████ ██████████	■	■	■

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów, u których wystąpił zgon.

### Biegunka

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
██████	██████	██████	■	■	■	■	██████ ██████	■	■	■
██████████	██████	██████	■	■	■	■	██████ ██████	■	■	■

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających biegunki (ogółem jak i 3/4 stopnia) pomiędzy omawianymi grupami.

### Nudności

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
██████	██████	██████	■	■	■	■	██████ ██████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetakselem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających nudności.

## Zaparcia

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX	XXX	XXX	XXXXXXXX
			x	X	x	X	[xx% XX]	[xx% XX]	[xx% XX]	x
				■		■	■	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zaparc.

## Wymioty

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX	XXX	XXX	XXXXXXXX
			x	X	x	X	[xx% XX]	[xx% XX]	[xx% XX]	x
				■		■	■	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających wymiotów.

Zapalenie śluzówki jamy ustnej (somatitis)

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████ ██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających objawów ustnych takich jak zapalenie śluzówki jamy ustnej (ogółem jak i 3/4 stopnia).

Dyspepsja

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających dyspepsji.

## Zmęczenie

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████ ██████████	■	■	■
██████████████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████ ██████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetakselem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zmęczenia (ogółem jak i 3/4 stopnia).

## Ból w klatce piersiowej

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████ ██████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetakselem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających bólu w klatce piersiowej.



**Ból**

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
■	████████	████████		■		■	■ ████████	■	■	■
████████	████████	████████		■		■	■ ████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających bólu (ogółem jak i 3/4 stopnia).

## Anoreksja

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████ ██████████	■	■	■
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████ ██████████	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających anoreksji (ogółem jak i 3/4 stopnia).

## Bóle mięśni

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	■	■	■	■	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	■

W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających bólu mięśni. Ryzyko wystąpienia bólu mięśni jest aż o 87% mniejsze u pacjentów leczonych gefitinibem

w porównaniu do otrzymujących docetaksel. Na podstawie wartości NNT=3 (95% CI: 2.21; 4.67) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u 3pacjentów leczenia gefitynibem zamiast docetakselu pozwoli uniknąć 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci bólu mięśni.

### Bóle stawów

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
			I	■	I	■	■ ■■■■	■	■	■

pomiędzy grupą leczoną gefitynibem a grupą otrzymującą terapię docetakselem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających bólów stawów.

### Neurotoksyczność

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
			■	■	■	■	■ ■■■■	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających neurotoksyczności.

### Zawroty głowy

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających zawrotów głowy.

### Bezsenność

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXX x
			x	X	x	X				
██████████	██████████	██████████	█	█	█	█	█ ██████████	█	█	█

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających bezsenności.

### Kaszel

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
█	█	█	█	█	█	█	█ █	█	█	█

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających kaszlu.

### Duszność

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
█	█	█	█	█	█	█	█ █	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█ █	█	█	█

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających duszności (ogółem jak i 3/4 stopnia).

### Produktywny kaszel

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX	XXX	XXX	XXXXXX
			x	X	x	X	[xx% XX]	[xx% XX]	[xx% XX]	x
			■	■	■	■	■ ■■■	■ ■■■	■ ■■■	■

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania docetakselu w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających wysypki produktywnego kaszlu. W grupie leczonej gefitinibem ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest 2.5-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości NNH=6.65 (95% CI: 3.68; 29.69) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u 7pacjentów leczenia gefitynibem zamiast docetakselu spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci produktywnego kaszlu.

### Krwioplucie

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX	XXX	XXX	XXXXXX
			x	X	x	X	[xx% XX]	[xx% XX]	[xx% XX]	x
			■	■	■	■	■ ■■■	■	■	■

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetakselem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających krwioplucia.

## Wysypka

XXXXXXXXXXXX XXXX XXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXX		XXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX** [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
█	█	█	█	█	█	█	█ █	█ █	█ █	█
█	█	█	█	█	█	█	█ █	█	█	█

█  
█  
█

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania docetakselu w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających wysypki. W grupie leczonej gefitinibem ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest 9.5-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości NNH dla wysypki – 1.48 (95% CI: 1.30; 1.83) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u2 pacjentów leczenia gefitinibem zamiast docetakselu spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci wysypki.

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających wysypki (3/4 stopnia).

## Świąd

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania docetakselu w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających świądu. W grupie leczonej gefitinibem ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest 7.5-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości NNH dla świądu – 2.34 (95% CI: 1.83; 3.32) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u 2pacjentów leczenia gefitynibem zamiast docetakselu spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci świądu.

W badaniu nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a grupą otrzymującą terapię docetaksemem w odniesieniu do proporcji pacjentów doświadczających świądu (3/4 stopnia).



## Łysienie

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
			■	■	■	■	■	■	■	■

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania gefitinibu w odniesieniu do proporcji pacjentów u których wystąpiło łysienie. W grupie leczonej gefitinibem ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest o 89% niższe niż w grupie terapii docetaksel. Na podstawie wartości NNT dla łysienia – 2.60 (95% CI: 1.98; 3.80) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u 3pacjentów leczenia gefitynibem zamiast docetakselu spowoduje uniknięcie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci łysienia.

## Suchość skóry

XXXXXXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX	XXXX XXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XX* [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX** [xx% XX]	XXXXXX x
			x	X	x	X				
			■	■	■	■	■	■	■	■

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania docetakselu w odniesieniu do proporcji pacjentów u których wystąpiła suchość skóry. W grupie leczonej gefitinibem szansa wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest prawie28 razy większa niż w grupie

terapii docetakselem. Na podstawie wartości NNH dla suchości skóry – 6.77 (95% CI: 4.14;11.54) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u 7 pacjentów leczenia gefitynibem zamiast docetakselu spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego działania niepożądanego w postaci suchości skóry.

### Kondycja paznokci i łożyska paznokci

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXX	XXXXX XXXXXXXXXXXX^	XXXXXXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX		XX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXX [xx% XX]	XXXXXXXX x
			x	X	x	X				
████████████████████ ████████████████████	██████████	██████████	█	█	█	█	████ ████████	████ ████████	████ ████████	█

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy technologiami na korzyść stosowania gefitinibu w odniesieniu kondycji paznokci i łożyska paznokci. W grupie leczonej gefitinibem ryzyko względne wystąpienia omawianego działania niepożądanego jest o 79% mniejsze niż w grupie terapii docetakselem. Na podstawie wartości NNT wynoszącej 10.67 (95% CI: 5.29;63.88) – możemy stwierdzić, że zastosowanie u 11 pacjentów leczenia gefitynibem zamiast docetakselu spowoduje uniknięcie 1 dodatkowego działania niepożądanego.

### 3.7. Metaanaliza dla bezpieczeństwa analizy klinicznej

#### 4.7.1. Gefitinib vs docetaksel

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *Lee 2010* okres obserwacji dotyczy okresu od rozpoczęcia badania do ostatniego odcięcia danych.

We wszystkich badaniach działania niepożądane klasyfikowano za pomocą kryteriów NCI CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*). Według tych kryteriów wyróżnia się następujące stopnie działań niepożądanych (*NCI 1999*):

- 0 – brak działania niepożądanego lub działanie niepożądane w zakresie dopuszczalnych granic,
- 1 – lekkie działanie niepożądane,
- 2 – średnie działanie niepożądane,
- 3 – ciężkie lub nieodpowiednie działanie niepożądane,
- 4 – działanie niepożądane zagrażające życiu lub powodujące inwalidztwo,
- 5 – działanie niepożądane prowadzące do śmierci chorego.

[REDACTED]

<sup>23</sup> Analiza kliniczna [REDACTED], rozdz. 2.13. str. 108-172.

**Poważne działania niepożądane łącznie**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

XXXXXXXX	XXXXXXXXXX			XXXXXXXXXX		
	X	x	%	X	x	%
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■

W dwóch badaniach, *Kim 2008 i Lee 2010*, liczba odnotowanych poważnych działań niepożądanych była niższa w grupie otrzymującej gefitinib, w porównaniu do grupy z docetakselem, odpowiednio 22% vs 29% oraz 16.1% vs 25%; w jednym badaniu zależność ta nie została potwierdzona, gdyż większa liczba poważnych działań niepożądanych została odnotowana w grupie otrzymującej gefitynib – 17.2% w porównaniu do 14.2% w grupie docetakselu.

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Zgon z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem.**

Ten punkt końcowy rozpatrywano zarówno w badaniu *Kim 2008*, *Cufer 2006* jak i *Lee 2010*. W tabeli poniżej zamieszczono informacje dotyczące odsetka oraz liczby pacjentów u których wystąpił zgon z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Tabela

XXXXXXXX	XXXXXXXXXX			XXXXXXXXXXXX		
	X	x	%	X	x	%
████████	■	█	■	■	█	■
████████	■	█	■	■	█	■
████████	■	█	■	■	█	■

W badaniu *Kim 2008* większy odsetek zgonów odnotowano w grupie otrzymującej docetaksel; wyniósł on 2% w porównaniu do 1% w grupie otrzymującej gefitinib. W badaniu *Cufer 2006* odsetek zgonów również był większy w grupie docetakselu, wyniósł ██████ W grupie gefitynybu nie stwierdzono żadnych przypadków zgonów. Natomiast w badaniu *Lee 2010* odsetek zgonów był większy w grupie gefitynybu 4.9% w porównaniu do 2.6% otrzymujących docetaksel.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Reakcje skórne (wysypki/wypryski)**

Reakcje skórne analizowano we wszystkich badaniach. Dane dotyczące reakcji skórnych przedstawiono w tabeli poniżej.

XXXXXX	XXXX XXXXXX XXXXXXXXX						XXXXXXX x. xxx x.					
	XXXXXXXXXX			XXXXXXXXXX			XXXXXXXXXX			XXXXXXXXXX		
	X	x	%	X	x	%	X	x	%	X	x	%
T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

**Każdy stopień ciężkości:** W przypadku działań niepożądanych dowolnego stopnia, odsetki pacjentów u których wystąpiły reakcje skórne były dużo wyższe w grupie otrzymującej gefitynib, w porównaniu do tej otrzymującej docetaksel: 49.4% vs 10.2% w badaniu *Kim 2008*; 76.2% vs 30.5% w badaniu *Maruyama 2008*, 26.5% vs 9.9% w badaniu *Cufer 2006* oraz 76% vs 7.9% w badaniu *Lee 2010*.

**Stopień ciężkości 3. lub 4.:** Reakcje skórne w tym stopniu ciężkości wykazywały podobną tendencję do tej obserwowanej w przypadku działań niepożądanych bez podziału na stopnie, czyli ich odsetki były generalnie wyższe w grupie gefitynibu; choć ogólna częstość działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. była dużo niższa, a różnice między grupami nie tak wyraźne. W przypadku badań *Kim 2008*, *Cufer 2006* i *Lee 2010* odnotowano więcej pacjentów z reakcjami skórnymi 3. lub 4. stopnia w grupie gefitynibu w porównaniu do docetakselu: odpowiednio 2.1% vs 0.6%; 2.9% vs 2.8% oraz 1.5% vs 0.00%. W przypadku badania *Maruyama 2008*, odsetki tych pacjentów były równe i wyniosły po 0.4% w obu leczonych grupach.





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Biegunka**

Dane dotyczące liczby pacjentów u których odnotowano to działanie niepożądane dostępne były we wszystkich czterech analizowanych badaniach. Informacje odnośnie odsetków pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zestawiono w tabeli poniżej.

[Redacted header text]

Xxxxxxx	Xxxxx xxxxxxx xxxxxxxxx						Xxxxxxx x. xxx x.					
	Xxxxxxxx			Xxxxxxxx			Xxxxxxxx			Xxxxxxxx		
	X	x	%	X	x	%	X	x	%	X	x	%
T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Suchość skóry**

Informacje na temat tego działania niepożądanego zaprezentowano w trzech badaniach, *Kim 2008*, *Maruyama 2008*, oraz *Lee 2010*. Dane odnośnie liczebności oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiła suchość skóry, zestawiono w poniższej tabeli.

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

Odnotowano znacznie więcej pacjentów z suchą skórą w grupie otrzymującej gefitinib; w badaniu *Kim 2008*, *Maruyama 2008* oraz *Lee 2010* odsetki tych pacjentów wynosiły odpowiednio 15.2%, 36.9% oraz 14.8% w przypadku leczenia gefitinibem oraz odpowiednio 1.4%, 5.4% i 0.00% w przypadku docetakselu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Zaparcia

Zaparcia były działaniem niepożądanym, które oceniono zarówno w badaniu *Kim 2008*, *Maruyama 2008* jak i *Lee 2010*. Informacje odnośnie liczebności pacjentów, u których zaobserwowano to działanie niepożądane przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]			[REDACTED]		
	I	I	I	I	I	I
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	I	■	■	I	■

W przypadku zaparc w jakimkolwiek stopniu ciężkości, więcej przypadków odnotowano w grupie otrzymującej docetaksel; częstości wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosły odpowiednio w badaniach *Kim 2008*, *Maruyama 2008* i *Lee 2010* 10.8% vs 16.9%; 28.3% vs 31.0% oraz 11.1% vs 11.8% (gefitinib vs docetaksel).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Anoreksja

Anoreksja była raportowana jako działanie niepożądane zarówno w badaniu *Kim 2008, Maruyama 2008* jak i *Lee 2010*, dane dotyczące odsetków oraz liczby pacjentów, u których wystąpiło to schorzenie zamieszczono w tabeli poniżej.

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



**Każdy stopień ciężkości:** Analizowane badania nie były ze sobą zgodne. W przypadku badania *Kim 2008* odnotowano więcej przypadków z anoreksją w grupie otrzymującej gefitinib, choć różnica w stosunku do grupy z docetakselem była bardzo niewielka: odsetki pacjentów z anoreksją wyniosły 21.8% vs 21.1% (gefitinib vs docetaxsel). Badanie *Maruyama 2008* prezentuje odmienne dane: większy odsetek pacjentów z anoreksją zaobserwowano w grupie docetakselu (49.8%) w porównaniu do gefitynibu (27.9%). Podobna zależność ma miejsce w badaniu *Lee 2010*, w którym większy odsetek pacjentów z anoreksją występuje w grupie leczonej docetakselem (47.4%) w porównaniu do gefitynibu (35.8%).

**Stopień ciężkości 3. lub 4.:** W przypadku badania, *Kim 2008*, odsetki chorych na anoreksję wyniosły 1.5% vs 1.0% (gefitinib vs docetaxsel), w badaniu *Maruyama 2008* odsetki te wyniosły 4.1% vs 7.1%, natomiast w badaniu *Lee 2010* nie wystąpiła anoreksja w stopniu 3 i 4 w grupie przyjmującej gefitinib, w porównaniu do 2.6% otrzymujących docetaxsel.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### **Nudności**

To działanie niepożądane zostało przedstawione we wszystkich analizowanych badaniach, *Kim 2008*, *Cufer 2006*, *Maruyama 2008* oraz *Lee 2010*. Dane odnośnie liczebności pacjentów, u których wystąpiły nudności, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.



We wszystkich badaniach włączonych do analizy stosowanie gefitinibu charakteryzowało się mniejszą częstością występowania nudności w porównaniu do grupy z docetakselem; wyniosły one 20.3% vs 26.2% w badaniu *Kim 2008*, 25.0% vs 38.5% w badaniu *Maruyama 2008*, 10.3% vs 16.9% w badaniu *Cufer 2006* oraz 16.1% vs 18.4% w badaniu *Lee 2010*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Zapalenie śluzówki jamy ustnej (stomatitis)

Informacje dotyczące tego działania niepożądanego podano zarówno w badaniu *Kim 2008*, *Maruyama 2008*, oraz *Lee 2010* dodatkowo w tym pierwszym zaznaczono że termin ten obejmuje kilka rodzajów schorzeń (nie sprecyzowano jakich). Dane odnośnie liczebności i odsetków pacjentów u których wystąpiło to działanie niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej.

T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
T	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

**Każdy stopień ciężkości:** Oceniane badania podawały przeciwne obserwacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego: w badaniu *Kim 2008* jak i *Lee 2010* mniej przypadków odnotowano w grupie otrzymującej gefitinibu odpowiednio 9.2% vs 13.0%) oraz (3.7% vs 11.8%), natomiast w badaniu *Maruyama 2008* w grupie tej było więcej pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane (22.5% vs 17.6%).

**Stopień ciężkości 3. lub 4.:** W badaniu *Maruyama 2008* nie odnotowano żadnych przypadków zapalenia śluzówki jamy ustnej stopnia 3. lub 4. W przypadku badania *Kim 2008* to działanie niepożądane wystąpiło u 3 osób, co stanowiło 0.4% populacji w której oceniano bezpieczeństwo, natomiast w badaniu *Lee 2010* u 1 osoby w grupie docetakselu.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Wymioty

Działanie niepożądane w postaci wystąpienia wymiotów oceniane było we wszystkich analizowanych badaniach. W tabeli poniżej zamieszczono informacje o liczbie oraz odsetku pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane.

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

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

W trzech rozpatrywanych badaniach, *Kim 2008*, *Maruyama 2008* oraz *Lee 2010*, w grupie docetakselu odnotowano wyższy odsetek pacjentów u których wystąpiły wymioty – odsetki te wyniosły po 17.2% w badaniach *Kim 2008* i *Maruyama 2008* , oraz 10.5% w badaniu *Lee 2010* w porównaniu odpowiednio do 15.0%; 16.8% oraz 4.9% wśród pacjentów leczonych gefitinibem. Przeciwnie zależności zaobserwowano w badaniu *Cufer 2009*, gdzie w grupie otrzymującej gefitinib odnotowano wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiły wymioty: 11.8%, w porównaniu do 9.9% w grupie docetakselu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Łysienie

Łysienie było działaniem niepożądanym, które przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach. W tabeli poniżej umieszczono dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane.

Badanie	Działanie niepożądane					
	Liczba pacjentów			Procent pacjentów		
	Docetaxel	Gefitinib	Łysienie	Docetaxel	Gefitinib	Łysienie
Kim 2008	1	1	1	35.5%	3.2%	1
Maruyama 2008	1	1	1	59.4%	7.8%	1
Cufer 2006	1	1	1	11.3%	0.0%	1
Lee 2010	1	1	1	4%	43.4%	1

We wszystkich rozpatrywanych badaniach większe odsetki wystąpienia łysienia odnotowano w grupie otrzymującej docetaxel. W badaniu *Kim 2008* odsetki te wyniosły, dla porównania gefitinib vs docetaxel, 35.5% vs 3.2%; w badaniu *Maruyama 2008* 59.4% vs 7.8%, w badaniu *Cufer 2006* 11.3% vs 0.0% (nie odnotowano żadnego wystąpienia łysienia w grupie otrzymującej gefitinib), a w badaniu *Lee 2010* 4% vs 43.4%.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### **Bóle mięśni**

Bóle mięśni były działaniem niepożądanym, które opisywano w trzech analizowanych badaniach: *Kim 2008*, *Maruyama 2008* oraz *Lee 2010*. Dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów, u których zaobserwowano to działanie niepożądane, przedstawiono w tabeli poniżej.

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

We wszystkich badaniach odsetki pacjentów u których wystąpiły bóle mięśni, w grupie gefitinibu były mniejsze w porównaniu do grupy otrzymującej docetaksel. W badaniu *Kim 2008* odsetki te wyniosły 3.3% vs 15.8%, w badaniu *Maruyama 2008* 3.3% vs 10.5% oraz w badaniu *Lee 2010* 4.9% vs 38.2%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Świąd

Świąd oceniano w trzech badaniach, *Maruyama 2008*, *Cufer 2006*, oraz *Lee 2010*. Dane na temat odsetka pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane w poszczególnych badaniach, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43



**Każdy stopień ciężkości:** W obu analizowanych badaniach odnotowano wyższy odsetek przypadków świądu w grupie otrzymującej gefitinib: w badaniu *Kim 2008* odsetki te wyniosły 17.2% vs 6.3%, w badaniu *Cufer 2006*– 19.1% vs 2.8%, natomiast w badaniu *Lee 2010* 49.4% vs 6.6% (gefitinib vs docetaksel).

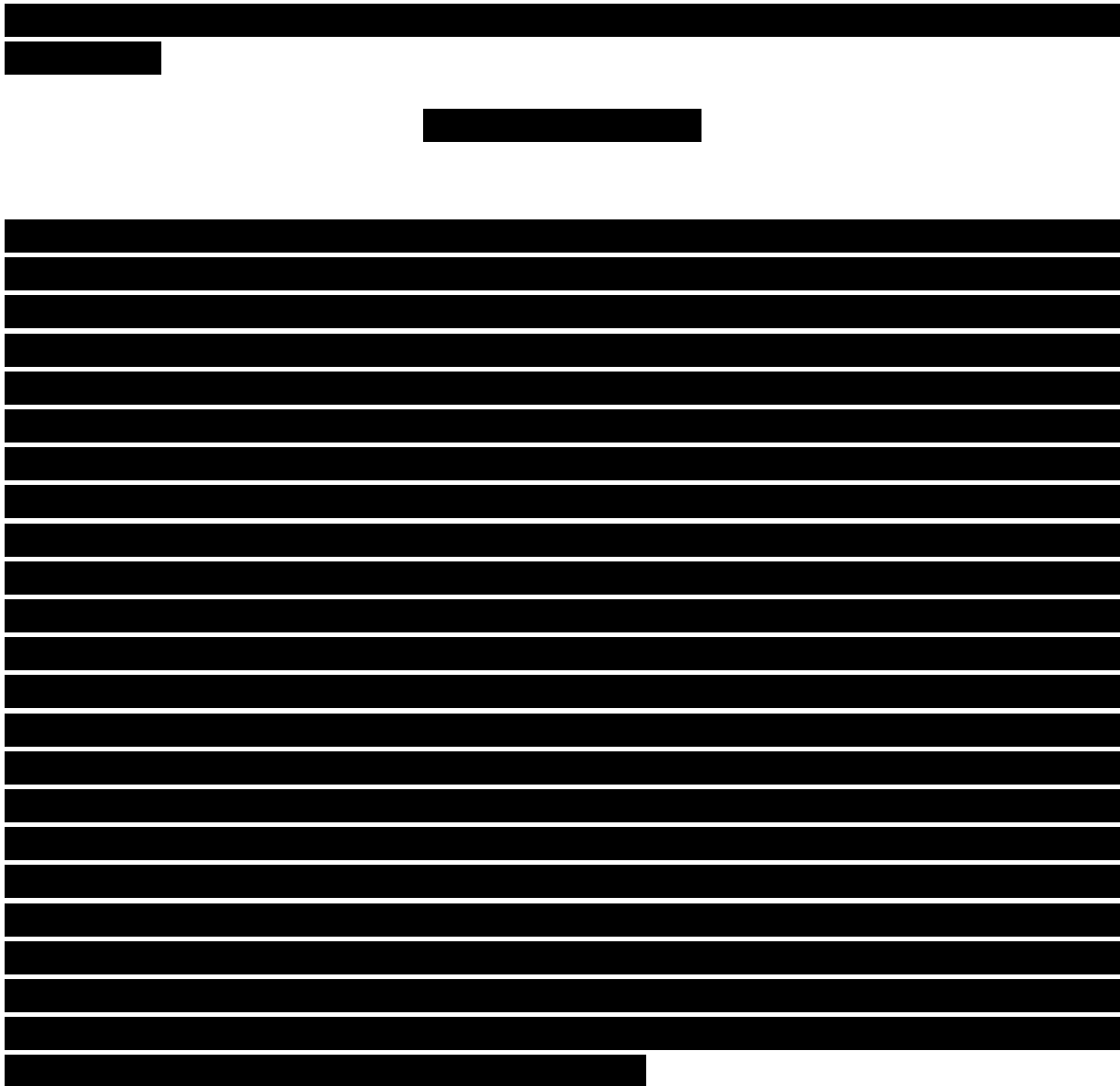
**Stopień ciężkości 3. lub 4.:** W badaniu *Maruyama 2008* nie odnotowano świądu 3. lub 4. stopnia ciężkości ani w grupie gefitinibu, ani w grupie docetakselu. W przypadku badania *Cufer 2006* natomiast odnotowano wystąpienie tego działania niepożądanego u 2.9% osób w grupie gefitinibu; wśród pacjentów przyjmujących docetaksel nie stwierdzono żadnego przypadku świądu w 3 lub 4 stopniu ciężkości, natomiast w badaniu *Lee 2010* 2,5% vs 1.3% (gefitinib vs docetaksel).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### Duszność

Ten punkt końcowy opisano w badaniu *Kim 2008*, *Cufer 2006* oraz *Lee 2010*. W tabeli poniżej zestawiono dane na temat odsetka i liczby pacjentów u których stwierdzono wystąpienie duszności.

Tabela

T												
T												
T												

**Każdy stopień ciężkości:** Różnice w częstości występowania duszności były niewielkie pomiędzy grupą otrzymującą gefitinib a grupą docetakselu, jednak w dwóch badaniach większy odsetek odnotowano w grupie gefitinibu: w badaniu *Kim 2008* odsetki (gefitinib vs docetaxel) te wyniosły 16.5% vs 16.4%, natomiast w badaniu *Cufer 2006* – 16.2% vs 15.5%, natomiast w badaniu *Lee 2010* zależność ta była odwrotna, odsetki te wyniosły: 24.7% vs 27.6%.

**Stopień ciężkości 3. lub 4.:** W przypadku duszności w stopniu 3. lub 4. różnice pomiędzy dwoma rozpatrywanymi grupami również były niewielkie. W przypadku badania *Kim 2008*, niższy odsetek wystąpienia tego działania niepożądanego zaobserwowano u pacjentów leczonych gefitinibem – 6.2% vs 7.7% podobnie jak w badaniu *Lee 2010* 3.7% vs 3.9%; w badanie *Cufer 2006* prezentowało przeciwne wyniki: 8.8% vs 5.6% (gefitinib vs docetaxel).

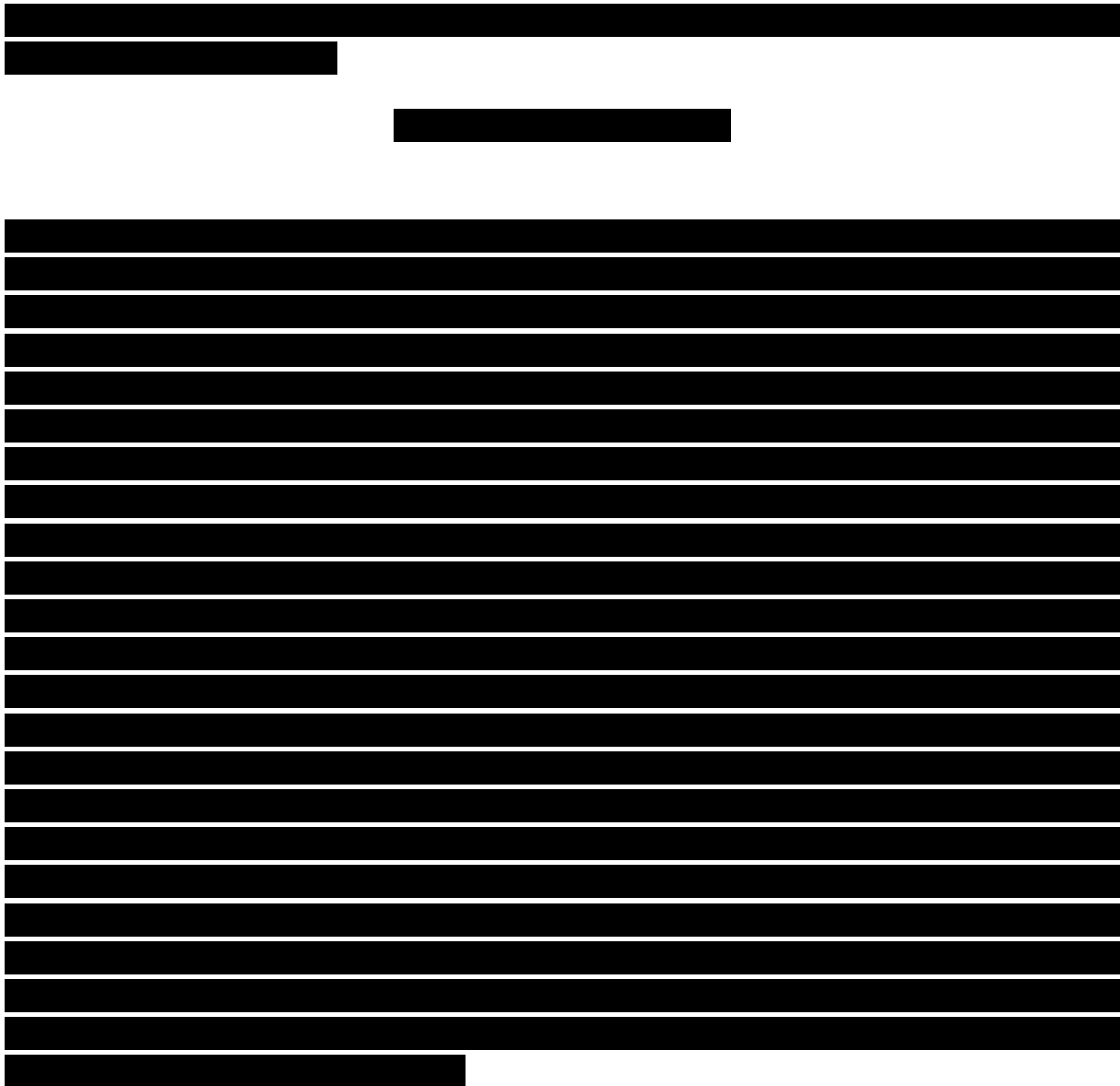
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



### Kaszel

Działanie niepożądane, jakim było wystąpienie kaszlu, oceniano w dwóch badaniach: *Kim 2008*, *Cufer 2006* oraz *Lee 2010*. W tabeli poniżej zestawiono dane opisujące liczbę oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel.

Tabela 45.

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

**Każdy stopień ciężkości:** W omawianych badaniach zmęczenie było znacznie częstsze w grupie w grupie docetakselu, gdzie odsetek pacjentów u których odnotowano to działanie niepożądane wyniósł 44.8%, w porównaniu do 14.8% w grupie gefitinibu w badaniu *Maruyama 2008*, natomiast w badaniu *Lee 2010* 36.8% w grupie leczonej docetakselem w porównaniu do 2.5% w grupie gefitinibu.

**Stopień ciężkości 3. lub 4.:** W badaniu *Maruyama 2008* odnotowano pojawienie się działania niepożądanego u 2.5% pacjentów otrzymujących docetaksel w porównaniu do 0.4% w grupie gefitinibu, natomiast w badaniu *Lee 2010* nie odnotowano wystąpienia zmęczenia w 3 i 4 stopniu w grupie gefitynibu, w grupie gefitynibu wystąpił 1 taki przypadek.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Bezsenność**

W badaniach *Maruyama 2008* i *Lee 2010* rozpatrywano bezsenność jako jedno z działań niepożądanych; dane dotyczące pacjentów u których wystąpiła ta przypadłość przedstawiono w tabeli poniżej.

Więcej przypadków bezsenności w badaniu *Maruyama 2008* wystąpiło w grupie której podawano gefitinib – 13.1% w porównaniu do 8.4%. Odmiennie wyniki otrzymano w badaniu *Lee 2010*, w którym większy odsetek występowania zmęczenia odnotowano grupie otrzymującej docetaxel – 23.7% w porównaniu do 16.1%.

[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]

[Redacted text block]

## Neurotoksyczność

Neurotoksyczność została przedstawiona w badaniach *Kim 2008* i *Lee 2010*; podano że termin ten był złożony i obejmował grupę schorzeń, jednak nie wyszczególniono ich w publikacji na temat badania. W tabeli poniżej pokazano dane dotyczące liczby oraz odsetka pacjentów wykazujących to działanie niepożądane.

Tabela



Wyższy odsetek pacjentów w badaniu Kim 2008, u których wystąpiła neurotoksyczność zaobserwowano w grupie otrzymującej docetaxel – 23.9% w porównaniu do 6.7% w grupie placebo. Mniejszą różnicę występowania neurotoksyczności na korzyść gefitinibu odnotowano w badaniu Lee 2010, 21% vs 27.6% (gefitinib vs docetaxel).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Zanokcica

Zanokcicę oceniano jako działanie niepożądane w badaniach *Maruyama 2008* i *Lee 2010*. Poniżej przedstawiono dane odnoszące się do pacjentów, u których zaobserwowano to działanie niepożądane.

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

Badania wykazały sprzeczne wyniki. Stosowanie gefitinibu w badaniu *Maruyama 2008* było związane z większą częstością występowania zanokcicy, w porównaniu do docetakselu: 13.5% vs 0.8%. Natomiast w badaniu *Lee 2010* większy odsetek wystąpienia zanokcicy odnotowano grupie docetaksel – 11.8% w porównaniu do gefitinibu – 2.5%.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 3.8. Wnioski z analizy bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **3.9. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego**

Z przeprowadzonych badań klinicznych (INTEREST, ISEL i PASS), wynika że u ponad 20% pacjentów (N=2462) leczonych gefitinibem, najczęstszymi działaniami niepożądanymi są:

- biegunka,
- objawy skórne.

Badania również wykazały, że są to objawy odwracalne, pojawiające się podczas pierwszego miesiąca leczenia.

U 8% populacji badanej, pojawiły się ciężkie działania niepożądane (3 lub 4 stopnia według Common ToxicityCriteria, CTC), a u 3% pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. U 1,3% pacjentów wystąpiła choroba śródmiąższowa płuc, często ciężka (3 do 4 stopnia CTC). Stwierdzono przypadki zgonu z powodu śródmiąższowej choroby płuc.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona jako: występujące bardzo często, często, niezbyt często, rzadko, bardzo rzadko oraz jako częstość nieznana, czyli niemożliwa była ocena na podstawie dostępnych danych.

**Tabela 50. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Iressa.**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Klasyfikacja układów i narządów
Zaburzenie metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia, łagodny do umiarkowanego (1. lub 2. stopnia CTC)	-	-	-
Zaburzenia oka	-	Zapalenie spojówek, zapalenie powiek, suchość oka*, zwykle łagodne (1. Stopnia CTC)	Nadżerka rogówki, odwracalna i czasami współistniejąca z nieprawidłowym wzrostem rzęs Zapalenie rogówki (0,12%)	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Krwawienia takie jak krwawienie z nosa i krwimocz	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Śródmiąższowa choroba płuc (1,3%), często ciężka (3.-4. stopnia według CTC). Stwierdzano przypadki zgonu	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	<p><b>Biegunka</b></p> <p>Biegunka, głównie łagodna i umiarkowana (1. lub 2. stopnia według CTC)</p> <p>Wymioty, głównie łagodne i umiarkowane (1. lub 2. stopnia według CTC)</p> <p>Nudności, głównie łagodne (1. Stopnia według CTC)</p> <p>Zapalenie jamy ustnej,</p>	<p>Odwodnienie w związku z biegunką, nudnościami, wymiotami lub brakiem łaknienia</p> <p>-</p>	Zapalenie trzustki, perforacje przewodu pokarmowego	-

		głównie łagodne- (1. stopnia według -CTC)			
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, głównie łagodne i umiarkowane	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, głównie łagodne do umiarkowanego. Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, głównie łagodne do umiarkowanego	Zapalenie wątroby***	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Reakcje skórne, głównie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopnia według CTC), wysypka krostkowa, czasami swędząca z suchą skórą, w tym również pęknięcia skórne, na podłożu rumienia	Zmiany w obrębie paznokci  Łysienie	Reakcje alergiczne**, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka	Zmiany pęcherzowe, w tym: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy  Zapalenie naczyń skórnych
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		-	Bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w badaniach laboratoryjnych  Białkomocz Zapalenie pęcherza moczowego	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	-
<b>Zaburzenia ogólne</b>		Oslabienie, przewaznie łagodne (1. Stopnia według CTC)	<b>Gorączka</b>	-	

\* objaw może występować łącznie z suchością w innych miejscach (głównie skóry);

\*\* całkowita częstość występowania działań niepożądanych w postaci reakcji skórnych obserwowanych w badaniach ISEL, INTEREST i IPASS wyliczona na podstawie łącznej analizy wynosi 1,5% (36 pacjentów). 14 z 36 pacjentów nie było uwzględnionych w analizie, ponieważ raporty opisujące ich przypadki zawierały dowody świadczące o innej niż alergiczna etiologii lub wskazujące, że reakcja alergiczna była spowodowana przez inny produkt leczniczy.

Częstość działań niepożądanych, które dotyczą nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych odnosi się do pacjentów ze zmianą o 2 lub więcej stopni w skali CTC dla poszczególnych badań.

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP, ang. Interstitial Lung Disease – ILD). W badaniu INTEREST częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaliczanych do ChŚP wynosiła 1,4% (10 pacjentów) w grupie gefitinibu; w grupie docetakselu 8 pacjentów (1.1%). W jednym przypadku działania niepożądanego zaliczanego do ChŚP u pacjenta otrzymującego gefitinib, wystąpił zgon.

W całej populacji badania ISEL częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaliczanych do ChŚP wynosiła około 1%. Większość zdarzeń zgłaszanych jako ChŚP wystąpiło u pacjentów pochodzących z Azji. Częstość występowania ChŚP u pacjentów pochodzących z Azji otrzymujących gefitynib i placebo wynosiła odpowiednio 3% i 4%. W jednym przypadku działania niepożądanego zaliczanego do ChŚP, u pacjenta otrzymującego placebo, nastąpił zgon.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo, wykonanym po wprowadzeniu produktu do obrotu

w Japonii częstość występowania ChŚP w grupie 3350 pacjentów leczonych gefitinibem wynosiła 5.8%. Odsetek przypadków działań niepożądanych zaliczonych do ChŚP, w których wystąpił zgon wynosił 38.6%.

W otwartym badaniu klinicznym III fazy (IPASS) z udziałem 1217 pacjentów pochodzenia azjatyckiego, w którym porównywano produkt IRESSA i chemioterapię skojarzoną - karboplatyna/paklitaksel w leczeniu pierwszego rzutu u wybranych pacjentów z zaawansowanym NDRP, częstość występowania zdarzeń zaliczonych do ChŚP wynosiła 2.6% w grupie leczonej produktem IRESSA i 1.4% w grupie leczonej karboplatyną/paklitakselem. [14]

## 4. Wyniki z przeglądu badań pierwotnych

Do analizy efektywności klinicznej gefitynibu włączono 5 pierwotnych badań klinicznych, porównujących ocenianą technologię z erlotinibem (*Kim 2012*), docetaksem (*Lee 2010, Douillard 2010, Sekine 2009*) lub pemetreksedem (*Sun 2012*). Cztery badania (*Sun 2012, Lee 2010, Douillard 2010, Sekine 2009*) są wieloośrodkowymi próbami klinicznymi, jedna publikacja (*Kim 2012*) omawia wyniki badania jednośrodkowego. Wszystkie analizowane badania są badaniami z randomizacją typu *open label*.

W czterech włączonych do analizy publikacjach (*Kim 2012, Sun 2012, Lee 2010, Douillard 2010*) przedstawiona została ocena skuteczności gefitynibu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc uprzednio leczonych. Ponadto w badaniach *Kim 2012, Sun 2012* oraz *Lee 2010* dokonano oceny profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Natomiast badanie *Sekine 2009* dotyczy szczegółowej analizy jakości życia pacjentów.

Włączone badania dotyczyły populacji ogólnej, jedynie w ocenie niektórych wyników uwzględniono obecność ekspresji lub mutacji w genie EGFR: *Sun 2012* oraz *Douillard 2010*. Natomiast w badaniu *Kim 2012* wyszczególnionym kryterium włączenia do badania było posiadanie przez pacjentów aktywnej mutacji genu EGFR lub posiadanie przynajmniej 2 z 3 klinicznych czynników związanych z częstszym występowaniem mutacji genu EGFR (płeć żeńska, niepalący, histologiczny gruczolakorak). Dodatkowe, bardziej szczegółowe informacje na temat analizy w podgrupach z ocenionymi biomakerami w badaniu INTEREST przedstawiono w publikacji *Douillard 2010*.

### Populacja z mutacją genu EGFR

#### Gefitinib vs erlotinib

W badaniu *Kim 2012* jednym z kryteriów włączenia do badania był status aktywnej mutacji EGFR lub posiadanie 2 z 3 czynników świadczących o wyższej częstości występowania mutacji genu EGFR. Spośród 96 pacjentów populacji ogólnej u 49 chorych była możliwa ocena statusu mutacji w genie EGFR, u 17 (34.6%) stwierdzono jej obecność.

**Ogólna odpowiedź** u pacjentów z mutacją EGFR wyniosła 76.5% (13/17 pacjentów) w porównaniu do odpowiedzi ogólnej w grupie bez mutacji EGFR łącznie dla obu ramion badania, która została osiągnięta u 25% pacjentów (8/32)  $p=0.001$ .

W wydzielonych subpopulacjach ze względu na status mutacji genu EGFR, zaobserwowano, że w grupie leczonej gefitinibem uzyskano lepszą odpowiedź na leczenie, w porównaniu do grupy otrzymującej erlotinib, jednakże ze względu na ograniczenia badania wynikające m.in. z małej liczby pacjentów nie wykazano istotności statystycznej omawianego punktu końcowego.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Gefitinib vs docetaxel

W badaniu *Douillard 2010* przedstawiono bardzo szczegółowo wyniki pacjentów pod względem mutacji i ekspresji genu EGFR pochodzące z badania INTEREST. Spośród 1466 pacjentów włączonych do badania, w 453 przypadkach dostępne były próbki tkankowe do analizy przynajmniej jednego biomarkera, a w 253 próbki były dostępne do oceny wszystkich 4 biomarkerów.

W badaniu *Douillard 2010* wykazano istotną statystycznie różnicę w czasie **przeżycia bez progresji choroby** pomiędzy grupami terapeutycznymi na korzyść stosowania gefitinibu HR=0.16 (95% CI:0.05;0.49) p=0.001, w grupie wykazującej mutację genu EGFR. Natomiast brak jest istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia bez progresji w grupie chorych z dużą jak i małą liczbą kopii genu EGFR, oraz pod względem ekspresji białka EGFR pomiędzy grupą leczoną gefitinibem a docetakselem.

Nie wykazano istotnych różnic w czasie przeżycia pomiędzy ramionami terapeutycznymi w żadnej subgroupie wydzielonej ze względu na mutację lub ekspresję białka EGFR.

[REDACTED]

## Populacja ogólna

### Gefitinib vs erlotinib

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną próbę kliniczną opisującą efektywność gefitynibu i erlotinibu. Liczebność populacji wyniosła 96 chorych.

W badaniu nie przedstawiono wystarczających danych na wykazanie różnicy pomiędzy technologiami w odniesieniu do **odpowiedzi ogólnej**. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Przeżycie bez progresji choroby** było nieznacznie dłuższe wśród pacjentów otrzymujących gefitinib i wyniosło 4.3 miesiące (mediana) w porównaniu do 3.1 miesięcy (mediana) u pacjentów leczonych erlotinibem. Jednakże pomimo pozytywnego trendu, nie przedstawiono znamiennej różnicy statystycznej różnicy. 12 pacjentów w grupie leczonej gefitinibem miało progresję choroby w porównaniu do 15 pacjentów z grupy erlotinibu. [REDACTED]

[REDACTED]

Mediana **przeżycia całkowitego** dla obydwóch ramion badania nie została osiągnięta w okresie obserwacji 16.3 miesięcy (mediana, zakres 7.4-25.9 miesięcy).

Nie stwierdzono znamienych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy gefitinibem a erlotinibem w odniesieniu do jakości życia, wyjątek stanowiła neuropatia obwodowa ( $p=0.0349$ ).

### Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała różnice na korzyść gefitinibu: ryzyko wystąpienia wysypki 2 stopnia było istotnie niższe w tej grupie w porównaniu do erlotinibu: RR =0.25 (95% CI:0.09;0.65); NNT=4.36 (2.44;31.40), podobnie jak zmęczenia ogółem: RR=0.05 (95% CI:0.00;0.45); NNT=6.00 (3.37;11.64) i zmęczenia 1 stopnia: RR=0.08 (95% CI:0.00;0.80); NNT=9.60 (4.04;21.92). Pozostałe punkty końcowe omawiane w analizie bezpieczeństwa nie różniły się istotnie między



porównywanymi schematami leczenia. Analiza działań niepożądanych wskazuje na korzystniejszy profil bezpieczeństwa w przypadku gefitinibu w porównaniu do erlotinibu.

### Gefitinib vs pemetreksed

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno kontrolne randomizowane badanie kliniczne porównujące gefitinib z pemetreksedem. Łączna liczebność populacji wyniosła 135 chorych. Ocenę przeprowadzono w ogólnej populacji pacjentów, bez wyjściowej analizy występowania mutacji aktywujących domenę kinazy tyrozynowej EGFR. Przedstawione poniżej wyniki dotyczą populacji ogólnej oraz ewentualnie innych subpopulacji wyróżnionych ze względu na status demograficzno-kliniczny lub obecność biomarkerów.

W populacji badanych pacjentów odsetek **obiektywnych odpowiedzi** był istotnie wyższy w grupie pacjentów stosujących gefitinib w porównaniu do grupy pemetreksedu: OR=4.95 (95% CI: 2.33; 11.31); p =0,001. Wartość NNT=2.74 (95% CI: 1.96;4.95). [ocena niezależna: OR=2.12 (95% CI: 0.98; 4.62); p=0.038; NNT=6 (95% CI: 4; 114)]. W badaniu raportowano, iż różnica pomiędzy grupami obliczona przez niezależny zespół jest istotna statystycznie, parametr OR wyliczony z dostępnych danych testem dokładnym Fishera wykazał nieistotność, jednakże wartości te są na granicy.

Mediana czasu **przeżycia całkowitego** była wyższa w przypadku stosowania gefitinibu i wynosiła 22.2 miesiące, w porównaniu do 18.9 miesięcy w grupie pemetreksedu. Prawdopodobieństwo zgonu w danym punkcie czasowym w grupie otrzymującej gefitinib było mniejsze niż w grupie kontrolnej: HR = 0,80 (95% CI: 0,50; 1.30); p=0.37 jednak wynik ten nie był istotny statystycznie.

Mediana czasu **przeżycia bez progresji choroby** była istotnie wyższa w przypadku stosowania gefitinibu w porównaniu do grupy pemetreksedu (9 miesięcy vs 3 miesiące). W omawianym okresie u 47 pacjentów z grupy gefitinibu wystąpiła progresja choroby w porównaniu do 56 przypadków progresji w grupie kontrolnej HR = 0,54 (95% CI: 0.37; 0.79), p=0.0006 (test dwustronny 0.013).



W ocenie **jakości życia** nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do parametrów takich jak zdrowie ogólne i funkcjonowanie. Jedynie istotnie częściej raportowano w grupie gefitinibu w porównaniu do grupy pemetreksedu duszności (p=0.004) oraz biegunkę (p=0.008).

## Bezpieczeństwo

W grupie leczonej gefitinibem istotne ryzyko wystąpienia wysypki jest ponad 10-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej RR=10.18 (95% CI: 3.57;30.46); NNH=2.43 (95% CI:1.86;357). Również znamienne częściej w grupie otrzymującej gefitinib występował świąd RR=3.49 (95% CI: 1.55;7.93) oraz biegunka RR=5.91 (95% CI: 1.99;18.26).

## Subpopulacja wg statusu mutacji genu EGFR

W badaniu *Sun 2012* spośród 135 pacjentów, 71 (52.6%) próbek było dostępnych do oceny pod względem statusu mutacji genu EGFR. Pozytywną mutację genu miało 33 (46.5%) pacjentów, wszystkie rzadkie i dzikie typy EGFR zostały uznane jako mutacja genu EGFR negatywna. Status mutacji był dobrze zbalansowany pomiędzy badanymi grupami (47.1% gefitinib vs 45.9% pemetreksed) mimo, iż czynnik ten nie był brany pod uwagę w trakcie randomizacji pacjentów do grup.

Ocena różnic pomiędzy grupami badanymi ze względu na status mutacji genu EGFR nie została przedstawiona przez badaczy. Wykazano statystycznie znamiennej różnicę w odniesieniu do wyższego wskaźnika **odpowiedzi ogólnej** na leczenie gefitinibem wśród pacjentów z pozytywną mutacją genu EGFR.

We wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów pod względem statusu mutacji genu EGFR, hazard względny wskazywał na mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu w grupie gefitinibu w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana **przeżycia bez progresji** była zdecydowanie dłuższa u pacjentów z pozytywnym statusem mutacji EGFR i wynosiła 15.7 miesięcy w grupie gefitinibu w porównaniu do 2.9 miesięcy w grupie pemetreksedu. Różnica ta była istotna statystycznie HR = 0.30 (95% CI: 0.13;0.72).



## Gefitinib vs docetaxel

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania porównujące gefitinib z docetakselem. (*Lee 2010 i Douillard 2010, Sekine 2009*).

W badaniu *Lee 2010* analizowano wyniki dla populacji ogólnej bez oceny statusu mutacji EGFR. W badaniu *Douillard 2010* przedstawiono wyniki tylko i wyłącznie dla subpopulacji wg mutacji i ekspresji EGFR, natomiast badanie *Sekine 2009* dotyczyło oceny jakości życia. W badaniu *Lee 2010* łączna liczebność populacji wyniosła 161 chorych.

**Przeżycie całkowite.** Przeżycie całkowite w badaniu *Lee 2012* badano dwukrotnie. W badaniu w grupie leczonej gefitinibem w momencie pierwszego odcięcia danych, zarejestrowano mniej zgonów w porównaniu do grupy otrzymującej terapię docetakselem, HR: 0.606 (95% CI: 0.35; 1.049), jednakże wartość ta nie była znamienne statystycznie. Odwrotną zależność odnotowano w momencie drugiego odcięcia danych, w którym to więcej zgonów raportowano w grupie gefitinibu niż docetakselu [67 (81.7%) vs 59 (74.7%)]. Jednocześnie hazard względny wskazywał na dłuższe przeżycie w grupie gefitinibu w porównaniu do terapii docetakselem: HR = 0.87 (95% CI: 0.613; 1.236); p=0.437, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

**Przeżycie bez od progresji.** Odsetek pacjentów z progresją choroby w grupie leczonej docetakselem był wyższy niż w grupie leczonej gefitinibem (74.7% vs 74.4%) w danym punkcie czasowym. Odsetek pacjentów z 6 miesięcznym przeżyciem bez progresji w grupie gefitinibu i docetakselu wyniósł odpowiednio 26 (32%) vs 10 (13%). Hazard względny wskazywał na mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym, w grupie otrzymującej gefitinib: HR = 0.729 (95% CI: 0.533; 0.988), p=0.0441; wynik ten był istotny statystycznie.

Odsetek **obiektywnych odpowiedzi** był istotnie wyższy w grupie pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu do grupy docetakselu. Iloraz szans wskazuje, że w grupie pacjentów leczonych gefitynibem obiektywna odpowiedź wystąpi prawie 5 razy częściej niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Wartość NNT=5 (95% CI: 3;15); p=0.0007.

W badaniu *Lee 2010* w przypadku oceny **poprawy objawów choroby** związanych z chorobą różnice między grupami nie były statystycznie znamienne w żadnej ocenianej skali.

### **Bezpieczeństwo**

W grupie gefitinibu znamienne częściej obserwowano występowanie produktywnego kaszlu, RR=2.46 (95% CI: 1.20;5.19); NNH=6.65 (95% CI: 3.68; 29.69), wysypki RR=9.54 (95% CI: 4.60;20.71); NNH=1.49 (95% CI: 1.30;1.83), świądu RR=7.51 (95% CI: 3.30;17.80); NNH=2.34 (95% CI: 1.83;3.32), suchości skóry RR= 26.26 (95% CI: 2.27;∞) NNH=7.10 (95% CI: 4.14;11.54).

Natomiast stosowanie gefitinibu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka następujących działań niepożądanych: łysienia: RR=0.11 (95% CI: 0.04;0.29) NNT=2.60 (95% CI: 1.98;3.80), kondycji paznokci i łóżyska paznokci RR=0.21 (95% CI: 0.05;0.81) NNT= 10.67 (95% CI: 5.29;63.88).

W badaniu *Sekine 2009* wykazano istotną poprawę jakości życia i objawów choroby mierzoną skalami FACT-L i TOI w grupie gefitinibu w porównaniu do docetakselu oraz mniejszą szansę pogorszenia jakości życia (skala TOI). Czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia ( mierzony skalą TOI) był istotnie dłuższy dla chorych otrzymujących terapię gefitinibem w porównaniu do leczenia opcjonalnego.

### **Metaanaliza gefitinib vs docetaksel**

W aktualizacji przeglądu badań klinicznych, odnaleziono jedno nowe doniesienie dotyczące porównania gefitinibu z docetakselem co pozwoliło na przeprowadzenie metaanalizy wyników z badaniami analizowanymi w poprzednim raporcie „Iressa (gefitinib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii”.

**Przeżycie całkowite.**

[Redacted]

**Przeżycie bez progresji choroby.**

[Redacted]

**Obiektywna odpowiedź na leczenie.**

[Redacted]

**Istotna klinicznie poprawa jakości życia.**

[Redacted]

**Istotna klinicznie poprawa objawów związanych z chorobą.**

[Redacted]

**Bezpieczeństwo**

[Redacted]

[Redacted]



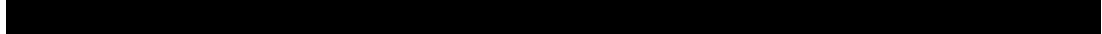
[REDACTED]						[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]









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



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





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



## 5. Dyskusja i ograniczenia analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>24</sup> Analiza kliniczna [Redacted], rozdz. 2.12, str. 81-107



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>25</sup> Analiza kliniczna [Redacted], rozdz. 2.6 str. 48-50

<sup>26</sup> Analiza kliniczna [Redacted], rozdz. 2.5 str. 42

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Ograniczenia analizy klinicznej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>27</sup> Analiza kliniczna [Redacted], rozdz. 2.6 str. 48-50

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

<sup>28</sup> Analiza kliniczna [Redacted], rozdz. 2.6 str. 48-50.

## 6. Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>29</sup> Analiza kliniczna [Redacted], rozdz. 2.6 str. 48-50

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Jassem J, et al. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok\\_2011\\_\\_\\_03\\_Nowotwory\\_pluca\\_i\\_oplucnej.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011___03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej.pdf) [dostęp: 22.02.2013]
2. Rzyman W. Rak płuca. Forum medycyny rodzinnej 2008; 2(6): 407-419
3. Jassem J, Biernat W, Drosik K. i WSP. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Nowotwory Journal of Oncology 2010; 60 (3): 258–270
4. Wrona A., Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2009, 5 (6): 250-260.
5. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów. <http://85.128.14.124/krn> [dostęp: 06.03.2013]
6. Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM, Zajda K, et.al. Gefitinib u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium, Pneumonologia Alergologia Polska 2012;80 (5): 439-449
7. Kowalski D, Krawczyk P, Jaśkiewicz P, et al. Pemetreksed w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011; 7 (6): 292–300
8. Azzoli CHG, Temin S, Aliff T, American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Focused Update of Recommendation A6 published in Journal of Clinical Oncology 2011 October 29 (28): 3825-3831
9. Non-small cell lung cancer version 2.2012 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, [http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non\\_small.pdf](http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf), [dostęp: 23.02.2013]
10. D'Addario G, Früh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2010 May, 21 (5): 116-9.
11. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, et al. 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 Nov, 1(9): 1042-58.
12. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z załącznikami
13. Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
14. Kucharczyk T, Krawczk P, Michnar M, et al. Pemetreksed w leczeniu I i II linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej, Onkologia Polska 2010, 13(4): 197-201
15. Charakterystyka Produktu leczniczego Docetaksel, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002032/WC500101758.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002032/WC500101758.pdf), [dostęp: 10.03.2013]
16. Charakterystyka Produktu leczniczego Erlotinib, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf) [dostęp: 10.03.2013]
17. Charakterystyka Produktu leczniczego Gefitinib, [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009062459389/anx\\_59389\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009062459389/anx_59389_pl.pdf), [dostęp: 08.03.2013]

18. Kim ST, Uhm JE, Lee J, et. al. 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: 82– 88
19. Sun JM, Lee KH, Kim S, et. al. Gefitinib Versus Pemetrexed as Second-Line Treatment in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy (KCSG-LU08-01). *Cancer* 2012 Dec; 118(24): 6234-42
20. Lee DH, Park K, Kim JH, et. al. 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 Feb; 16(4): 1307-14
21. Douillard JY, Hirsh FS, Mok T, et. al. 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: 744-752
22. Sekine I, Ichinose Y, Nischiwaki Y, et. al. 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: 1483–1488
23. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(26): 4244-4252
24. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008; 372(9652): 1809-1818
25. Douillard J, Hirsh V, Mok TS, Socinski MA, Watkins C, et al. Molecular and clinical subgroup analyses from a phase III trial comparing gefitinib with docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST). *Journal of Clinical Oncology* 2008 May 26 (20) (abstr 8001).
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, wyrob-u medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
27. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011, <http://handbook.cochrane.org/>, [dostęp: 02.03.2013]
28. Agency for Health Technology Assessment in Poland, Polska, Rekomendacja nr 37/2011 Prezesa AOTM: [http://onkologia-online.pl/upload/12/33/R\\_37\\_2011\\_Iressa\\_I.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/12/33/R_37_2011_Iressa_I.pdf), [dostęp: 22.02.2013]
29. All Wales Medicines Strategy Group, Walia. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=371> [dostęp: 22.02.2013]
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada, Recommendation on reconsideration and Reasons for recommendation, [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_iressa\\_06-23-04.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_iressa_06-23-04.pdf)[dostęp: 22.02.2013]
31. French National Authority for Health, Francja. The legally binding text is the original French version, HYPERLINK "[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/xeloda\\_ct\\_5238.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/xeloda_ct_5238.pdf)" [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/xeloda ct 5238.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/xeloda_ct_5238.pdf) [dostęp: 22.02.2013]
32. Health Information and Quality Authority, A review of the economic evaluation of oral gefitinib (Iressa®) for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with activating mutations of EGFR Irlandia. <http://www.hiqa.ie/> [dostęp: 22.02.2013]



33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy. <https://www.iqwig.de/index.2.en.html> [dostęp: 22.02.2013]
34. National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania. Gefitinib for the second - line treatment of locally advanced or metastatic non - small - cell lung cancer (terminated appraisal), <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12186/44940/44940.pdf> oraz Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non small- cell lung cancer. This guidance was developed using the single technology appraisal process <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13058/49880/49880.pdf> [dostęp: 22.02.2013]
35. The Australian Government, Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefits Scheme, General Schedule, Antineoplastic and immunomodulating agents, Antineoplastic agents, Alkylating agents, Melphalan [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/19549AF734AD4708CA2578550011DF42/\\$File/Gefitinib%20IRESSA%20AstraZeneca%20PSD%202010-11%206-6%20FINAL2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/19549AF734AD4708CA2578550011DF42/$File/Gefitinib%20IRESSA%20AstraZeneca%20PSD%202010-11%206-6%20FINAL2.pdf) [dostęp: 22.02.2013]
36. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Szwecja. <http://www.sbu.se/en/> [dostęp: 22.02.2013]
37. Scottish Medicines Consortium, Szkocja, Locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/615\\_10\\_gefitinib\\_Iressa/gefitinib\\_Iressa\\_Resubmission](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/615_10_gefitinib_Iressa/gefitinib_Iressa_Resubmission) [dostęp: 22.02.2013]
38. Jiang J, Huang L, Liang X, Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2011 May;50(4):582-8.
39. Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et. al. 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. *Anticancer Drugs.* 2006;17(4):401-409
40. Załącznik B6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. Ministra Zdrowia poz. 10 Warszawa, dnia 22 lutego 2013
41. Horizon Scanning in Oncology Gefitinib (Iressa®) for the 1st-line treatment of non-small cell lung cancer 1st Update 2011
42. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment . Dostępne pod adresem: <http://www.cancer.gov/CANCERTOPICS/PDQ/TREATMENT/NON-SMALL-CELL-LUNG/PATIENT>, [dostęp: 27.02.2013]
43. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et. al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1589-97
44. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, et. al. 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. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):300-8

## 8. Spis tabel

<b>Tabela 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca</b> .....	18
Tabela 2. Stopnie zaawansowania raka płuc. ....	19
Tabela 3. Częstość zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce w latach 1999-2010.....	22
Tabela 4. Zachorowalność, śmiertelność i wskaźnik 5 letniego rozpowszechnienia raka płuc dla populacji polskiej w 2008 roku. ....	25
Tabela 5. Rekomendacje Polskiej Unii Onkologii w leczeniu NDRP ze względu na stadium zaawansowania .....	29
Tabela 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego .....	30
Tabela 7. Informację dotyczące refundacji gefitinibu w ramach programu lekowego z dnia 10 maja 2012 r. ....	32
Tabela 8. Informację dotyczące refundacji gefitinibu w ramach programu lekowego z dnia 22 lutego 2013 r.....	32
Tabela 9. Charakterystyka technologii alternatywnych.....	35
Tabela 10. Wykaz substancji czynnych stosowanych w leczeniu niedrobnkomórkowego raka płuc.....	36
Tabela 11. Rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej .....	40
Tabela 12. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania badań wtórnych .....	44
Tabela 13. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania .....	47
Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych do analizy.....	51
Tabela 15. Charakterystyka badania wtórnego .....	54
Tabela 16. Charakterystyka metodyki badań z gefitinibem włączonych do analizy klinicznej.....	58
Tabela 17. Charakterystyka badań z randomizacją włączonych do analizy skuteczności klinicznej.....	62
Tabela 18. Liczebność subpopulacji pod względem statusu mutacji genu EGFR badania Douillard 2010. [21] .....	67
Tabela 19. Ogólna charakterystyka chorych z ocenianymi próbkami nowotworu w odniesieniu do każdego biomarkera w porównaniu z populacją ogólną w badaniu <i>Douillard 2010</i> . [21].....	69
Tabela 20. Liczebność pacjentów wg statusu mutacji genu EGFR, badanie <i>Kim 2012</i> . [18] .....	70
Tabela 21. Liczebność pacjentów wg statusu mutacji genu EGFR, badanie <i>Kim 2012</i> . [18] .....	70
Tabela 22. Szczegółowy opis interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	71
Tabela 23. Wyniki analizy jakości życia badania <i>Sun 2012</i> [19] .....	85
Tabela 24. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do metaanalizy, porównanie gefitinib vs docetaksel ...	102
Tabela 25. Przeżycie całkowite; gefitinib vs docetaksel. ....	105
Tabela 26. Przeżycie bez progresji choroby; gefitinib vs docetaksel. ....	107
<b>Tabela 27. Odsetek obiektywnych odpowiedzi; gefitinib vs docetaksel.</b> .....	108
Tabela 28. Jakość życia, kwestionariusz FACT-L; gefitinib vs docetaksel. ....	112
Tabela 29. Jakość życia, podskala TOI; gefitinib vs docetaksel. ....	115
Tabela 30. Poprawa objawów choroby; gefitinib vs docetaksel.....	118
Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów z poważnymi działaniami niepożądanymi; gefitinib vs docetaksel. ....	156
<b>Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów u których nastąpił zgon z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem; gefitinib vs docetaksel.</b> .....	158
Tabela 33. Liczba i odsetek pacjentów z reakcjami skórnymi; gefitinib vs docetaksel.....	160
<b>Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiła biegunka; gefitinib vs docetaksel.</b> .....	163
<b>Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiła suchość skóry.</b> .....	166
Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły zaparcia; gefitinib vs docetaksel. ....	167
Tabela 37. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiła anoreksja; gefitinib vs docetaksel.....	168
Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły nudności; gefitinib vs docetaksel. ....	171
Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiło zapalenie śluzówki jamy ustnej; gefitinib vs docetaksel. ....	172
Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły wymioty; gefitinib vs docetaksel.....	174
Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiło łysienie; gefitinib vs docetaksel. ....	176
Tabela 42. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły bóle mięśni; gefitinib vs docetaksel. ....	178
Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpił świąd; gefitinib vs docetaksel. ....	179

Tabela 44. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiła duszność; gefitynib vs docetaksel.....	181
Tabela 45. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpił kaszel; gefitynib vs docetaksel.....	183
Tabela 46. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiło zmęczenie; gefitynib vs docetaksel. ....	185
Tabela 47. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiła bezsenność; gefitynib vs docetaksel.....	188
Tabela 48. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiła neurotoksyczność; gefitynib vs docetaksel.....	189
Tabela 49. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiła zanokcica; gefitynib vs docetaksel.....	190
Tabela 50. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Iressa. .....	195
Tabela 51. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: gefitynib vs erlotinib .....	205
Tabela 52. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: gefitynib vs pemetreksed.....	207
Tabela 53. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: gefitynib vs docetaksel.....	209
<i>Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności gefitynibu. ....</i>	<i>307</i>
<i>Tabela 8. Charakterystyka badań z randomizacją włączonych do analizy skuteczności klinicznej – INTEREST, ISEL, SIGN oraz V-15-32; gefitynib vs kontrola. ....</i>	<i>309</i>
<i>Tabela 38. Poprawa objawów choroby; gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST, V-15-32 oraz SIGN, populacja ogólna. ....</i>	<i>316</i>
<i>Tabela 39. Jakość życia, kwestionariusz FACT-L; gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST, V-15-32 oraz SIGN. ....</i>	<i>319</i>
<i>Tabela 40. Jakość życia, podskala TOI; gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST, V-15-32 oraz SIGN. ....</i>	<i>322</i>

## 9. Spis wykresów

Wykres 1. Częstość zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce w latach 1999-2010 .....	23
Wykres 2. Współczynniki standaryzowane dla zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc w populacji polskiej w latach 1999-2010.....	24
Wykres 3. Metaanaliza przeżycia całkowitego; gefitynib vs docetaksel.....	106
Wykres 4. Odsetek obiektywnych odpowiedzi; dane na podstawie ilorazów szans podanych w publikacjach, gefitynib vs docetaksel.....	109
<b>Wykres 5. Metaanaliza obiektywnej odpowiedzi na leczenie; populacja ogólna; gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>111</b>
Wykres 6. Metaanaliza odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia; kwestionariusz FACT-L; dane na podstawie ilorazów szans podanych w publikacjach, gefitynib vs docetaksel.....	113
<b>Wykres 7. Metaanaliza jakości życia; kwestionariusz FACT-L; dane surowe z liczebności, gefitynib vs docetaksel.</b>	<b>114</b>
Wykres 8. Metaanaliza jakości życia; podskala TOI; dane na podstawie ilorazów szans podanych w publikacjach, gefitynib vs docetaksel.....	116
Wykres 9. Metaanaliza jakości życia; podskala TOI; dane surowe z liczebności, gefitynib vs docetaksel.....	117
Wykres 10. Metaanaliza poprawy objawów choroby; dane na podstawie wartości ilorazu szans obliczonego przez autorów oraz podanego w publikacjach, gefitynib vs docetaksel.....	119
Wykres 11. Metaanaliza poprawy objawów choroby; dane surowe z liczebności, gefitynib vs docetaksel.....	120
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych, gefitynib vs docetaksel.....	157
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem, gefitynib vs docetaksel.....	159
<b>Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji skórnych, gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>161</b>
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji skórnych stopnia 3. lub 4., gefitynib vs docetaksel.....	162
<b>Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki, gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>164</b>
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki stopnia 3. lub 4., gefitynib vs docetaksel.....	165
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia suchej skóry, gefitynib vs docetaksel.....	166
<b>Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaparcia, gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>168</b>
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia anoreksji, gefitynib vs docetaksel.....	169
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia anoreksji w stopniu 3 lub 4, gefitynib vs docetaksel.....	170
Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności, gefitynib vs docetaksel.....	171
<b>Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki jamy ustnej, gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>173</b>
Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki jamy ustnej w stopniu 3 lub 4, gefitynib vs docetakselu .....	174
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów, gefitynib vs docetaksel.....	175
<b>Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia łysienia, gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>177</b>
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu mięśni, gefitynib vs docetaksel.....	178
<b>Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia świądu, gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>180</b>
<b>Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia świądu w stopniu 3. lub 4., gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>181</b>
Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności, gefitynib vs docetaksel.....	182
<b>Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności w 3. lub 4. stopniu ciężkości, gefitynib vs docetaksel.....</b>	<b>183</b>
Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia kaszlu, gefitynib vs docetaksel.....	184
Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia, gefitynib vs docetaksel.....	185
Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia 3 i 4 stopnia, gefitynib vs docetaksel.....	186
Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności, gefitynib vs docetakselu.....	188
Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neurotoksyczności, gefitynib vs docetakselu.....	189
<b>Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zanokcicy, gefitynib vs docetakselu.....</b>	<b>191</b>
Wykres 38. Metaanaliza poprawy objawów choroby; dane na podstawie wartości ilorazu szans obliczonego przez autorów oraz podanego w publikacjach, gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST, V-15-32 oraz SIGN.....	318

Wykres 39. Metaanaliza poprawy objawów choroby; dane surowe z liczebności, gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST, V-15-32 oraz SIGN.....	319
Wykres 40. Metaanaliza odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia; kwestionariusz FACT-L; dane na podstawie ilorazów szans podanych w publikacjach, gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST, V-15-32 oraz SIGN. ....	321
Wykres 41. Metaanaliza jakości życia; kwestionariusz FACT-L; dane surowe z liczebności, gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST, V-15-32 oraz SIGN.....	322
Wykres 42. Metaanaliza jakości życia; podskala TOI; dane na podstawie ilorazów szans podanych w publikacjach, gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST oraz V-15-32. ....	324
Wykres 43. Metaanaliza jakości życia; podskala TOI; dane surowe z liczebności, gefitynib vs docetaksel; badania INTEREST oraz V-15-32.....	325

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji doniesień naukowych pierwotnych zgodny z zaleceniami QUORUM .....	49
Rysunek 2. Schemat selekcji doniesień naukowych wtórnych zgodny z zaleceniami QUORUM .....	50

## **11. Aneks**

- 1. Tabele strategii wyszukiwania MEDLINE, EMBASE, CENTRAL**
- 2. Tabela wyników wyszukiwania INAHTA i inne bazy**
- 3. Tabela badań wykluczonych z analizy**
- 4. Charakterystyki i wyniki badań pierwotnych**
- 5. Badania w toku**
- 6. Formularze oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych wg skali Jadad**
- 7. Formularze oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg kryteriów Cook'a**
- 8. Formularze: Jadad, GRADE, Kryteria Cooka**

## 11.1. Tabele strategii wyszukiwania MEDLINE, EMBASE, CENTRAL

### Gefitinib v Erlotinib (MEDLINE)

■		
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

### Gefitinib vs Pemetreksed (MEDLINE)

■		
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■



	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

**Gefitinib vs Docetaxel (MEDLINE)**

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

**Gefitinib v Erlotinib (EMBASE)**

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■



Gefitinib vs Docetaxel (EMBASE)

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Gefitinib vs Erlotinib (CENTRAL)

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[Redacted]

[Redacted]

**Gefitinib vs Pemetreksed (CENTRAL)**

■	■	■
■	■ ■ ■ ■ ■	■
■	■ ■ ■	■
■	■ ■ ■ ■	■
■	■	■

[Redacted]

[Redacted]

**Gefitinib vs Docetaksel (CENTRAL)**

■	■	■
■	■ ■ ■ ■ ■	■
■	■ ■ ■	■
■	■ ■ ■	■
■	■	■

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted] Tabela wyników wyszukiwania INAHTA i inne bazy

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







































[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]		
[REDACTED]	T	
[REDACTED]	T	
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	T	
[REDACTED]	T	
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	T	
[REDACTED]	T	
[REDACTED]	T	
[REDACTED]	T	
[REDACTED]	T	



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

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

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

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





## 11.4. Charakterystyki i wyniki badań pierwotnych

Kim 2012	
<b>Metodyka</b>	<p><b>Randomizowane, nieporównawcze, wieloośrodkowe badanie II fazy bez zaślepienia.</b></p> <p><b>Cel:</b>Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania gefitynibu i erlotinibu jako leczenia drugiej linii u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Porównanie wyników z dwóch ramion badania z niezależną grupą historyczną oraz pomiędzy grupą leczoną gefitininem i erlotinibem.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 ośrodek, Korea Południowa</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> II A</p> <p><b>Zaślepienie:</b>brak, badanie typu <i>open label</i></p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana: 16.3 miesiące [7.4-25.9 miesiące]</p> <p><b>Opis metody alokacji pacjentów do grup:</b>Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji takich jak mutacja genu EGFR vs co najmniej dwa z trzech czynników: kobieta, niepalący, histologia nowotworu-gruczolakorak.</p> <p><b>Odsetek wykluczonych z badania:</b>nie wykluczono żadnego pacjenta</p> <p><b>Analiza wyników: Skuteczność: ITT</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Bezpieczeństwo: ITT</b></p> <p><b>Analiza statystyczna:</b></p> <p>Mediana czasu do zdarzenia była oszacowana na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Do oszacowania hazardu względnego (hazard ratio, HR) zastosowano regresję Cox'a. Analizy porównawcze dotyczące wskaźnika odpowiedzi na leczenie i wskaźnika toksyczności pomiędzy dwoma interwencjami przeprowadzono stosując test Chi. Log-rank test zastosowano w celu oceny różnicy pomiędzy dwiema interwencjami w odniesieniu do punktu końcowego przeżycie w danym okresie czasu. Dla każdej podskali QOL, określono średnią tendencję dla każdego ramienia, a nachylenie trendu porównano dla obydwóch ramion leczenia przy użyciu ogólnych metod korelacji.</p> <p><b>Sponsor:</b>Badanie niesponsorowane, wsparcie przez Fundację Badań Klinicznych IN-SUMG</p>



<b>Populacja</b>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek <math>\geq</math> 18 lat; histologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium IIIB lub IV w tym nawrotowy lub przerzutowy po niepowodzeniu stosowania chemioterapii I linii; stopień sprawności WHO 0-2; oczekiwana długość życia 12 tygodni i więcej. Pacjenci z aktywną mutacją EGFR lub mający przynajmniej 2 z 3 klinicznych czynników związanych z częstszym występowaniem mutacji EGFR (płeć żeńska, niepalący, histologiczny gruczolakorak). Pacjenci z przerzutami do mózgu byli kwalifikowani jeśli byli leczeni najmniej przez 4 tygodnie od włączenia do badania i stabilni klinicznie nieleczeni steroidami na tydzień przed badaniem. Odpowiednia czynność narządów i przynajmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów RECIST.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego, które mogą mieć wpływ na wchłanianie po podaniu doustnym lub inne poważne stany chorobowe, które mogłyby wpłynąć na zbieranie danych podczas badania. Wcześniejsza jakakolwiek terapia inhibitorami EGFR lub radioterapia w okresie ostatnich 4 tygodni.</p> <p><b>Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami:</b> Nie stwierdzono różnic w demograficznych i klinicznych charakterystykach pacjentów pomiędzy grupami leczenia.</p>		
	<b>Charakterystyka populacji</b>		
		<b>Gefitinib</b>	<b>Erlotinib</b>
	<b>Liczebność (N)</b>	48	48
	<b>Płeć [M/K (%)]</b>	7/41(14.6/85.4)	7/41(14.6/85.4)
	<b>Wiek [mediana (zakres)]</b>	60 (37-83)	56 (32-81)
	<b>Palenie tytoniu [N (%)]</b>	<b>obecni lub byli palacze</b>	4 (8.3)
		<b>niepalący</b>	44 (91.7)
	<b>Stan sprawności wg ECOG [N (%)]</b>	<b>1</b>	41 (85.4)
		<b>2</b>	14 (14.6)
	<b>Stadium klinicznego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca [N (%)]</b>	<b>I</b>	0
		<b>II</b>	0
		<b>III B</b>	7 (14.6)
		<b>IV</b>	35 (72.9)
		<b>nawracający</b>	6 (12.5)
	<b>Histologia [N (%)]</b>	<b>gruczolakorak</b>	44 (91.7)
		<b>rak płaskonabłonkowy</b>	3 (6.3)
		<b>inny</b>	1 (2.1)
	<b>Wcześniejsze leczenie [N (%)]</b>	<b>Terapia neoadjuwantowa radiochemioterapia</b>	1 (2.1)
		<b>Terapia adjuwantowa radiochemioterapia</b>	2 (2.1)
		<b>Terapia adjuwantowa</b>	2 (4.2)
		3 (6.3)	3 (6.3)

		<b>Ostateczna radiochemioterapia</b>	2 (4.2)	13 (2.1)
		<b>Chemioterapia pochodnymi platyny</b>	45 (93.8)	48 (100)
<b>Interwencja</b>	<p><b>Interwencja:</b> Gefitynib (250 mg) podawany doustnie, raz na dobę w postaci tabletki.</p> <p><b>Kontrola:</b> Erlotinib (150 mg) podawany doustnie, raz na dobę w postaci tabletki.</p> <p>Leki podawane w cyklach przez 4 tygodnie. Leczenie prowadzono do czasu progresji choroby, dopóki nie wystąpiły nieakceptowane efekty toksyczne lub nie wycofano zgody na udział w badaniu.</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności skóry lub przewodu pokarmowego zmniejszano dawkę leku oraz w przypadku działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 CDC.</p>			
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b> wskaźnik odpowiedzi w każdym ramieniu badania w porównaniu do niezależnej historycznej grupy kontrolnej oraz wskaźniki odpowiedzi pomiędzy dwoma ramionami badania.</p> <p><b>Dodatkowe:</b> całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, choroba stabilna, przeżycie wolne od progresji, całkowite przeżycie, toksyczność, jakość życia (QOL) za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.</p>			
<b>Wiarygodność</b>	<p><b>Wiarygodność wewnętrzna:</b> Badanie przeprowadzono z randomizacją, zastosowano poprawną metodę alokacji pacjentów. Nie przeprowadzono zaślepienia. Wiarygodność wewnętrzną badania oceniono na umiarkowaną (3/5 pkt. w skali Jadad).</p> <p><b>Wiarygodność zewnętrzna:</b> Badanie przeprowadzono na małej próbie pacjentów (N=96), zdecydowanie większy odsetek pacjentów stanowiły kobiety, osoby niepalące. Istotnym ograniczeniem badania i możliwości odnoszenia wyników na praktykę kliniczną jest tylko i wyłącznie populacja azjatycka, która brała udział w badaniu. Czas obserwacji przedstawiony w badaniu uznano za niewystarczający do osiągnięcia o oceny mediany przeżycia ogólnego. Ogólnie wiarygodność zewnętrzną badania oceniono jako umiarkowaną.</p>			

Skuteczność				
		Gefitinib	Erlotinib	Wartość p
Liczebność grup (N)		48	48	bd
Liczba pacjentów poddanych analizie statusu mutacji genu EGFR [N (%)]		21 (44)	28 (58)	bd
Potwierdzona mutacja genu EGFR [N (%)]		9 (43)	8 (29)	bd
Liczba pacjentów bez mutacji genu EGFR [N (%)]		12 (57)	20 (71)	bd
Liczba pacjentów z nieznanym statusem genu EGFR [N (%)]		27 (56)	20 (42)	bd
Liczba zgonów (%)		1 (2.1)	1 (2.1)	bd
Liczba cykli leczenia [mediana(zakres)]		6 (0.5-24)	4 (0.5-20)	bd
Kontrola choroby w populacji ogólnej [N (%)]		35 (72.9)	32 (66.7)	bd
Odpowiedź ogólna [N (%)]	Populacja ogólna	23(47.9) [95% CI:33.8;62%]	19 (39.6) [95%CI:25.7;53.4%]	NS
	Populacja z potwierdzoną mutacją genu EGFR	6 (66.7)	5 (62.5)	bd
	Populacja bez potwierdzonego statusu mutacji genu EGFR	10 (37)	11 (55)	bd
Całkowita odpowiedź w populacji ogólnej [N (%)]		1 (2.1)	1 (2.1)	bd
Częściowa odpowiedź w populacji ogólnej [N (%)]		22 (45.8)	18 (37.5)	bd
Choroba stabilna w populacji ogólnej [N (%)]		12 (25)	13 (27.1)	bd
Progresja choroby w populacji ogólnej [N (%)]		12 (25)	15 (31.3)	bd
Przeżycie w populacji ogólnej [N (%)]		bd	bd	bd
Przeżycie bez progresji choroby [mediana]	Populacja ogólna	4.9 miesiące [95% CI: 1.3;8.5]	3.1 miesiące [95% CI:0.0-6.4]	p=0.194
	Populacja bez potwierdzonego statusu mutacji genu EGFR	4.3 miesiące	3.1 miesiące	bd
	Populacja z gruczolakorakiem	6.3 miesiące		bd

	Populacja z rakiem płaskonabłonkowym	0.9 miesiąca	bd
	Populacja z potwierdzoną mutacją genu EGFR	11.9 miesięcy	p=0.086
	Populacja bez mutacji genu EGFR	2.8 miesiące	p= 0.086
<b>Bezpieczeństwo</b>			
Wystąpienie działań niepożądanych ogółem [N (%)]		bd	bd
Wystąpienie działań niepożądanych (3/4 stopień) [N (%)]		2 (4.2)	6 (12.4)
Działania niepożądane [N (%)]	Wysypka	30	35
	Wysypka 1 stopnia	25 (52.1)	14 (29.2)
	Wysypka 2 stopnia	4 (8.3)	16 (33.3)
	Wysypka 3 stopnia	1 (2.1)	5 (10.4)
	Suchość skóry	8 (16.7)	10 (20.9)
	Suchość skóry 1 stopnia	8 (16.7)	9 (18.8)
	Suchość skóry 2 stopnia	0	1 (2.1)
	Suchość skóry 3 stopnia	bd	bd
	Zanokcica	5 (10.4)	4 (8.3)
	Zanokcica 1 stopnia	4 (8.3)	4 (8.3)
	Zanokcica 2 stopnia	1 (2.1)	0
	Zanokcica 3 stopnia	bd	bd
	Biegunka	16 (33.4)	17 (35.5)
	Biegunka 1 stopnia	8 (16.7)	14 (29.2)
	Biegunka 2 stopnia	8 (16.7)	3 (6.3)
	Biegunka 3 stopnia	bd	bd
	Zapalenie śluzówki	3 (6.3)	5 (10.4)

<b>Zapalenie śluzówki 1 stopnia</b>	1 (2.1)	4 (8.3)	bd
<b>Zapalenie śluzówki 2 stopnia</b>	2 (4.2)	1 (2.1)	bd
<b>Zapalenie śluzówki 3 stopnia</b>	bd	bd	bd
<b>Zmęczenie</b>	0	8 (16.7)	bd
<b>Zmęczenie 1 stopnia</b>	0	5 (10.4)	bd
<b>Zmęczenie 2 stopnia</b>	0	3 (3.1)	bd
<b>Zmęczenie 3 stopnia</b>	0	bd	bd
<b>Jadłowstręt</b>	7 (14.6)	5 (10.4)	bd
<b>Jadłowstręt 1 stopnia</b>	7 (14.6)	4 (8.3)	bd
<b>Jadłowstręt 2 stopnia</b>	0	1 (2.1)	bd
<b>Jadłowstręt 3 stopnia</b>	bd	bd	bd
<b>Nudności</b>	3 (6.3)	2 (4.2)	bd
<b>Nudności 1 stopnia</b>	3 (6.3)	2 (4.2)	bd
<b>Nudności 2 stopnia</b>	bd	bd	bd
<b>Nudności 3 stopnia</b>	bd	bd	bd
<b>Wymioty</b>	1 (2.1)	0	bd
<b>Wymioty 1 stopnia</b>	1 (2.1)	0	bd
<b>Wymioty 2 stopnia</b>	bd	bd	bd
<b>Wymioty 3 stopnia</b>	bd	bd	bd
<b>Łysienie</b>	3 (6.3)	1 (2.1)	bd
<b>Łysienie 1 stopnia</b>	3 (6.3)	1 (2.1)	bd
<b>Łysienie 2 stopnia</b>	bd	bd	bd
<b>Łysienie 3 stopnia</b>	bd	bd	bd
<b>Neuropatia obwodowa</b>	4 (8.4)	3 (6.3)	bd
<b>Neuropatia obwodowa 1 stopnia</b>	2 (4.2)	3 (6.3)	bd
<b>Neuropatia obwodowa 2 stopnia</b>	2 (4.2)	bd	bd

	<b>Neuropatia obwodowa 3 stopnia</b>	bd	bd	bd
	<b>Zakażenie</b>	1 (2.1)	1 (2.1)	bd
	<b>Zakażenie 1 stopnia</b>	bd	bd	bd
	<b>Zakażenie 2 stopnia</b>	bd	bd	bd
	<b>Zakażenie 3 stopnia</b>	1 (2.1)	1 (2.1)	bd
	<b>Zgon</b>	1 (2.1)	1 (2.1)	bd
<b>Ocena jakości życia</b>	<p>Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 v.3 z 30 stopniową skalą. Kwestionariusz zawiera 5 obszarów funkcjonowania (fizyczne, emocjonalne, poznawcze, społeczne, pełnienie ról), jedna skala do oceny ogólnego zdrowia i ogólnej jakości życia i kilka pytań dotyczących objawów, które powszechnie są zgłaszane przez osoby z nowotworem i dodatkowe pytania dotyczące wpływu choroby na finanse jednostki. Pacjenci wypełniali kwestionariusz przed podaniem pierwszej dawki leku, a następnie w pierwszym dniu po każdym 28-dniowym cyklu oraz na końcu badania. Maksymalny czas zbierania danych wyniósł 2 lata. Liczba pacjentów wypełniających kwestionariusz systematycznie w okresie badania malała, ale nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami w okresie badania. Trend czasowy każdej podskali, QoL QLQ-C30 i QLQ-L13 jest trendem liniowym. Wszystkie podskale QOL w obu ramionach badania mają podobne nachylenie, wyjątek stanowi neuropatia obwodowa.</p>			
<b>Uwagi</b>	<p>Analiza wskaźnika odpowiedzi w populacji pacjentów gruczolakorakiem w porównaniu do pacjentów z innymi typami nowotworu nie wykazała istotnej statystycznie różnicy (w grupie wszystkich pacjentów leczonych inhibitorami EGFR). Zarówno w ramieniu gefitinibu jak i erolitinibu wskaźnik odpowiedzi był wyższy u pacjentów u których wystąpiła wysypka (w każdym stopniu) w porównaniu do pacjentów u których nie wystąpiła [65 (55.4%) vs 31 (19.4%) <math>p &lt; 0.05</math>].</p> <p>Analiza wieloczynnikowa wykazała, że gruczolakorak oraz mutacja EGFR były istotnymi czynnikami związanymi z dłuższym przeżyciem bez progresji choroby. Analiza wyników populacji ogólnej wykazała, że mediana przeżycia bez progresji dla gruczolakoraka i aktywnego genu mutacji EGFR wynosiła 6.3 miesiące i 11.9 miesięcy odpowiednio w porównaniu do 0.9 miesiąca dla raka płaskonabłonkowego oraz 2.8 miesiące dla pacjentów z brakiem mutacji EGFR.</p> <p>Analiza wieloczynnikowa wykazała, że tylko gruczolakorak jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wydłużenie przeżycia bez progresji (HR = 3.32; 95% CI, 1.44–7.64; <math>p = 0.003</math>).</p> <p>Mediana przeżycia ogólnego dla obu ramion nie została osiągnięta w okresie obserwacji (mediana 16.3 miesiące [7.4-25.9]).</p>			

<b>Metodyka</b>	<p><b>Rodzaj badania:</b> <i>randomizowane, porównawcze, wielośrodkowe badanie III fazy</i></p> <p><b>Cel:</b> Porównanie skuteczności terapii pemetreksedem z terapią gefitinibem w II lub dalszej linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z cechami klinicznymi takimi jak rak gruczołowy, u nigdy niepalących.</p> <p>Badanie typu <i>superiority</i></p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 18 ośrodków, Korea</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> II A</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak, badanie typu <i>open label</i></p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana 15.9 miesięcy</p> <p><b>Opis metody alokacji pacjentów do grup:</b> Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1. Stratyfikacja pacjentów wg stanu sprawności wg ECOG (0-1 vs 2) oraz płci.</p> <p><b>Odsetek wykluczonych z badania:</b> W okresie analizy u 53 pacjentów leczonych gefitinibem i 63 pemetreksedem przerwano kontynuację leczenia z powodu progresji choroby (47 vs 56), działań niepożądanych (1 vs 3), wycofania zgody (2 vs 4) lub z innych powodów (3 vs 4).</p> <p><b>Analiza wyników: Skuteczność: ITT</b></p> <p><b>Bezpieczeństwo: ITT</b></p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> Aby osiągnąć zakładaną medianę przeżycia bez progresji choroby na poziomie 4 miesięcy w grupie gefitinibu i 6 miesięcy w grupie pemetreksedu oraz porównać grupy testem log-rank z 80% mocą statystyczną z poziomem istotności 0,05 wielkość grup oszacowano na 110 pacjentów. Zastosowano test log-rank w celu porównania przeżycia bez progresji i przeżycia ogólnego pomiędzy ramionami badania. Test Kaplana-Meiera zostały wykorzystany do oceny mediany czasu parametrów określonych zdarzeń. Obiektywna odpowiedź była analizowana za pomocą testu Chi kwadrat. Skala jakości życia była analizowana metodą kowariancji.</p> <p><b>Sponsor:</b> Samsung Medical Center</p>
<b>Populacja</b>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek <math>\geq 18</math> lat, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak płuca wykazujący progresję po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny w chorobie zaawansowanej, chorzy nigdy niepalący (łącznie mniej niż 100 papierosów wypalonych w życiu), stan sprawności wg ECOG 0-2, mierzalna lub oceniona choroba, odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek i wątroby.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> objawowe przerzuty do mózgu, wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR TK lub leczenie pemetreksedem.</p> <p><b>Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami:</b> Nie stwierdzono różnic w demograficznych i klinicznych charakterystykach pacjentów pomiędzy obydwoma grupami leczenia.</p>

		gefitinib	pemetreksed
<b>Liczebność (N)</b>		68	67
<b>Płeć [M/K (%)]</b>		10/58 (14.7/85.3)	10/57 (14.9/85.1)
<b>Wiek [mediana (zakres)]</b>		58 (40-77)	64 (30-78)
<b>Palenie tytoniu [N (%)]</b>	<b>obecni lub byli palacze</b>	0	0
	<b>niepalący</b>	68 (100)	67 (100)
<b>Stan sprawności wg ECOG [N (%)]</b>	<b>0-1</b>	62 (91.2)	61 (91)
	<b>2</b>	6 (8.8)	6 (9)
<b>Stadium klinicznego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca [N (%)]</b>	<b>I</b>	0	0
	<b>II</b>	0	0
	<b>III B</b>	6 (8.8)	6 (9)
	<b>IV</b>	62 (91.2)	61 (91)
<b>Histologia [N (%)]</b>	<b>gruczolakorak</b>	68 (100)	67 (100)
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	0	0
	<b>inny</b>	0	0
<b>Mutacja EGFR [N (%)]</b>	<b>aktywna mutacja</b>	16 (23.5)	17 (25.4)
	<b>inna mutacja</b>	3 (4.4)	4 (6)
	<b>typ dziki (brak mutacji)</b>	15 (22.1)	16 (23.9)
	<b>nieznany status mutacji</b>	34 (50)	30 (44.8)
<b>Wcześniejsze leczenie [N (%)]</b>	<b>Chemioterapia adjuwantowa</b>	3 (4.4)	3 (4.5)

Charakterystyka populacji



Interwencja	<p><b>Interwencja:</b> gefitinib (Iressa) 250 mg/ dobę/ codziennie, 1 cykl przez 21 dni</p> <p><b>Kontrola:</b> pemetreksed (Alimta) 500mg/m<sup>2</sup>, 10-minutowy wlew dożylny, raz dziennie w 21-dniowym cyklu. Pacjenci otrzymywali dodatkowo doustnie kwas foliowy 1mg/dobę, witaminę B12 1000 lg w iniekcji co 9 tygodni, począwszy na tydzień przed podaniem pierwszej dawki leku oraz przez 3 tygodnie po ostatniej dawce leku. Pacjentom również przepisywano profilaktycznie przeciw wysypce deksametazon (4 mg doustnie, dwa razy dziennie, dzień przed i dzień po pemetreksedzie).</p> <p>Cykle leczenia były powtarzane, aż do wystąpienia progresji choroby, dopóki nie wystąpiły nieakceptowane efekty toksyczne, nie wycofano zgody na udział w badaniu lub nie podjęto decyzji o zakończeniu badania.</p>
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b> przeżycie bez progresji choroby</p> <p><b>Dodatkowe:</b> przeżycie całkowite, obiektywna odpowiedź, toksyczność, jakość życia</p>
Wiarygodność	<p><b>Wiarygodność wewnętrzna:</b> Badanie przeprowadzono z randomizacją, zastosowano poprawną metodę alokacji pacjentów do grup oraz podano odsetek wykluczonych z badania. Nie przeprowadzono zaślepienia. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa była analizą ITT. Wiarygodność wewnętrzną badania oceniono na umiarkowaną (3/5 pkt. w skali Jadad).</p> <p><b>Wiarygodność zewnętrzna:</b> Włączanie pacjentów do badania opierało się na sprecyzowanych kryteriach, osiągając w dużej mierze podobieństwo porównywanych grup. Badanie przeprowadzono na umiarkowanie dużej próbie pacjentów (N=135). Badanie dotyczyło populacji azjatyckiej, niepalących tylko z typem gruczolakoraka dlatego też odniesienie wyników dla pacjentów pochodzenia białego i z innymi typami klinicznymi nie drobnokomórkowego raka płuc jest znacznie ograniczone. Mimo to wiarygodność badania oceniono na wysoką.</p>
Uwagi	<p>Dodatkowo analizowano punkty końcowe w subgroupach ze względu na status mutacji EGFR.</p>

Sun 2012

Skuteczność				
	Gefitinib	pemetreksed	Wartość p	
Liczebność grup (N)	68	67	bd	
Potwierdzona mutacja genu EGFR [N (%)]	16 (23.5)	17 (25.4)	p=0.93	
Progresja choroby lub zgonu [N (%)]	52 (76.5)	62 (92.5)	bd	
Liczba cykli leczenia [mediana(zakres)]	bd	bd	bd	
Kontrola choroby populacja ogólna [N (%)]	bd	bd	bd	
Odpowiedź obiektywna [N (%)]	populacja ogólna/ Odpowiedź obiektywna oceniona niezależnie	40 (58.8)	15(22.4)	p< 0.001
	Populacja z potwierdzoną mutacją EGFR Odpowiedź obiektywna oceniona niezależnie	31 (45.6)	19 (28.4)	p=0.038
	Populacja bez mutacji EGFR* Odpowiedź obiektywna oceniona niezależnie	14 (87.5)	bd	-
		11 (68.8)		
		7 (38.9)	bd	-
	5 (27.8)			
Całkowita odpowiedź populacja ogólna [N (%)]	bd	bd	bd	
Częściowa odpowiedź populacja ogólna [N (%)]	bd	bd	bd	
Choroba stabilna populacja ogólna [N (%)]	bd	bd	bd	
Progresja choroby populacja ogólna [N (%)]	47	56	bd	
Przeżycie całkowite, populacja ogólna [N (%)]	22.2 miesiące	18.9 miesiące	p=0.37	
Przeżycie bez progresji choroby[mediana]	9 miesiące	3 miesiące	p=0.0006 p=0.0013**	
Przeżycie wolne od progresji w grupie z potwierdzoną mutacją EGFR [mediana]	15.7 miesiące	2.9 miesiące	p=0.005	
Przeżycie wolne od progresji w grupie bez mutacji EGFR [mediana]	5.9 miesiące	2.7 miesiące	p=0.099	

Przeżycie wolne od progresji w grupie bez potwierdzonego statusu mutacji EGFR [mediana]		7.8 miesięcy	4.4 miesiące	p=0.21
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Działania niepożądane [N (%)]	Neutropenia	0	1 (1.5)	bd
	Neutropenia 3/4 stopień	0	1 (1.5)	bd
	Małopłytkowość	0	1 (1.5)	bd
	Małopłytkowość 3/4 stopień	0	0	bd
	Wysypka	31 (45.6)	3 (4.5)	bd
	Wysypka 3/4 stopień	1 (1.5)	0	bd
	Świąd	21 (30.9)	6 (9)	bd
	Świąd 3/4 stopień	0	0	bd
	Kaszel	25 (36.8)	24 (35.8)	bd
	Kaszel 3/4 stopień	0	0	bd
	Duszność	13 (19.1)	18 (26.9)	bd
	Duszność 3/4 stopień	0	0	bd
	Bóle w klatce piersiowej	12 (17.6)	20 (29.9)	bd
	Bóle w klatce piersiowej 3/4 stopień	0	1 (1.5)	bd
	Śródmiąższowe zapalenie płuc	1 (1.5)	0	bd
	Śródmiąższowe zapalenie płuc 3/4 stopień	1 (1.5)	0	bd
	Neuropatia	11 (16.2)	7 (10.4)	bd
	Neuropatia 3/4 stopień	0	0	bd
	Zakażenie	11 (16.2)	4 (6)	bd
	Zakażenie 3/4 stopień	1 (1.5)	2 (3)	bd
	Zmęczenie	15 (22.1)	14 (20.9)	bd
	Zmęczenie 3/4 stopień	0	0	bd
	Jadłowstręt	22 (32.4)	20 (29.9)	bd
	Jadłowstręt 3/4 stopień	1 (1.5)	0	bd

	<b>Nudności</b>	11 (16.2)	11 (16.4)	bd
	<b>Nudności 3/4 stopień</b>	0	0	bd
	<b>Biegunka</b>	18 (26.5)	3 (4.5)	bd
	<b>Biegunka 3/4 stopień</b>	0	0	bd
	<b>Zaparcia</b>	5 (7.4)	10 (14.9)	bd
	<b>Zaparcia 3/4 stopień</b>	0	0	bd
	<b>Zawroty głowy</b>	5 (7.4)	8(11.9)	bd
	<b>Zawroty głowy 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Ocena jakości życia</b>	U 132 pacjentów (97.8%) oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza zarówno na początku badania jak i po 6 tygodniach obserwacji. 118 poddano analizie, 59 z ramienia gefitinibu i 59 z pemetreksedu. Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupami w ocenie parametrów zdrowie ogólne i funkcjonowanie. Spośród parametrów ze skali „objawy” częstsze duszności (p=0.004) i nasilona biegunka (p=0.008) istotnie częściej obserwowane w grupie gefitinibu w porównaniu z grupą otrzymującą pemetreksed. Żadnych innych różnic nie zaobserwowano w jakości życia pomiędzy badanymi grupami.			
<b>Uwagi</b>	<p>* Dzikie oraz rzadkie typy mutacji EGFR były uznane w badaniu jako mutacja negatywna.</p> <p>** test dwustronny</p> <p>Po uwzględnieniu innych klinicznych czynników, takich jak wiek, płeć status sprawności ECOG, gefitynib również wykazał wyższość w porównaniu do pemetreksedu w odniesieniu do punktu końcowego przeżycie bez progresji [HR0.53(95% CI, 0.36-0.80)]. W subpopulacji z mutacją genu EGFR w porównaniu do populacji bez mutacji genu EGFR wskaźniki odpowiedzi obiektywnej wynosiły odpowiednio 87.5% vs 39.9% (p=0.004). Wg oceny niezależnej odpowiednio 68.8% vs 27.8% (p=0.017)</p>			

**Rodzaj badania:** *np. randomizowane, porównawcze, wieloośrodkowe badanie III fazy*

**Cel:** Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa gefitinibu z docetaksem w drugiej linii leczenia u koreańskich pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię pochodnymi platyny.

Badanie typu *superiority*

**Liczba ośrodków:** 6 ośrodków, Korea

**Skala Jadad:** 3

**Klasyfikacja AOTM:** II A

**Zaślepienie:** brak, badanie typu *open label*

**Okres obserwacji:** 42 miesiące (okres od rozpoczęcia randomizacji do ostatniego odcięcia danych wrzesień 2005-kwiecień 2009)

**Opis metody alokacji pacjentów do grup:** Czynniki stratyfikacyjnymi były histologia (gruczolakorak vs inne), płeć (kobieta vs mężczyzna), stan sprawności (0 lub 1 vs 2), najlepsza odpowiedź we wcześniejszej terapii (oporny vs osiągnął), status palenia tytoniu (kiedykolwiek vs nigdy), ośrodek badawczy.

**Odsetek wykluczonych z badania:** 62 pacjentów leczonych gefitinibem i 51 pacjentów leczonych docetaksem w określonych momentach przestało kontynuować leczenie. W ramieniu gefitinibu z powodu działań niepożądanych (6), śmierci (1), obiektywnej progresji choroby (52), klinicznej progresji choroby (3). W ramieniu docetakselu z powodu działań niepożądanych (7), śmierci (2), obiektywnej progresji choroby (37), klinicznej progresji choroby (5)

**Analiza wyników: Skuteczność: ITT**

**Bezpieczeństwo: mITT**

**Analiza statystyczna:** Wielkość grupy oszacowano na 150 pacjentów (120 zdarzeń w grupie pacjentów) by określić wyższość gefitinibu nad docetaksem dla przeżycia bez progresji choroby za pomocą testu jednostronnego z mocą statystyczną 80% i poziomem istotności 5% (przedział ufności 90%) jeśli hazard względny wynosił 0.63. Do analizy przeżycia bez progresji i przeżycia ogólnego zastosowano test Cox'a (test dwustronny) w celu porównania dwóch grup (poziom istotności 5%, przedział ufności 95%). Dodatkowo wykorzystano test Cox'a do analizy uwzględniając takie czynniki jak: płeć, palenie tytoniu, stadium nowotworu oraz stan sprawności. Test Chi kwadrat zastosowano do analizy wskaźnika obiektywnej odpowiedzi, jakości życia i symptomów w celu analizy porównawczej grupami. (poziom istotności 5%, przedział ufności 95%).

**Sponsor:** AstraZeneca

<b>Populacja</b>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek <math>\geq</math> 18 lat, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca stadium IIIB lub IV, pacjenci otrzymujący uprzednio jedynie chemioterapię pochodnymi platyny i którzy kwalifikowali się do dalszej chemioterapii, mający progresję lub wznowę po uprzedniej chemioterapii, stan sprawności wg WHO 0-2, mierzalna zmiana wg kryteriów RECIST, odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek i wątroby.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR TK lub leczenie docetakselem, kliniczne objawy aktywnej śródmiąższowej choroby płuc, nowo rozpoznane przerzuty do OUN, nieustabilizowana chroniczna toksyczność stopnia 2 wg kryteriów National Cancer Institute Common Terminology z powodu uprzedniego leczenia przeciwnowotworowego.</p> <p><b>Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami:</b> Nie stwierdzono różnic w demograficznych i klinicznych charakterystykach pacjentów pomiędzy grupami.</p>																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Gefitinib</b></th> <th><b>Docetaksel</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Liczebność (N)</b></td> <td>82</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td><b>Płeć [M/K (%)]</b></td> <td>55/27 (67.2/32.9)</td> <td>45/34 (57/43)</td> </tr> <tr> <td><b>Wiek [mediana (zakres)]</b></td> <td>57 (21-74)</td> <td>58 (20-73)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Palenie tytoniu [N (%)]</b></td> <td><b>Obecni/ byli palacze</b></td> <td>1/51 (1.2/62.2)</td> <td>0/43 (0/54.4)</td> </tr> <tr> <td><b>Nigdy niepalący</b></td> <td>30 (36.6)</td> <td>36 (45.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><b>Stan sprawności wg WHO [N (%)]</b></td> <td><b>0</b></td> <td>2 (2.4)</td> <td>3 (3.8)</td> </tr> <tr> <td><b>1</b></td> <td>74 (90.2)</td> <td>71 (89.9)</td> </tr> <tr> <td><b>2</b></td> <td>6 (7.3)</td> <td>5 (6.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Stadium klinicznego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca [N (%)]</b></td> <td><b>Lokalnie zaawansowany</b></td> <td>11 (13.4)</td> <td>14 (17.7)</td> </tr> <tr> <td><b>przerzuty</b></td> <td>71 (86.6)</td> <td>65 (82.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="6"><b>Histologia [N (%)]</b></td> <td><b>gruczolakorak</b></td> <td>54 (65.9)</td> <td>55 (69.6)</td> </tr> <tr> <td><b>rak płaskonabłonkowy</b></td> <td>17 (20.7)</td> <td>11 (13.9)</td> </tr> <tr> <td><b>niezróżnicowany</b></td> <td>7 (8.5)</td> <td>9 (11.4)</td> </tr> <tr> <td><b>Oskrzelikowo-pęcherzykowy</b></td> <td>1 (1.2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Mieszany gruczolakorak z rakiem płaskonabłonkowym</b></td> <td>1 (1.2)</td> <td>1 (1.3)</td> </tr> <tr> <td><b>inny</b></td> <td>2 (2.3)</td> <td>3 (3.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Najlepsza odpowiedź na wcześniejsze leczenie [N (%)]</b></td> <td><b>Odpowiedź całkowita</b></td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Odpowiedź częściowa</b></td> <td>28 (34.1)</td> <td>30 (28)</td> </tr> </tbody> </table>				<b>Gefitinib</b>	<b>Docetaksel</b>	<b>Liczebność (N)</b>	82	79	<b>Płeć [M/K (%)]</b>	55/27 (67.2/32.9)	45/34 (57/43)	<b>Wiek [mediana (zakres)]</b>	57 (21-74)	58 (20-73)	<b>Palenie tytoniu [N (%)]</b>	<b>Obecni/ byli palacze</b>	1/51 (1.2/62.2)	0/43 (0/54.4)	<b>Nigdy niepalący</b>	30 (36.6)	36 (45.6)	<b>Stan sprawności wg WHO [N (%)]</b>	<b>0</b>	2 (2.4)	3 (3.8)	<b>1</b>	74 (90.2)	71 (89.9)	<b>2</b>	6 (7.3)	5 (6.3)	<b>Stadium klinicznego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca [N (%)]</b>	<b>Lokalnie zaawansowany</b>	11 (13.4)	14 (17.7)	<b>przerzuty</b>	71 (86.6)	65 (82.3)	<b>Histologia [N (%)]</b>	<b>gruczolakorak</b>	54 (65.9)	55 (69.6)	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	17 (20.7)	11 (13.9)	<b>niezróżnicowany</b>	7 (8.5)	9 (11.4)	<b>Oskrzelikowo-pęcherzykowy</b>	1 (1.2)	0	<b>Mieszany gruczolakorak z rakiem płaskonabłonkowym</b>	1 (1.2)	1 (1.3)	<b>inny</b>	2 (2.3)	3 (3.8)	<b>Najlepsza odpowiedź na wcześniejsze leczenie [N (%)]</b>	<b>Odpowiedź całkowita</b>	0	0	<b>Odpowiedź częściowa</b>	28 (34.1)
	<b>Gefitinib</b>	<b>Docetaksel</b>																																																														
<b>Liczebność (N)</b>	82	79																																																														
<b>Płeć [M/K (%)]</b>	55/27 (67.2/32.9)	45/34 (57/43)																																																														
<b>Wiek [mediana (zakres)]</b>	57 (21-74)	58 (20-73)																																																														
<b>Palenie tytoniu [N (%)]</b>	<b>Obecni/ byli palacze</b>	1/51 (1.2/62.2)	0/43 (0/54.4)																																																													
	<b>Nigdy niepalący</b>	30 (36.6)	36 (45.6)																																																													
<b>Stan sprawności wg WHO [N (%)]</b>	<b>0</b>	2 (2.4)	3 (3.8)																																																													
	<b>1</b>	74 (90.2)	71 (89.9)																																																													
	<b>2</b>	6 (7.3)	5 (6.3)																																																													
<b>Stadium klinicznego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca [N (%)]</b>	<b>Lokalnie zaawansowany</b>	11 (13.4)	14 (17.7)																																																													
	<b>przerzuty</b>	71 (86.6)	65 (82.3)																																																													
<b>Histologia [N (%)]</b>	<b>gruczolakorak</b>	54 (65.9)	55 (69.6)																																																													
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	17 (20.7)	11 (13.9)																																																													
	<b>niezróżnicowany</b>	7 (8.5)	9 (11.4)																																																													
	<b>Oskrzelikowo-pęcherzykowy</b>	1 (1.2)	0																																																													
	<b>Mieszany gruczolakorak z rakiem płaskonabłonkowym</b>	1 (1.2)	1 (1.3)																																																													
	<b>inny</b>	2 (2.3)	3 (3.8)																																																													
<b>Najlepsza odpowiedź na wcześniejsze leczenie [N (%)]</b>	<b>Odpowiedź całkowita</b>	0	0																																																													
	<b>Odpowiedź częściowa</b>	28 (34.1)	30 (28)																																																													
<b>Charakterystyka populacji</b>																																																																

		<b>Choroba stabilna</b>	33 (40.2)	29 (36.7)
		<b>Progresja choroby</b>	20 (24.4)	19 (24.1)
		<b>Nieznana</b>	0	1 (1.3)
		<b>Nieoceniona</b>	1 (1.2)	0
	<b>Wcześniejsze leczenie [N (%)]</b>	<b>chemioterapia pochodnymi platyny</b>	82	79
<b>Interwencja</b>	<p><b>Interwencja:</b> gefitinib (Iressa) 250 mg/ dobę/ codziennie doustnie</p> <p><b>Kontrola:</b> docetaksel 75mg/m<sup>2</sup>, 1-godzinny wlew dożylny, codziennie w cyklach 3 tygodniowych</p> <p>Pacjenci otrzymywali leczenie gefitinibem lub docetakselem, aż do wystąpienia progresji choroby, dopóki nie wystąpiły nieakceptowane efekty toksyczne, nie wycofano zgody na udział w badaniu oraz w przypadku docetakselu do osiągnięcia maksymalnie 6 cykli leczenia.</p> <p>U pacjentów otrzymujących 250 mg/dobę gefitinibu dopuszczalne były przerwy pomiędzy dawkami w celu odpowiedniego zarządzania toksycznością, natomiast u pacjentów otrzymujących docetaksel dawka mogła być zredukowana do 60 mg/ m<sup>2</sup> ze standardową premedykacją do czasu zaprzestania leczenia.</p>			
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b> przeżycie bez progresji choroby</p> <p><b>Dodatkowe:</b> odpowiedź guza wg RECIST, przeżycie całkowite, jakość życia oceniana skalą FACT-L, TOI i LCS</p>			
<b>Wiarygodność</b>	<p><b>Wiarygodność wewnętrzna:</b> Zgodnie z oceną wiarygodności w skali Jadad, omawiane badanie uzyskało 3/5 punktów. W badaniu nie zastosowano zaślepienia. Dokonano losowego przydziału do grup zapewniając równowagę czynników zakłócających, opisano przyczyny i wielkość utraty pacjentów z okresu obserwacji.</p> <p><b>Wiarygodność zewnętrzna:</b> Badanie przeprowadzono na umiarkowanie dużej próbie pacjentów (N=161). Badanie dotyczyło populacji azjatyckiej, uwzględniono liczne typy niedrobnokomórkowego raka płuc. Czas obserwacji wydaje się wystarczająco długi, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo interwencji. Wiarygodność badania oceniono na umiarkowaną.</p>			

Lee 2010

Skuteczność				
	Gefitinib	Docetaksel	Wartość p	
Liczebność grup (N)	82	79	bd	
Liczba zgonów I odcięcie danych 2.01.2007 [N (%)]	27 (32.9)	28 (35.4)	bd	
Liczba zgonów II odcięcie danych 27.02.2009 [N (%)]	67 (81.7)	59 (74.7)	p= 0.4370	
Liczba cykli leczenia [mediana(zakres)]	bd	bd	bd	
Kontrola choroby [N (%)]	bd	bd	bd	
Odpowiedź obiektywna[N (%)]	23 (28.1)	6 (7.6)	p=0.0007	
Całkowita odpowiedź [N (%)]	bd	bd	bd	
Częściowa odpowiedź [N (%)]	bd	bd	bd	
Choroba stabilna [N (%)]	bd	bd	bd	
Progresja choroby [N (%)]	61 (74.3)	59 (74.7)	bd	
Przeżycie ogólne [mediana]	14.1 miesiące	12.2 miesiące	p=0.4370	
Przeżycie bez progresjichoroby[mediana]	3.3 miesiące	3.4 miesiące	p=0.0441	
6-miesięczne przeżycie bez progresji [N (%)]	26 (32)	10 (13)	bd	
Odpowiedź guza [N (%)]	bd	bd	bd	
Potwierdzona mutacja genu EGFR [N (%)]	bd	bd	bd	
Poprawa jakości życia FACT-L [N (%)]	19 (27.9)	18 (27.3)	p=0.931	
Poprawa jakości życia TOI [N (%)]	18 (26.5)	9 (13.6)	p=0.0641	
Poprawa objawów choroby LCS [N (%)]	27 (39.7)	25 (37.9)	P=0.8282	
Bezpieczeństwo				
Działania niepożądane [N (%)]	Poważne działania niepożądane	13 (16)	19 (25)	bd
	Biegunka	21 (25.9)	12 (15.8)	bd
	Biegunka 3/4 stopień	1 (1.2)	0	bd
	Nudności	13 (16)	14 (18.4)	bd
	Nudności 3/4 stopień	0	0	bd



<b>Zaparcia</b>	9 (11.1)	9 (11.8)	bd
<b>Zaparcia 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Wymioty</b>	4 (4.9)	8 (10.5)	bd
<b>Wymioty 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Ustne objawy</b>	3 (3.7)	9 (11.8)	bd
<b>Ustne objawy 3/4 stopień</b>	0	1 (1.3)	bd
<b>Dyspepsja</b>	10 (12.3)	5 (6.6)	bd
<b>Dyspepsja 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Oślabienie</b>	20 (24.7)	28 (36.8)	bd
<b>Oślabienie 3/4 stopień</b>	1 (1.2)	0	bd
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	7 (8.6)	12 (15.8)	bd
<b>Ból w klatce piersiowej 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Ból</b>	8 (9.9)	5 (6.6)	bd
<b>Ból 3/4 stopień</b>	2 (2.5)	0	bd
<b>Anoreksja</b>	29 (35.8)	36 (47.4)	bd
<b>Anoreksja 3/4 stopień</b>	0	2 (2.6)	bd
<b>Bóle mięśni</b>	4 (4.9)	29 (38.2)	bd
<b>Bóle mięśni 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Bóle stawów</b>	3 (3.7)	9 (11.8)	bd
<b>Bóle stawów 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Neurotoksyczność</b>	17 (21)	21 (27.6)	bd
<b>Neurotoksyczność 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Zawroty głowy</b>	9 (11.1)	7 (9.2)	bd
<b>Zawroty głowy 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Bezsenność</b>	13 (16)	18 (23.7)	bd
<b>Bezsenność 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Kaszel</b>	25 (30.9)	25 (32.9)	bd
<b>Kaszel 3/4 stopień</b>	0	0	bd

	<b>Duszność</b>	20 (24.7)	21 (27.6)	bd
	<b>Duszność 3/4 stopień</b>	3 (3.7)	3 (3.9)	bd
	<b>Produktywny kaszel</b>	21 (25.9)	18 (23.7)	bd
	<b>Produktywny kaszel 3/4 stopień</b>	0	0	bd
	<b>Krwioplucie</b>	9 (11.1)	4 (5.3)	bd
	<b>Krwioplucie 3/4 stopień</b>	0	0	bd
	<b>Wysypka</b>	61 (75.3)	6 (7.9)	bd
	<b>Wysypka 3/4 stopień</b>	3 (3.7)	0	bd
	<b>Świąd</b>	40 (49.4)	5 (6.6)	bd
	<b>Świąd 3/4 stopień</b>	2 (2.5)	1 (1.3)	bd
	<b>Łysienie</b>	4 (4.9)	33 (43.4)	bd
	<b>Łysienie 3/4 stopień</b>	0	0	bd
	<b>Suchość skóry</b>	12 (14.8)	0	bd
	<b>Suchość skóry 3/4 stopień</b>	0	0	bd
	<b>Kondycja paznokci i łożyska paznokci</b>	2 (2.5)	9 (11.8)	bd
	<b>Kondycja paznokci i łożyska paznokci 3/4 stopień</b>	0	0	bd
<b>Ocena jakości życia</b>	<p>Zmiany w jakości życia oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-L wypełnianego co 3 tygodnie. Klinicznie istotna poprawa predefiniowana była jako 6-punktowa poprawa w skali całkowitej FACT-L (Functional Assessment of Cancer of Cancer Therapy-Lung) i TOI (Trial Outcome Index) oraz 2-punktowa poprawa w subskali LCS (Lung Cancer Subscale) utrzymywana przez co najmniej 3 tygodnie. Podobny odsetek pacjentów w obu grupach doświadczył poprawy jakości życia (FACT-L 27.9% gefitinib vs 27.3% docetaksel p=0.9310, Podskala LCS 39.7% gefitinib vs 37.9% docetaksel p=0.8282). Liczbowo ale nie statystycznie u większego odsetka pacjentów z grupy leczonej gefitinibem w porównaniu z docetaksem nastąpiła poprawa mierzona wskaźnikiem TOI.</p>			
<b>Uwagi</b>	<p>Po czasie analizy przeżycia całkowitego (27 luty 2009) 1% pacjentów kontynuowało leczenie zgodnie z badaniem randomizowanym w ramieniu gefitinibu, podczas gdy 24.7% nie otrzymywało żadnej systemowej chemioterapii oprócz dotychczasowego leczenia inhibitorami EGFR TK (2.5% gefitinib lub docetaksel, 22.2% bez leczenia), 29.6% pacjentów otrzymywało docetaksel, 44% otrzymywało inną chemioterapię. Natomiast w grupie leczonej docetaksem podczas badania, 26.3% nie otrzymywało po badaniu żadnej systemowej terapii oprócz docetakselu (1.3% docetaksel, 25% bez leczenia), 67.1% otrzymywało inhibitory EGFR TK oraz 6.6% inną chemioterapię.</p>			

Charakterystyka badania *Douillard 2010* pochodzi z badania *Kim 2008* włączone w pierwotnym raporcie do którego publikacja *Douillard 2010* się odnosi.

<b>Douillard 2010</b>	
<b>Metodyka</b>	<p><b>Rodzaj badania:</b> <i>np. randomizowane, porównawcze, wielośrodkowe badanie III fazy</i></p> <p><b>Cel:</b> Porównanie odpowiedzi na leczenie gefitinibem i docetaksemem w II lub dalszej linii leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Porównanie zależności pomiędzy ekspresją białka EGFR, a także obecnością mutacji w genach EGFR i KRAS a skutecznością gefitynybu oraz docetakselu u chorych, z dostępnego materiału z biopsji tkanki nowotworowej w badaniu INTEREST.</p> <p>W subpopulacji z dużą liczbą kopii genu EGFR starano się wykazać wyższość gefitynybu (<i>superiority</i>). Natomiast w populacji ogólnej - nie mniejszą skuteczność gefitynybu w porównaniu do docetaxelu (<i>non inferiority</i>).</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 149; USA, Kanada, Chiny, Francja, Wielka Brytania, Dania, Niemcy</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3***</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak, badanie typu <i>open label</i></p> <p><b>Okres obserwacji (dotyczy danych dla przeżycia[mediana]):*</b> 7.6 miesiąca</p> <p><b>Opis metody alokacji pacjentów do grup:</b> Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (stan sprawności, histologia nowotworu, wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie, liczba wcześniejszych terapii, wcześniejsza chemioterapia z paklitakselem, status palenia oraz pochodzenie).</p> <p><b>Odsetek wykluczonych z badania :</b> nie wykluczono żadnego pacjenta</p> <p><b>Analiza wyników: Skuteczność: ITT</b></p> <p style="padding-left: 40px;"><b>Bezpieczeństwo:</b> nie oceniano w publikacji</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> Przy ocenie biomarkerów nowotwór został sklasyfikowany jako dodatni, ujemny lub nieznany i dla każdej z tych grup oszacowano HR, 95% CI i wartości p w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) [do tego celu użyty został nieskorygowany model proporcjonalnych hazardów Coxa w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) dla OS i za pomocą skorygowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa dla PFS w populacji w której możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie. Ilorazy szans, 95% CI i wartości p zostały ocenione w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi obiektywnej (ORR) (przy użyciu skorygowanego modelu regresji logistycznej w populacji w której oceniono odpowiedź na leczenie). Dla każdego biomarkera wpływającego na OS został oceniony stan biomarkera dla grup z losowo przydzielonym schematem leczenia, oceny tej dokonano u pacjentów z dostępnymi próbkami za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Zastosowano 10% poziom istotności do wskazania możliwych czynników predykcyjnych wyników w leczeniu gefitinibem w porównaniu do leczenia docetaksemem.</p> <p>Analizę biomarkerów przeprowadzono wykorzystując archiwalne bloki parafinowe uzyskane do oceny patologicznej w badaniu INTEREST (nr w clinicaltrials.gov: NCT00076388). Wyniki analiz wszystkich biomarkerów zaślepiono w stosunku do wyników klinicznych i przydzielonego losowo rodzaju leczenia przed wykonaniem jakichkolwiek analiz statystycznych.</p> <p><b>ASponsor:</b> AstraZeneca, Sanofi-Aventis</p>

<b>Populacja**</b>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek powyżej 18 lat; ze zmianami chorobowymi mierzalnymi zgodnie z kryteriami RECIST wcześniej nie napromieniowanymi lub ze zmianami niemierzalnymi, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP niezakwalifikowany do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, NDRP wykazujący nawroty lub progresję po chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, stopień sprawności WHO 0-2, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) &gt;1.5 x 10<sup>9</sup>/litr (L) i liczbą płytek &gt;100 x 10<sup>9</sup>/L, oczekiwana długość życia przynajmniej 8 tygodni</p>			
	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Wcześniejsza terapia gefitinibem, wcześniejsze leczenie docetaksem NDRP, mniej niż 14 dni od zakończenia radioterapii, mniej niż 21 dni od zakończenia leczenia chemioterapią, immunoterapią lub systemowym leczeniem przeciwnowotworowym, dowody klinicznie aktywnej choroby śródmiąższowej płuc, inne współistniejące nowotwory lub nowotwory zdiagnozowane w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego i raka szyjki macicy in situ, nowo zdiagnozowane przerzuty do OUN, które jeszcze nie zostały poddane działaniu chirurgii i / lub promieniowaniu, pacjenci z wcześniej rozpoznanymi i leczonymi przerzutami do OUN lub z uciskiem rdzenia kręgowego mogą być uznane, jeśli mają klinicznie SD (terapia bez użycia sterydów lub dawki przyjmowanych sterydów są zawężone) przez co najmniej 28 dni, pacjenci z wcześniej istniejącą neuropatią obwodową ≥klasy 2 (kryteria NCI CTC)</p>			
	<p><b>Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami:</b> Nie stwierdzono różnic w demograficznych i klinicznych charakterystykach pacjentów pomiędzy obydwoma grupami leczenia.</p>			
<b>Charakterystyka populacji*</b>		<b>Gefitinib</b>	<b>Docetaxel</b>	
	<b>Liczebność (N)</b>	733	733	
	<b>Płeć [M/K (%)]</b>	466/267 (63.6/36.4)	488/245 (66.6/33.4)	
	<b>Wiek [średnia (SD)]</b>	61 (27-84)	60 (20-84)	
	<b>Rasa [N (%)]</b>	<b>biała</b>	550 (75)	540 (73.7)
		<b>azjaci</b>	154 (21)	169 (23.1)
		<b>czarna</b>	10 (1.4)	12 (1.6)
		<b>inny</b>	19 (2.6)	12 (1.6)
	<b>Palenie tytoniu [N (%)]</b>	<b>obecni lub byli palacze</b>	585 (79.8)	583 (79.6)
		<b>niepalący</b>	148 (20.2)	150 (20.5)
	<b>Stan sprawności wg WHO [N (%)]</b>	<b>0</b>	218 (29.7)	181 (24.7)
		<b>1</b>	428 (58.4)	463 (63.2)
		<b>2</b>	86 (11.7)	84 (11.5)
		<b>3</b>	0	0
		<b>Nieokreślona</b>	1 (0.1)	5 (0.7)
	<b>Stadium klinicznego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca [N (%)]</b>	<b>0/I</b>	44 (6.0)	44 (6.0)
		<b>IIA/IIB</b>	27 (3.7)	27 (3.7)
		<b>III A</b>	89 (12.1)	68 (9.3)
		<b>III B</b>	183 (25)	211 (28.8)
		<b>IV</b>	388 (52.9)	383 (52.3)
<b>nieokreślone</b>		2 (0.3)	0	
<b>Histologia [N (%)]</b>	<b>gruczolakorak</b>	395 (53.9)	402 (54.8)	
	<b>oskrzelowo - pęcherzykowy</b>	17 (2.3)	16 (2.2)	
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	185 (25.2)	176 (24.0)	
	<b>Rak duży</b>	35 (4.8)	30 (4.1)	
	<b>mieszany</b>	13 (1.8)	14 (1.9)	
	<b>niezróżnicowany</b>	41 (5.6)	52 (7.1)	
	<b>inny</b>	46 (6.3)	43 (5.9)	
	<b>nieokreślona</b>	1 (0.1)	0	

	Wcześniejsze leczenie [N (%)]	chemioterapia	platyną	733 (100)	733 (100)
			paclitaxel	141 (19.2)	130 (17.7)
Interwencja	<p><b>Interwencja:</b> Gefitynib (250 mg) podawany doustnie, raz dziennie w postaci tabletki.</p> <p><b>Kontrola:</b> Dożylna infuzja docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, przez jedną godzinę co 3 tygodnie, wraz ze standardowymi premedykamentami podawanymi przed infuzją (kortykosteroidy, leki antyhistaminowe oraz leki przeciwwymiotne).</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów toksyczności dozwolona była redukcja dawki docetakselu do 60 mg/m<sup>2</sup>.</p>				
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b> przeżycie całkowite (OS) dla każdej z grup z ocenianymi biomarkerami</p> <p><b>Dodatkowe:</b> Przeżycie wolne od progresji (PFS) i odsetek odpowiedzi obiektywnych na leczenie (ORR) dla każdej z grup z ocenianymi biomarkerami</p>				
Wiarygodność	<p><b>Wiarygodność wewnętrzna:</b> Badanie przeprowadzono z randomizacją, zastosowano poprawną metodę alokacji pacjentów. Nie przeprowadzono zaślepienia. Wiarygodność wewnętrzną badania oceniono na umiarkowaną (3/5 pkt. w skali Jadad).</p> <p><b>Wiarygodność zewnętrzna:</b> Badanie przeprowadzono na dużej próbie pacjentów, biomarkery analizowano na grupie 1326 pacjentów, zdecydowanie większy odsetek pacjentów stanowili mężczyźni, osoby palące w przeszłości lub trakcie trwania badania. Pochodzenie azjatyckie, nie stanowiło ograniczenia badania i możliwości odnoszenia wyników na praktykę kliniczną, ponieważ udział tych pacjentów w badaniu nie przekroczył 20%. Zdecydowana większość chorych była leczona w II linii leczenia. Postępowanie z pacjentami (leki i dawki) w badaniu klinicznym są zgodne z codzienną praktyką. Ogólnie wiarygodność zewnętrzną badania oceniono jako umiarkowaną.</p>				
Wyniki	<p><b>Skuteczność:</b> W analizowanym badaniu odnotowano podobne przeżycie po zastosowaniu gefitynibu i docetakselu w prawie wszystkich podgrupach chorych, nie stwierdzono, aby któryś omawianych biomarkerów związanych z EGFR miał wartość predykcyjną do lepszego przeżycia przy leczeniu gefitynibem w porównaniu do docetakselu. W omawianych drugorzędowych punktach końcowych (PFS i ORR), wykazano, pewne korzyści z leczenia gefitynibem w porównaniu do leczenia docetakselem w grupie chorych z nowotworami wykazującymi mutacje EGFR i dużą liczbą kopii EGFR. Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w grupie chorych bez mutacji jak i z małą liczbą kopii genu EGFR leczonych gefitynibem w porównaniu do grupy chorych leczonych docetakselem.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> bd</p>				
Uwagi	<p>*Charakterystyka populacji i szczegółowe informacje dotyczące interwencji zaczerpnięte z badania przedstawionego przez ██████ w publikacji: Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. <i>Lancet</i>. 2008;372(9652):1809-1818.</p> <p>**Kryterium włączenia i wyłączenia odnosi się do badania INTEREST (1839IL/0721; numer w clinicaltrials.gov: NCT00076388)</p> <p>*** Ocena badania pochodzi z analizy publikacji Kim 2008, w badaniu Douillard 2010 nie było wystarczających informacji by móc dokonać na jej podstawie oceny wiarygodności randomizowanego badania klinicznego.</p>				

Cecha		Liczba kopii EGFR na podstawie FISH  Liczba (%)	Ekspresja białka  EGFR	Mutacja EGFR	Mutacja KRAS	Populacja ogólna
<b>Liczba chorych</b>		374	380	297	275	1466
<b>Płeć</b>	<b>Żeńska</b>	116 (31.0)	124 (32.6)	93 (31.3)	84 (30.5)	512 (34.9)
	<b>Męska</b>	258 (69.0)	256 (67.4)	204 (68.7)	191 (69.5)	954 (65.1)
<b>typ histologiczny</b>	<b>Gruczolakorak</b>	207 (55.3)	206 (54.2)	169 (56.9)	144 (52.4)	8630 (56.6)
	<b>Inny</b>	167 (44.7)	174 (45.8)	128 (43.1)	131 (47.6)	636 (43.4)
<b>Palenie tytoniu</b>	<b>niepalący*</b>	60 (16.0)	67 (17.6)	50 (16.8)	31 (11.3)	298 (20.3)
	<b>Kiedykolwiek palący</b>	314 (84.0)	313 (82.4)	247 (83.2)	244 (88.7)	1168 (79.7)
<b>Status sprawności wg WHO</b>	<b>0 lub 1</b>	336 (89.8)	322 (84.7)	264 (88.9)	245 (89.1)	1296 (88.4)
	<b>2</b>	38 (10.2)	41 (10.8)	33 (11.1)	30 (10.9)	170 (11.6)
<b>Rasa</b>	<b>azjatycka</b>	54 (14.4)	58 (15.3)	48 (16.2)	5 (1.8)	323 (22)
	<b>nieazjatycka</b>	320 (86.6)	322 (84.7)	249 (83.8)	270 (98.2)	1143 (78)

Skuteczność				
		Gefitinib	Docetaxel	Wartość p
Liczebność populacji ocenianej pod względem [N]	liczby kopii genu EGFR	178	196	bd
	ekspresji białka EGFR	183	197	bd
	mutacji EGFR	141	156	bd
	mutacji KRAS	126	149	bd
Obiektywna odpowiedź na leczenie [N]	w grupie z dużą liczbą kopii genu EGFR *	10	6	p=0.04
	w grupie z małą liczbą kopii genu EGFR	6	10	p=0.27
	w grupie z ekspresją białka EGFR	11	15	p=0.66
	w grupie bez ekspresji białka EGFR	6	3	p=0.27
	w grupie z potwierdzoną mutacją EGFR*	8	4	p=0.04
	w grupie bez mutacji EGFR	7	12	p=0.37
	w grupie z potwierdzoną mutacją KRAS	0	1	bd
	W grupie bez mutacji KRAS	9	13	p=0.63
Progresja choroby [N (%)]		123 (16.8)	93 (12.7)	bd
Obiektywna progresja choroby [N (%)]		461 (62.9)	361 (49)	bd
Przeżycie całkowite [mediana]		7.6	8.0	bd
Przeżycie całkowite [mediana]	w grupie z dużą liczbą kopii genu EGFR *	8.4	7.5	p=0.62
	w grupie z małą liczbą kopii genu EGFR	6.4	7.7	p=0.64
	w grupie z ekspresją białka EGFR	7.9	6.5	p=0.98
	w grupie bez ekspresji białka EGFR	7.5	9.2	p=0.99
	w grupie z potwierdzoną mutacją EGFR*	14.2	16.6	p=0.6

	w grupie bez mutacji EGFR	6.4	6.0	p=0.91
	w grupie z potwierdzoną mutacją KRAS	7.8	4.2	p=0.5
	W grupie bez mutacji KRAS	7.5	6.3	p=0.86
Przeżycie wolne od progresji [mediana]	w grupie z dużą liczbą kopii genu EGFR	2.5	2.8	p=0.33
	w grupie z małą liczbą kopii genu EGFR	2.1	2.8	p=0.12
	w grupie z ekspresją białka EGFR	1.6	2.8	p=0.07
	w grupie bez ekspresji białka EGFR	2.9	3.0	p=0.69
	w grupie z potwierdzoną mutacją EGFR	7.0	4.1	p=0.001
	w grupie bez mutacji EGFR	1.7	2.6	p=0.14
	w grupie z potwierdzoną mutacją KRAS	1.4	1.5	p=0.68
	W grupie bez mutacji KRAS	2.6	3.3	p=0.2

Charakterystyka badania *Sekine 2009* pochodzi z badania *Maruyama 2008* włączone w pierwotnym raporcie do którego publikacja *Maruyama 2008* się odnosi. W celu pełnej oceny i przedstawienia tła problemu przywołano dane dotyczące omawianego badania z publikacji *Maruyama 2008*.



**Rodzaj badania:** np. randomizowane, porównawcze, wielośrodkowe badanie III fazy

**Cel:** Badanie Sekine 2009 dotyczy oceny jakości życia przy użyciu kwestionariuszy FACT-L, TOI i LCS populacji pacjentów randomizowanego badania klinicznego III fazy, którego głównym celem było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania gefitinibu oraz docetakselu u japońskich pacjentów, wcześniej leczonych jednym lub dwoma chemioterapeutykami z zaawansowanym/przerzutowym (IIIB/IV) lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wyniki oceny skuteczności zostały przedstawione w innej publikacji Maruyama 2008 uwzględnionej w pierwotnym raporcie.

Badanie było typu *non-inferiority*

**Liczba ośrodków:** 50, Japonia

**Skala Jadad:** 3\*\*\*

**Klasyfikacja AOTM:** IIA

**Zaślepienie:** brak, badanie typu *open label*

**Okres obserwacji:** Mediana okresu obserwacji dla badania włączonego przez firmę [REDACTED] wyniosła 21 miesięcy (randomizację rozpoczęto we wrześniu 2003, okres odcięcia danych dla przeżycia nastąpił 31 października 2006). W badaniu Sekine 2009 użyto kwestionariuszy do oceny jakości życia, na początku badania, a następnie co 4 tygodnie do 12 tygodnia leczenia. Kwestionariusz LCS, stosowano cotygodniowo.

**Opis metody alokacji pacjentów do grup:** Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 z uwzględnieniem płci, stanu sprawności, histologii nowotworu oraz miejsca pochodzenia pacjenta\*

**Odsetek wykluczonych z badania:** 0,4% z grupy chorych przyjmujących docetaxel, z powodu naruszenia GCP

**Analiza wyników: Skuteczność:** ITT

**Bezpieczeństwo:** nie oceniano w publikacji

**Analiza statystyczna:** Do wcześniej zaplanowanej analizy FACT-L, TOI i LCS włączane były następujące wyniki: średnia zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej i przyjęty 95% CI dla średniej zmiany pomiędzy grupami (na podstawie rozkładu t, obliczonej jako różnica średniej zmiennej u pacjentów w trakcie leczenia w odpowiedniej grupie terapeutycznej), poprawa, kontrola (poprawa lub bez zmian) i wskaźnik pogorszenia oraz iloraz szans pomiędzy grupami (z 95% CI i wartości prawdopodobieństwa p z modelu regresji logistycznej bez współzmiennych) i hazard względny (HR) (gefitynib / docetaxel) dla czasu pogorszenia choroby d czasu do pogorszenia (z 95% CI i wartości p przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu bez zmiennych towarzyszących).

Dla analizy post hoc FACT-L, TOI i LCS włączone były następujące wyniki: średnia i najlepsza zmiana od początkowej wartości dla każdej podskali z dwóch prób test-t porównujących grupy terapeutyczne; średnia i najlepsza wartość początkowej dla każdego pytania oraz korelacja pomiędzy średnią zmianą i najlepszą wartością początkową i odpowiedzią guza.

**Sponsor:** Astra Zeneca

**Kryteria włączenia:** Wiek powyżej lub równy 20 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, lokalnie zaawansowany lub przerzutowym NDRP, nie nadający się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, lub który uległ nawrotowi; 1 lub 2 wcześniejsze schematy chemioterapii (w tym co najmniej 1 oparty na związkach platyny); przewidywany czas życia równy lub większy od 3 miesięcy; stopień sprawności WHO 0-2; mierzalna lub niemierzalna zmiana wg kryteriów RECIST.

**Kryteria wykluczenia:**

Pacjenci otrzymywali chemioterapię lub radioterapię w przebiegu 4 tygodni poprzedzających badanie; wcześniejsza terapia lekiem anti- EGFR lub docetakselem; alergia lub podejrzenie alergii na gefitinib lub docetaksel; inne istniejące nowotwory wykryte w ciągu ostatnich 5 lat (z nielicznymi wyjątkami); nieleczone, utrzymujące się działania niepożądane powyżej drugiego stopnia wg NCI CTC ze wcześniejszych terapii; ciężkie lub nie podlegające kontroli schorzenia systemowe; ciąża lub karmienie piersią; leczenie eksperymentalnymi lub niezarejestrowanymi lekami na 30 dni przed badaniem; przerzuty do mózgu; poważny zespół złego wchłaniania; występująca lub kiedyś obecna choroba śródmiąższowa płuc; idiopatyczne zwłóknienie płuc, lub pylica płuc, lub zapalenie płuc spowodowane radioterapią lub lekami, które wymaga leczenia kortykosteroidami; gorączka z podejrzeniem infekcji; leczenie systemowe kortykosteroidami przez 4 tygodnie lub dłużej.

**Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami:** Nie stwierdzono różnic w demograficznych i klinicznych charakterystykach pacjentów pomiędzy obydwoma grupami leczenia

Populacja\*

Charakterystyka populacji\*

		Gefitinib	Docetaxel
<b>Liczebność (N)</b>		245	244
<b>Płeć [M/K (%)]</b>		151/94 [61.6;38.4]	151/93 [61.9;38.1]
<b>Wiek **</b>		138/107 [56.3/43.7]	135/109 [55.3/44.7]
<b>Rasa [N (%)]</b>	<b>azjaci</b>	245 (100)	244 (100)
<b>Palenie tytoniu [N (%)]</b>	<b>obecni lub byli palacze</b>	174 (71.0)	157 (64.3)
	<b>niepalący</b>	71 (29.0)	87 (35.7)
<b>Stan sprawności wg ECOG [N (%)]</b>	<b>0</b>	85 (34.7)	93 (38.1)
	<b>1</b>	149 (60.8)	141 (57.8)
	<b>2</b>	11 (4.5)	10 (4.1)
<b>Stadium klinicznego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca [N (%)]</b>	<b>III B</b>	47 (19.2)	50 (20.5)
	<b>IV</b>	159 (64.9)	150 (61.5)
	<b>nawracający</b>	39 (15.9)	44 (18.0)
<b>Histologia [N (%)]</b>	<b>gruczolakorak</b>	192 (78.4)	188 (77.0)
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	37 (15.1)	41 (16.8)
	<b>inny</b>	16 (6.5)	15 (6.2)

<b>Interwencja*</b>	<p><b>Interwencja:</b> Gefitynib (250 mg) podawany doustnie, raz dziennie w postaci tabletki.</p> <p><b>Kontrola:</b> Dożylna infuzja docetakselu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (dozwolona dawka w Japonii), przez jedną godzinę co trzy tygodnie.</p> <p>Pacjenci byli leczeni aż do czasu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, lub przerwania badania z innych przyczyn.</p>
<b>Punkty końcowe*</b>	<p><b>Główne:</b> W publikacji Sekine 2009 nie analizowano głównych punktów końcowych randomizowanej próby klinicznej V-15-32. Główny punkt końcowy - ogólne przeżycie (OS) oceniany był w publikacji <i>Maruyama 2008</i>.</p> <p><b>Dodatkowe:</b> jakość życia (QoL) jako drugorzędowy punkt końcowy w badaniu V-15-32 została zanalizowana szczegółowo w publikacji Sekine 2009.</p>
<b>Wiarygodność</b>	<p><b>Wiarygodność wewnętrzna:</b> Badanie przeprowadzono z randomizacją, zastosowano poprawną metodę alokacji pacjentów. Nie przeprowadzono zaślepienia. Wiarygodność wewnętrzną badania oceniono na umiarkowaną (3/5 pkt. w skali Jadad).</p> <p><b>Wiarygodność zewnętrzna:</b> Badanie przeprowadzono na dużej próbie pacjentów (N=490). Zdecydowanie większy odsetek pacjentów stanowili mężczyźni, osoby palące w przeszłości lub w trakcie przeprowadzania badania. Istotnym ograniczeniem badania i możliwości odnoszenia wyników na praktykę kliniczną jest tylko i wyłącznie populacja azjatycka, która brała udział w badaniu. Postępowanie z pacjentami (leki i dawki) w badaniu klinicznym są zgodne z codzienną praktyką. Omawiane punkty końcowe w badaniu, stanowią subketywną ocenę (ocena jakości życia) stosowania interwencji, brak jest przełożenia tych wyników na czas do pogorszenia stanu choroby. Wiarygodność zewnętrzną badania oceniono jako niską.</p>
<b>Uwagi</b>	<p>* Informacje dotyczące metodyki, charakterystyki pacjentów, pochodzą z badania V-15-32, którego szczegółowe informacje zostały opublikowane w artykule <i>Maruyama 2008</i> włączonego przez firmę ████████.</p> <p>** w badaniu nie podano median wieku tylko liczebności: pacjenci w wieku 64 lat lub mniej/pacjenci powyżej 64 lat, w nawiasach podano odsetki</p> <p>*** Ocena badania pochodzi z analizy publikacji <i>Maruyama 2008</i>, w badaniu <i>Sekine 2009</i> nie było wystarczających informacji by móc dokonać na jej podstawie oceny wiarygodności randomizowanego badania klinicznego</p>

## 11.5. Badania w toku

Identyfikator	Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Stosowane Interwencje	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
NCT01066195	Samsung Medical Center	Randomizowane badanie kontrolne	Włączenie pacjentów do badania przez zaproszenie	<p>Wiek: powyżej 18 lat</p> <p>Płeć: K/M</p> <p>Pacjenci u których nie powiodła się I linia leczenia oparta na pochodnych platyny lub nawrót choroby po 12 miesiącach po uzupełniającej chemioterapii opartej na pochodnej platyny.</p> <p>Pacjenci w IIIB lub IV stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca. Nigdy nie palący.</p>	129	<p>Grupa badana:</p> <p>Gefitinib w dawce 250 mg dziennie każdego dnia</p> <p>Grupa kontrolna:</p> <p>Pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie</p>	<p>Data rozpoczęcia</p> <p>Maj 2008</p> <p>Ostatnia aktualizacja</p> <p>Luty 2010</p>

Identyfikator	Tytuł/ Sponsor badania	Komentarz
NCT00076388	<p><u>Tytuł badania:</u></p> <p><b>Iressa</b> Versus Docetaxel (Taxotere)</p> <p><u>Sponsor badania:</u></p> <p>AstraZeneca</p>	<p>Badanie włączone do niniejszego raportu.</p> <p>Oryginalny tytuł badania: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial.</p> <p>Lancet. 2008 Nov 22;372(9652):1809-18</p> <p>Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY.</p>

Identyfikator	Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Stosowane Interwencje	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
NCT01755923	<p><u>Tytuł badania:</u></p> <p>Gefitinib or Docetaxel as Second Line Therapy for Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) NSCLC</p> <p><u>Sponsor badania:</u></p> <p>Peking Union Medical College Hospital</p>	Randomizowane badanie kontrolne	Trwa rekrutacja uczestników do badania	<p>Wie: od 18 do 75 roku życia</p> <p>Płeć: K/M</p> <p>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią zostały wykluczone z badania oraz pacjenci wcześniej leczeni gefitiniem lub docetaksem</p> <p>Pacjenci którzy w I linii leczenia, otrzymywali chemioterapię skojarzoną. Bez mutacji genu EGFR wykrytego przez Scorpions-ARMS Ale pacjenci z genem EGFR typu dzikiego</p> <p>Pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym IV lub IIIB stopniem niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>	60	<p>Lek: gefitinib v docetaxel</p> <p>Gruba badana:</p> <p>Gefitinib w dawce 250 mg dziennie każdego dnia do momentu wystąpienia efektów ubocznych lub progresji choroby</p> <p>Grupa kontrolna:</p> <p>Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie przynajmniej przez 2-6 cykli w zależności od progresji choroby i stanu fizycznego pacjenta</p>	<p>Data rozpoczęcia: Grudzień 2012</p> <p>Data zakończenia: Grudzień 2014</p>

Identyfikator	Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Stosowane Interwencje	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
NCT00536107	<p><u>Tytuł badania:</u></p> <p>Study to Assess Safety/Tolerability/Efficacy of Gefitinib Versus Docetaxel in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</p> <p><u>Sponsor badania:</u></p> <p>AstraZeneca</p>	<p>Randomizowane badanie kontrolne</p> <p>IV fazy</p>	<p>Badanie zakończone</p>	<p>Wie: 18 lat lub starsi</p> <p>Płeć: K/M</p> <p>Kobiety w ciąży lub karmiące piersią zostały wykluczone z badania. Wcześniejsze leczenie gefitinibem lub innym inhibitorem EGFR-TK oraz docetaksem</p> <p>Pacjenci którzy w I linii leczenia, otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny, u których wystąpiła progresja choroby po zakończonym leczeniu.</p> <p>Pacjenci z IIIB lub IV stopniem zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuc, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii.</p>	40	<p>Lek: gefitinib v docetaxel</p> <p>Gruba badana:</p> <p>Gefitinib w dawce 250 mg dziennie każdego dnia do momentu wystąpienia efektów ubocznych lub progresji choroby</p> <p>Grupa kontrolna:</p> <p>Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> przez godzinę co 3 tygodnie przynajmniej przez 2-6 cykli w zależności od progresji choroby i stanu fizycznego pacjenta</p>	<p>Data rozpoczęcia: 26 wrzesień 2007</p> <p>Ostatnia aktualizacja: 7 grudzień 2010</p>

Identyfikator	Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Stosowane Interwencje	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
NCT00478049	<p><u>Tytuł badania:</u> Iressa as Second Line Therapy in Advanced NSCLC-Asia (ISTANA)</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	Randomizowane badanie kontrolne III fazy	Badanie zakończone	<p>Wie: 18 lat lub starsi</p> <p>Płeć: K/M</p> <p>Pacjenci z IIIB lub IV stopniem zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuc, którzy nie podlegają zabiegom chirurgicznym lub radioterapii.</p> <p>Histologicznie lub cytologicznie niepotwierdzony niedrobnokomórkowy rak: gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy, duży rak lub mieszane lub rak niezróżnicowany</p>	163	<p>Lek: gefitinib v docetaxel</p> <p>Gruba badana: Gefitinib w dawce 250 mg</p> <p>Grupa kontrolna: Docetaxel we wlewie dożylnym</p>	<p>Data rozpoczęcia: 23 maj 2007</p> <p>Ostatnia aktualizacja: 5 czerwiec 2012</p>



Identyfikator	Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Stosowane Interwencje	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
NCT01783834	<p><u>Tytuł badania:</u></p> <p>Iressa as Second Line Therapy in Advanced NSCLC-Asia (ISTANA)</p> <p><u>Sponsor badania:</u></p> <p>Gachon University Gil Medical Center</p>	Randomizowane badanie kontrolne II fazy	Trwa rekrutacja uczestników do badania	<p>Wie: 18 lat lub starsi</p> <p>Płeć: K/M</p> <p>Pacjenci z IIIB lub IV stopniem zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuc, którzy nie mogą być zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii.</p> <p>Pacjenci zakwalifikowani do II linii leczenia.</p>	116	Lek: gefitinib v pemetrexed	<p>Data rozpoczęcia: 30 styczeń 2013</p> <p>Ostatnia aktualizacja: 4 lutego 2013</p>

## 1. Formularze oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych wg skali Jadad

### Ocena wiarygodności badań RCT – Kim 2012

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak/Nie	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak/Nie	0
Czy podano informację o wykluczeniu pacjentów z badania?	Tak/Nie	1
Czy podano opis metody randomizacji i jest ona prawidłowa?	Tak/Nie	1
Czy podano opis metody zaślepienia próby jest ona prawidłowa?	Tak/Nie	0
Czy podano opis metody randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	Tak/Nie	0
Czy podano opis metody zaślepienia próby i jest ona nieprawidłowa?	Tak/Nie	0
	<b>Suma</b>	<b>3</b>

Ocena wiarygodności badań RCT –Sun 2012

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak/Nie	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak/Nie	0
Czy podano informację o wykluczeniu pacjentów z badania?	Tak/Nie	1
Czy podano opis metody randomizacji i jest ona prawidłowa?	Tak/Nie	1
Czy podano opis metody zaślepienia próby jest ona prawidłowa?	Tak/Nie	0
Czy podano opis metody randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	Tak/Nie	0
Czy podano opis metody zaślepienia próby i jest ona nieprawidłowa?	Tak/Nie	0
	<b>Suma</b>	<b>3</b>

Ocena wiarygodności badań RCT –Lee 2010

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak/Nie	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak/Nie	0
Czy podano informację o wykluczeniu pacjentów z badania?	Tak/Nie	1
Czy podano opis metody randomizacji i jest ona prawidłowa?	Tak/Nie	1
Czy podano opis metody zaślepienia próby jest ona prawidłowa?	Tak/Nie	0
Czy podano opis metody randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	Tak/Nie	0
Czy podano opis metody zaślepienia próby i jest ona nieprawidłowa?	Tak/Nie	0
	<b>Suma</b>	<b>3</b>

## 11.6. Formularze oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wg kryteriów Cook`a

### Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych- Jiang 2011

Ocena w wiarygodności przeglądów systematycznych		
Lp.	Kryterium wg Cook i wsp.	Tak / Nie
1	Sprecyzowane pytanie kliniczne	Tak
2	Podanie źródeł wyszukiwania badań klinicznych i słów kluczowych (strategii wyszukiwania)	Tak
3	Selekcja badań do przeglądu w oparciu o sprecyzowane kryteria włączenia i wykluczenia	Tak
4	Krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do przeglądu	Tak
5	Ilościowa synteza wyników badań klinicznych (metaanaliza)	Tak
6	Wnioskowanie oparte na dowodach naukowych	Tak

## 11.7. Formularze: Jadad, GRADE, Kryteria Cooka

### Formularz oceny wiarygodności badań RCT

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak/Nie	
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak/Nie	
Czy podano informację o wykluczeniu pacjentów z badania?	Tak/Nie	
Czy podano opis metody randomizacji i jest ona prawidłowa?	Tak/Nie	
Czy podano opis metody zaślepienia próby jest ona prawidłowa?	Tak/Nie	
Czy podano opis metody randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	Tak/Nie	
Czy podano opis metody zaślepienia próby i jest ona nieprawidłowa?	Tak/Nie	
	<b>Suma</b>	

**Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych**

Ocena w wiarygodności przeglądów systematycznych		
Lp.	Kryterium wg Cook i wsp.	Tak / Nie
1	Sprecyzowane pytanie kliniczne	
2	Podanie źródeł wyszukiwania badań klinicznych i słów kluczowych (strategii wyszukiwania)	
3	Selekcja badań do przeglądu w oparciu o sprecyzowane kryteria włączenia i wykluczenia	
4	Krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do przeglądu	
5	Ilościowa synteza wyników badań klinicznych (metaanaliza)	
6	Wnioskowanie oparte na dowodach naukowych	

Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. J Clin Epidemiol. 1995 Jan;48(1):167-71. [wyświetlono: 03.03.2013]

**Ocena jakości dowodów naukowych dla punktów końcowych wg GRADE**

Typ badania			Jakość dowodów naukowych	
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne			wysoka	
Badania obserwacyjne			średnia	
Inne typy badań			niska	
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:			Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:	
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1



Załączniki – odnośniki do analizy pierwotnej firmy

## Załącznik 1

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

### *Opis problemu zdrowotnego – niedrobnokomórkowy rak płuca*

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, wydzielonych pod wspólną nazwą w celu odróżnienia od tzw. drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Podział ten powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne DRP, które nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi: wysoka częstość proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, a także wrażliwość na chemioterapię oraz promienioterapię (Krzakowski 2009).

## Załącznik 2

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

### *Rozpoznanie*

Rozpoznanie raka płuca obejmuje ustalenie typu histologicznego nowotworu oraz określenie stopnia jego zaawansowania klinicznego (stadium). W przypadku podejrzenia raka płuca, przeprowadza się badanie podmiotowe oraz przedmiotowe, które służą wstępnej ocenie stanu chorego (Rzyman 2008). Badanie podmiotowe przeprowadza się w formie wywiadu w kierunku występowania objawów, palenia tytoniu, rodzinnego występowania nowotworów i ryzyka zawodowego (Krzakowski 2009). Następnym etapem badań jest pobranie materiału biopsyjnego w celu wykonania badania mikroskopowego. Podejrzenie raka płuca opiera się na badaniach podmiotowych, przedmiotowych oraz badaniach obrazowych, natomiast ostateczne rozpoznanie ustalane jest na podstawie wyników z analizy mikroskopowej. Na podstawie badań obrazowych i inwazyjnych ustala się stadium zaawansowania nowotworu. Decyzję o sposobie leczenia oraz rokowanie podejmuje się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania oraz oceny stanu sprawności chorego (Rzyman 2008).

## Załącznik 3

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

### *Etiologia i patofizjologia*

Najczęstszą przyczyną powstawania raka płuc jest palenie tytoniu (fajka, papierosy, cygara). Również osoby pozostające pod wpływem papierosowego dymu są bardziej narażone na wystąpienie tego schorzenia (palenie bierne). Z innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia tego nowotworu wymienić należy zabiegi radioterapii, oraz ekspozycję na szkodliwe substancje, takie jak: azbest, radon, chrom, nikiel, arsen, smoła czy też sadza. Czynnikiem również zwiększającym ryzyko zachorowania przebywanie w rejonach o dużym zanieczyszczeniu powietrza (NCI 2009). Predyspozycje genetyczne również mają wpływ na powstawanie i rozwój nowotworu płuc. Szczególnie duże ryzyko wystąpienia raka płuca posiadają osoby powyżej 50 lat, palące powyżej 20 paczkolet (na przykład 1 paczka papierosów dziennie przez 20 lat) i/lub narażone na inne czynniki rakotwórcze (Krzakowski 2009).

Pierwotny rak płuca to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych. Nowotwory płuc można podzielić na drobnokomórkowego raka płuc (15% wszystkich nowotworów płuc), oraz na niedrobnokomórkowego raka płuc. NDRP stanowi około 80% wszystkich przypadków pierwotnego raka płuc, a najczęściej występującymi nowotworami zaliczanymi do tej grupy są (Krzakowski 2009):

- Rak gruczołowy (40% wszystkich przypadków raka płuca),
- Rak płaskonabłonkowy (30% wszystkich przypadków raka płuca),
- Rak wielkokomórkowy (10% wszystkich przypadków raka płuca).

Pozostałe 5% stanowią inne, rzadsze, niesklasyfikowane typy nowotworów. W literaturze można spotkać również podział, w którym wszystkie przypadki nowotworów płuc klasyfikuje się jako drobnokomórkowy rak płuc (15%) lub niedrobnokomórkowy rak płuc (85%), przy czym do tej ostatniej grupy należą wszystkie postacie histologiczne nie będące DRP (Rzyman 2008). Przedstawiony podział na typy histologiczne jest uzupełniany przez klasyfikację nowotworów ze względu na stopień zróżnicowania (złośliwość histologiczną), tzw. grading. W tym schemacie wyróżniamy 5 stopni zróżnicowania raka płuc: GX – zróżnicowanie raka niemożliwe do określenia, G1 – rak dobrze zróżnicowany, G2 – rak umiarkowanie zróżnicowany, G3 – rak słabo zróżnicowany, G4 – rak niezróżnicowany (Krzakowski 2009).

Rak płuca najczęściej rozwija się w dużych oskrzelach, a przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, by w dalszej kolejności przenieść się do wątroby, mózgu, drugiego płuca, kości, nadnerczy, szpiku kostnego oraz tkanki podskórnej (Krzakowski 2009).

## Załącznik 4

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

### Objawy

Niedrobnokomórkowy rak płuc czasem nie daje żadnych objawów, a jego obecność najczęściej zostaje wykryta podczas rutynowych badań klatki piersiowej za pomocą zdjęć rentgenowskich (NCI 2009). Niekiedy może on powodować jednak pewne objawy, które mogą wskazywać na obecność nowotworu. Głównym objawem wskazującym na obecność raka płuc jest kaszel, który występuje u 45-75% chorych na tę chorobę. Kaszel występuje wcześniej i częściej wśród pacjentów, u których guz zlokalizowany jest centralnie w drzewie oskrzelowym, natomiast u chorych z guzem położonym obwodowo kaszel jest rzadszym objawem. Guzy położone centralnie mogą być też przyczyną niedodmy płuca, z towarzyszącymi zmianami zapalnymi (ropień płuca) oraz wysiękiem opłucnowym. Również zmiana rodzaju kaszlu oraz jego nasilenia, a także pojawienie się krwi w plwocinie może być wskazówką co do obecności raka (nowotwór jest rozpoznawany u około 19-29% ogółu osób z krwiopluciem). Często występującym objawem tej choroby jest również duszność, która pojawia się u 30-50% chorych na raka płuc, a także ból występujący u 25-50% chorych. Około 10-20% chorych wykazuje obecność zespołów paraneoplastycznych (Rzyman 2008). Chrypka, utrata apetytu i wagi, oraz uczucie osłabienia mogą towarzyszyć tej chorobie (NCI 2009), występują też zaburzenia połykania, bóle barku, bóle stawów, podwyższenie ciepłoty ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego oraz objawy zakrzepowego zapalenia żył (Krzakowski 2009).

## Załącznik 5

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

### Leczenie

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca opiera się w dużej mierze o terapię skojarzoną, w której stosuje się chemioterapię po chirurgicznym usunięciu guza. W ten sposób przeważnie leczeni są pacjenci, których nowotwór znajduje się w III stadium rozwoju. U pacjentów z wczesnymi formami guza (stadia I i II) można podjąć próbę leczenia z wykorzystaniem samych metod chirurgicznych, natomiast u pacjentów w IV stadium leczenie chirurgiczne ma bardzo ograniczone zastosowanie (Rzyman 2008). Leczenie chirurgiczne polega na lobektomii (wycięcie płata płuca) lub pneumonektomii (wycięcie całego płuca) oraz usunięciu węzłów chłonnych wnetki i śródpiersia, przy czym obowiązuje doszczętność wycięcia. W przypadku gdy nie można przeprowadzić usunięcia guza (z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub braku zgody pacjenta) można rozważyć zastosowanie radykalnej radio-terapii (Krzakowski 2009). Obecnie zaleca się, by u pacjentów z nowotworem w II i III stadium za-awansowania, którzy poddani zostali leczeniu chirurgicznemu, stosować uzupełniającą pooperacyjną chemioterapię, opartą na pochodnych platyny. Uzupełniająca radioterapia ma ograniczone zastosowanie, gdyż jej wyniki są niepewne (Rzyman 2008). W wyższych stadiach

zaawansowania nowotworu pacjenci nie kwalifikują się już do radykalnego leczenia (prawie 60% chorych w chwili rozpoznania), pozostaje u nich tylko możliwość zastosowania leczenia objawowego i łagodzącego, natomiast dla chorych w IV stadium nowotworu pozostaje jedynie leczenie paliatywne. Leczenie w tym stadium choroby w głównej mierze oparte jest na chemioterapii lub chemioradioterapii, oraz na radioterapii, które mają na celu zmniejszanie dolegliwości związanych z nowotworem, poprawę jakości życia oraz możliwości przeżycia (*Rzyman 2008, Krzakowski 2009*).

Wytyczne odnośnie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc podają, że nowotwór w stopniu od I do IIIA powinien być leczony chirurgicznie, z uzupełniającą chemioterapią (wyniki badań wskazują na jej uzasadnione stosowanie w stadiach II do IIIA). Leczenie uzupełniające powinno polegać na zastosowaniu 3 do 4 cykli chemioterapii składającej się z dwóch leków, z zastosowaniem cisplatyny, w dawce od 80 do 100 mg/m<sup>2</sup>. Zaleca się stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z winorelbiną. Chorzy kierowani do leczenia uzupełniającego powinni być w dobrym lub bardzo dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją oraz bez współistniejących chorób i przeciwwskazań do chemioterapii. Przedoperacyjną chemioterapię można wykonać u osób z nowotworem w stadium IIIA z cechą pN2, dowody jej skuteczności są jednak słabe, podobnie jak w przypadku przedoperacyjnej chemioradioterapii. Natomiast chorzy w stadium IIIA, u których nie można wykonać doszczętnego wycięcia guza, powinni zostać poddani radioterapii lub chemioradioterapii, jak ma to miejsce u pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIB (*Krzakowski 2009*).

Pacjenci z nowotworem w stadium IIIB są często bardzo zróżnicowani pod względem rokowania, i można wyróżnić wśród nich zarówno osoby kwalifikujące się do leczenia chirurgicznego (chorzy z cechami T4N0 oraz T4N1), jak i też takie, u których jedyną opcją jest radioterapia lub chemioradioterapia (cechy T1-3N3 oraz T4N2-3). W tej grupie (stadium zaawansowania IIIB) obecni są także pacjenci z obecnością płynu w jamie opłucnej lub osierdziu, którzy powinni być traktowani jak pacjenci w stadium IV rozwoju nowotworu. Badania wskazują, że najbardziej optymalną terapią dla pacjentów w tym stadium rozwoju nowotworu jest terapia skojarzona (radioterapia i chemioterapia), która wykazuje przewagę zarówno nad samą radioterapią, jak i radioterapią oraz chemioterapią stosowanymi sekwencyjnie. Chorzy kierowani na takie leczenie muszą spełniać odpowiednie wymagania odnośnie masy ciała, dobrego stanu sprawności, masy guza oraz wydolności oddechowej. Leczenie chemioterapią podczas terapii skojarzonej powinno zawierać cisplatynę (75-100 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 lub 15-30 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1, 2 i 3) podawaną w skojarzeniu z etopozydem (100-120 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1, 2 i 3) lub winorelbiną (25-30 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 i 8). W przypadku leczenia sekwencyjnego, można stosować cisplatynę wraz z obydwoima wspomnianymi środkami, oraz wraz z taksoidami, takimi jak docetaksel czy paklitaksel, a także wraz z gemcytabiną. Radioterapia stosowana w leczeniu skojarzonym obejmuje podanie dawki promieniowania 66-70 Gy (1,8-2 Gy dziennie), w warunkach terapii megawoltowej (promieniowanie o dużej energii). Obszar który obejmuje napromieniowanie to okolica guza pierwotnego oraz zajęte węzły chłonne wneki i śródpiersia. Przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii są niski stan sprawności (powyżej 2 w skali ECOG/WHO/Zubroda, zwanej najczęściej skalą WHO), obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie oraz ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie (*Krzakowski 2009*).

Jeśli nowotwór znajduje się już w zaawansowanym stadium przerzutowym (stadium IV), jedyną możliwą opcją dla pacjenta pozostaje leczenie paliatywne, które polega na stosowaniu chemioterapii lub radioterapii paliatywnej. W rzadkich przypadkach możliwe jest zastosowanie leczenia chirurgicznego (pojedyncze przerzuty w nadnerczu lub do układu nerwowego). Pacjenci kierowani na chemioterapię paliatywną muszą spełniać następujące wymagania:

- Bardzo dobry stan sprawności (0-1 w skali WHO);
- Prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy poprzedzających leczenie;
- Brak poważnych chorób współwystępujących oraz następstw poprzedniego leczenia;
- Dobra wydolność nerek, wątroby, układu sercowo-naczyniowego, oddechowego oraz krwiotwórczego;
- Możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi (aby kontynuować leczenie tylko u pacjentów odnoszących niewątpliwą korzyść).

Dla chorych niespełniających tych warunków pozostaje leczenie objawowe lub paliatywna radioterapia. Schemat chemioterapii paliatywnej polega na podaniu cisplatyny (80-100 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 lub 25-30 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1, 2 i 3) skojarzoną z jednym z następujących leków: etopozydem, winorelbiną, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem. Liczbę cykli chemioterapii ustala się na podstawie jej skuteczności i tolerancji pacjenta na leczenie, dlatego konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta podczas cyklu leczenia. W przypadku chorych posiadających bezwzględne przeciwwskazania do stosowania pochodnych platyny, a także u tych w podeszłym wieku oraz o niższym stanie sprawności (stopień 2 według skali WHO) można rozważyć zastosowanie monoterapii. Istnieje kilka schematów radioterapii paliatywnej (np. 20 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni, 30 Gy w 10 frakcjach w ciągu 16 dni lub 16 Gy w 2 frakcjach po 8 Gy w odstępie tygodniowym), stosowanej w obrębie guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych, w warunkach terapii megawoltowej. Niektóre badania wskazują na dobre wyniki (w kontekście odpowiedzi na leczenie i przeżycia wolnego od progresji choroby czy też przeżycia całkowitego) w przypadku stosowania chemioterapii skojarzonej z podawaniem bewacyzumabu – przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Jednak specyficzny wybór pacjentów do tych badań (np. wykluczenie pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, krwiopluciem oraz z zaburzeniami krzepnięcia), a także duża liczba raportowanych działań niepożądanych ogranicza zastosowanie tej terapii (*Krzakowski 2009*).

U niektórych chorych, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej, która dała obiektywną odpowiedź, można rozważyć zastosowanie leczenia drugiej linii (porelressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii wtórne zastosowanie pierwotnego schematu, docetakselu, pemetreksedu lub erlotynibu). W przypadku niepowodzenia 1-2 schematów chemioterapii, można rozważyć zastosowanie erlotynibu – przeciwciała monoklonalnego działającego jako inhibitor receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Lek ten można zastosować u pacjentów którzy nigdy nie palili tytoniu, oraz u chorych ze zwiększoną liczbą kopii genu EGFR (ocenionej za pomocą metody FISH, fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*); oba te czynniki wskazują na większe prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na ten lek (*Krzakowski 2009*). Ponadto, charakterystyka produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) podaje, że nie stwierdzono korzyści co do czasu przeżycia lub innych, istotnych klinicznie skutków leczenia tym preparatem pacjentów nie wykazujących ekspresji receptora EGFR, więc wysoka ekspresja tego receptora może być kolejnym czynnikiem wskazującym na uzyskanie lepszej odpowiedzi na leczenie (*ChPL Tarceva*).

## Załącznik 6

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

XX XXXXXXXX

█	[REDACTED]
█	[REDACTED]
█	[REDACTED]

[REDACTED]

█	[REDACTED]
---	------------





## Załącznik 7

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

### V-15-32 (Maruyama 2008)

#### Randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy bez zaślepienia.

**Cel:** Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania gefitynibu oraz docetakselu u japońskich pacjentów, w drugiej linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, badanie typu *non-inferiority* – starano się wykazać nie mniejszą skuteczność gefitynibu w porównaniu do docetakselu.

**Liczba ośrodków:** 50 ośrodków.

**Skala Jadad:** 3

**Klasyfikacja AOTM:** IIA

**Zaślepienie:** brak.

**Okres obserwacji:** Mediana okresu obserwacji wyniosła 21 miesięcy (randomizację rozpoczęto we wrześniu 2003, okres odcięcia danych dla przeżycia nastąpił 31 października 2006).

**Ocena wielkości próby:** Oszacowano że potrzeba 296 zgonów, aby z 90% mocą wykazać nie mniejszą skuteczność gefitynibu w porównaniu do docetakselu, przy założeniu że gefitynib daje lepsze przeżycie całkowite niż docetaxel (14 vs 12 miesięcy); zaplanowano rekrutację 484 pacjentów.

**Analiza statystyczna:** Margines, który określał poziom do którego gefitynib był nie mniej skuteczny niż docetaxel, wyniósł 1,25.

W obliczeniach dla przeżycia całkowitego posłużono się nieskorygowanym modelem regresji Cox'a, obliczając HR wraz z dwustronnym przedziałem ufności 95,24%. Analizę potwierdzono za pomocą dodatkowego oszacowania za pomocą modelu regresji Cox'a, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.

Dla przeżycia bez progresji użyto tego samego modelu, nieskorygowanego o czynniki stratyfikacji, wykorzystując 95% przedziały ufności. Odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz kontrolę choroby analizowano modelem wieloczynnikowej logistycznej regresji, z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych.

Analizę punktów końcowych przeprowadzono także retrospektywnie w podgrupie pacjentów z analizowanymi biomarkerami (ekspresja EGFR, mutacja EGFR oraz liczba kopii genu EGFR).

**Sponsor:** AstraZeneca.

Populacja	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek powyżej lub równy 20 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, lokalnie zaawansowany lub przerzutowym NDRP, nie nadający się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, lub który uległ nawrotowi; 1 lub 2 wcześniejsze schematy chemioterapii (w tym co najmniej 1 oparty na związkach platyny); przewidywany czas życia równy lub większy od 3 miesięcy; stopień sprawności WHO 0-2; mierzalna lub niemierzalna zmiana wg kryteriów RECIST.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Pacjenci otrzymywali chemioterapię lub radioterapię w przeciągu 4 tygodni poprzedzających badanie; wcześniejsza terapia lekiem anty- EGFR lub docetakselem; alergia lub podejrzenie alergii na gefitynib lub docetaksel; inne istniejące nowotwory wykryte w ciągu ostatnich 5 lat (z nielicznymi wyjątkami); nieleczone, utrzymujące się działania niepożądane powyżej drugiego stopnia wg NCI CTC ze wcześniejszych terapii; ciężkie lub nie podlegające kontroli schorzenia systemowe; ciąża lub karmienie piersią; leczenie eksperymentalnymi lub niezarejestrowanymi lekami na 30 dni przed badaniem; przerzuty do mózgu; poważny zespół złego wchłaniania; występująca lub kiedyś obecna choroba śródmiąższowa płuc; idiopatyczne zwłóknienie płuc, lub pylica płuc, lub zapalenie płuc spowodowane radioterapią lub lekami, które wymaga leczenia kortykosteroidami; gorączka z podejrzeniem infekcji; leczenie systemowe kortykosteroidami przez 4 tygodnie lub dłużej.</p> <p><b>Liczba pacjentów włączonych do badania głównego:</b> Wstępnej ocenie poddano 511 pacjentów, spośród których 20 nie spełniało kryteriów włączenia, a jeden zmarł. Randomizacji poddano więc 490 pacjentów, jeden został jednak usunięty z powodu złamania zasad dobrej praktyki medycznej. Ostatecznie w grupie gefitynibu znalazło się 245 pacjentów, w grupie docetakselu 244. Do analizy bezpieczeństwa włączono 244 otrzymujących gefitynib oraz 239 otrzymujących docetaksel. Jakość życia udało się ocenić u 185 pacjentów w grupie gefitynibu oraz u 173 otrzymujących docetaksel, natomiast pacjentów ocenionych za pomocą podskali LCS było 225 w grupie gefitynibu oraz 211 w grupie docetakselu.</p> <p><b>Wyjściowa ocena różnic pomiędzy grupami:</b> Nie stwierdzono różnic w demograficznych lub klinicznych charakterystykach pacjentów pomiędzy obydwiema grupami leczenia.</p>
Interwencja	<p><b>Interwencja:</b> Gefitynib (250 mg) podawany doustnie, raz dziennie w postaci tabletki.</p> <p><b>Kontrola:</b> Dożylna infuzja docetakselu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (dozwolona dawka w Japonii), przez jedną godzinę co trzy tygodnie.</p> <p>Pacjenci byli leczeni aż do czasu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, lub przerwania badania z innych przyczyn.</p>
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b> Przeżycie całkowite; starano się wykazać nie mniejszą skuteczność gefitynibu niż docetakselu w wydłużaniu przeżycia chorych (badanie <i>non-inferiority</i>).</p> <p><b>Dodatkowe:</b> Przeżycie bez progresji choroby; czas do niepowodzenia leczenia; odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (suma częściowej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie); kontrola choroby (suma odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz choroby stabilnej); jakość życia, bezpieczeństwo oraz tolerancja leku, poprawa objawów choroby.</p>

**Skuteczność:** Analiza całkowitego przeżycie bez progresji nie wykazała że gefitynib jest nie mniej skuteczny niż docetaksel: HR = 1,12 (95,24% CI: 0,89; 1,40); p = 0,33; górna granica przedziału ufności była wyższa niż ustalona wartość progowa 1,25. Ogólna śmiertelność wyniosła 62,6%, natomiast mediana przeżycia w grupie gefitynibu wyniosła 11,5 miesiąca oraz 14,0 miesiąca w grupie docetakselu. Przeżycie jednoroczne odpowiednio w obu grupach osiągnęło 47,8% oraz 53,7% pacjentów.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi był istotnie wyższy w grupie gefitynibu, 22,5% vs 12,8, a iloraz szans wyniósł 2,14 (95% CI: 1,21; 3,78) p = 0,009, wskazując na ponad 2 razy wyższą częstość odpowiedzi obiektywnej w grupie otrzymującej gefitynib. Podobnie gefitynib zmniejszał prawdopodobieństwo niepowodzenia choroby: czas do niepowodzenia leczenia był istotnie mniejszy w grupie gefitynibu, HR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,77); p < 0,0001.

W przypadku dodatkowych punktów końcowych: przeżycia bez progresji (p = 0,335), kontroli choroby (p = 0,735) oraz w przypadku wpływu na poprawę objawów choroby (p = 0,562) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwoma rozpatrywanymi lekami.

Gefitynib znamienne wpływał na istotną klinicznie poprawę jakości życia: w przypadku oceny za pomocą kwestionariusza FACT-L, odsetek pacjentów uzyskujących taką poprawę wyniósł 23,4% vs 13,9%, gefitynib vs placebo, a różnice te były znamienne statystycznie - iloraz szans wyniósł 1,89 (95% CI: 1,09; 3,28); p = 0,023; natomiast w przypadku podskali, TOI, odsetki pacjentów z klinicznie istotną poprawą wyniosły 20,5% vs 8,7%, co również było wynikiem istotnym statystycznie: OR = 2,72 (95% CI: 1,44; 5,16); p = 0,002.

Analiza w podgrupach w większości przypadków nie wykazała istotnych różnic pomiędzy gefitynibem a docetakselem pod względem wpływu na całkowite przeżycie, z wyjątkiem podgrupy pacjentów utworzonej pod kątem wcześniejszej odpowiedzi na terapię, gdzie docetaksel wydłużał przeżycie całkowite u pacjentów, którzy w poprzedniej linii leczenia charakteryzowali się stabilnością choroby nowotworowej: HR = 1,58 (95% CI: 1,09; 2,27); p = 0,015. Wyniki dla przeżycia bez progresji nie potwierdziły tego trendu; we wspomnianej subpopulacji były korzystniejsze w grupie gefitynibu, nie podano jednak wartość HR.

Analiza biomarkerów wykazała większy odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie gefitynibu – 67% vs 46%, u pacjentów ze zmutowanym genem EGFR, oraz 46% vs 33% w grupie pacjentów z dużą liczbą kopii genu EGFR. Zarówno gefitynib, jak i docetaksel istotnie lepiej wpływał na przeżycie bez progresji choroby u pacjentów ze zmutowanym EGFR oraz u pacjentów z dużą liczbą kopii tego genu, jednak brak jest oceny różnic pomiędzy obydwoma lekami.

**Bezpieczeństwo:** W przypadku gefitynibu odnotowano mniej redukcji lub przypadków pominięcia dawki leczenia, niż w grupie otrzymującej docetaksel: 26,0% vs 52,0%. Nie stwierdzono różnic pomiędzy tymi dwoma lekami pod względem częstości występowania poważnych działań niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Zgon, jako wynik działań niepożądanych nastąpił u 4 pacjentów otrzymujących gefitynib (u 3 jako skutek choroby śródmiąższowej płuc, u 1 zgon spowodowany był zapaleniem płuc i był postrzegany jako nie związany z leczeniem). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie gefitynibu były wysypki/wypryski (76,2%) oraz biegunka (51,6%), natomiast w grupie docetakselu – neutropenia (79,5%) oraz łysienie (59,4%). Neutropenia 3. lub 4. stopnia ciężkości była znacznie częściej obserwowana w grupie leczonej docetakselem – 73,6% w porównaniu do 8,2% w grupie gefitynibu. Śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 5,7% oraz 2,9% pacjentów w grupie gefitynibu oraz docetakselu.

Dodatkową analizę statystyczną dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji przeprowadzono uwzględniając czynniki stratyfikacyjne: płeć (kobiety vs mężczyźni), stan sprawności wg skali WHO (0, 1 vs 2), historię palenia (kiedykolwiek palący vs niepalący), rodzaj nowotworu (gruczolakorak vs inne), liczba wcześniejszych chemioterapii (1 vs 2), wiek w momencie randomizacji (< 65 lat vs ≥ 65 lat), czas od diagnozy nowotworu do randomizacji (< 6 vs 6-12 vs > 12 miesięcy), oraz najlepszej odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię (całkowita/częściowa odpowiedź vs choroba stabilna vs progresja choroby lub nieoceniony/niewiadomy stan). Czynniki te stanowiły również kryterium analizy w podgrupach.

Dodatkowa analiza potwierdziła wynik zarówno przeżycia całkowitego: HR = 1,01 (95% CI: 0,80; 1,27); p = 0,914; jak również wynik przeżycia bez progresji choroby: HR = 0,81 (95% CI: 0,65; 1,02); p = 0,077.

Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 z uwzględnieniem płci, stanu sprawności, histologii nowotworu oraz miejsca pochodzenia pacjenta.

Analiza biomarkerów, ze względu na późne dołączenie do protokołu, została przeprowadzona wśród pacjentów którzy byli rekrutowani na początku badania i posiadali długie przeżycie, lub wśród pacjentów włączonych do badania w jego późniejszej fazie. Biorąc pod uwagę ten fakt, oraz to że do analizy nadawało się bardzo mało próbek, należy z ostrożnością interpretować wyniki analizy pod względem biomarkerów.

## Załącznik 8

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

### INTEREST (Kim 2008)

#### Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy bez zaślepienia.

**Cel:** Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania gefitynibu (Iressa, AstraZeneca) w stosunku do docetakselu (Taxotere, Sanofi-Aventis), u pacjentów w drugiej linii leczenia, z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc. W populacji ogólnej starano się wykazać nie mniejszą skuteczność gefitynibu w porównaniu do docetakselu (*non inferiority*), natomiast w subpopulacji z dużą liczbą kopii genu EGFR – wyższą skuteczność gefitynibu (*superiority*).

**Liczba ośrodków:** 149 ośrodków w 24 krajach Europy, Azji, oraz północnej, środkowej oraz południowej Ameryki.

**Skala Jadad:** 3

**Klasyfikacja AOTM:** IIA

**Zaślepienie:** brak.

**Okres obserwacji:** Mediana okresu obserwacji wyniosła 7,2 miesiąca.

**Ocena wielkości próby:** Nie sprecyzowano.

**Analiza statystyczna:** Margines, który określał poziom do którego gefitynib był nie mniej skuteczny niż docetaksel, oszacowano za pomocą metody *effect-retention*, wyniósł on 1,154. Dla ogólnej populacji w analizie głównych punktów końcowych przyjęto poziom istotności 4%, dla pozostałych analiz – 5%.

W obliczeniach dla przeżycia całkowitego posłużono się nieskorygowanym modelem proporcjonalnych hazardów Cox'a, dla przeżycia bez progresji użyto tego samego modelu, skorygowanego o czynniki stratyfikacji. Odsetek obiektywnych odpowiedzi analizowano za pomocą modelu wieloczynnikowej logistycznej regresji, z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych.

Analizę punktów końcowych przeprowadzono także retrospektywnie w podgrupie pacjentów z analizowanymi biomarkerami (ekspresja EGFR, mutacja EGFR, liczba kopii genu EGFR, oraz mutacja genu KRAS).

**Sponsor:** AstraZeneca.

Metodyka

Populacja	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Wiek powyżej 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP, który uległ progresji lub nawrotowi po przynajmniej 1 wcześniejszym schemacie chemioterapii; stopień sprawności WHO 0-2; mierzalna lub niemierzalna zmiana wg kryteriów RECIST.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Więcej niż 2 wcześniejsze schematy chemioterapii; wcześniejsza terapia inhibitorem kinaz tyrozynowych związanych z EGFR, absolutna liczba neutrofilii poniżej <math>1,5 \times 10^9/l</math>, upośledzenie w funkcjonowaniu wątroby.</p> <p><b>Liczba pacjentów włączonych do badania głównego:</b> Skryningowi wstępnemu poddano 1607 pacjentów, z których wykluczono 141 (43 z powodu nieleczonych przerzutów do mózgu, 16 z powodu nieodpowiedniej sprawności wg WHO, 14 – z powodu upośledzenia funkcji wątroby, 68 z innych przyczyn). 1466 pacjentów (populacja ITT) poddano randomizacji (po 733 w grupie gefitynibu oraz docetakselu). Populacja <i>per-protocol</i> obejmowała 723 pacjentów w grupie gefitynibu oraz 710 w grupie docetakselu. Populację bezpieczeństwa stanowiło 729 pacjentów otrzymujących gefitynib oraz 715 otrzymujących docetaksel. Ocena odpowiedzi na leczenie możliwa była u 659 pacjentów otrzymujących gefitynib, oraz u 657 otrzymujących docetaksel, natomiast ocena jakości życia – u 490 pacjentów z grupy gefitynibu oraz u 476 z grupy docetakselu. 85 pacjentów z grupy gefitynibu oraz 89 z grupy docetakselu stanowiło populację z dużą liczbą kopii genu EGFR.</p> <p><b>Wyściowa ocena różnic pomiędzy grupami:</b> Nie stwierdzono różnic w demograficznych i klinicznych charakterystykach pacjentów pomiędzy obydwiema grupami leczenia.</p>
Interwencja	<p><b>Interwencja:</b> Gefitynib (250 mg) podawany doustnie, raz dziennie w postaci tabletki.</p> <p><b>Kontrola:</b> Dożylna infuzja docetakselu w dawce <math>75 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała, przez jedną godzinę co trzy tygodnie, wraz ze standardowymi premedykamentami podawanymi przed infuzją (kortykosteroidy, leki antyhistaminowe oraz leki przeciwwymiotne).</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów toksyczności dozwolona była redukcja dawki docetakselu do <math>60 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała.</p>
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b> Przeżycie całkowite, w przypadku populacji ogólnej rozpatrywane pod kątem nie gorszego niż w przypadku docetakselu (<i>non-inferiority</i>), a w populacji z dużą kopią genu EGFR – rozpatrywane w celu wykazania wyższej skuteczności (<i>superiority</i>).</p> <p><b>Dodatkowe:</b> Przeżycie bez progresji choroby; odsetek obiektywnych odpowiedzi (suma częściowej oraz całkowitej odpowiedzi); jakość życia, bezpieczeństwo oraz tolerancja leku.</p>

**Skuteczność:** W przypadku populacji ogólnej udało się potwierdzić nie mniejszą skuteczność gefitynibu w porównaniu do docetakselu: HR = 1,02 (96% CI: 0,905; 1,150), gdyż górny przedział ufności HR był niższy niż założona wartość 1,154. Mediany przeżycia całkowitego gefitynib vs docetaxsel wyniosły 7,6 oraz 8,0 miesiąca. Przeżycie jednoroczne osiągnęło 32% pacjentów z grupy otrzymującej gefitynib oraz 34% z grupy otrzymującej placebo.

Nie udało się potwierdzić wyższości gefitynibu nad docetakselem wśród pacjentów z dużą liczbą kopii genu EGFR: HR = 1,09 (95% CI: 0,78; 1,51); wynik nie był istotny statystycznie ( $p = 0,62$ ), mediany przeżycia gefitynib vs docetaxsel wyniosły 8,4 vs 7,5 miesiąca.

Nie wykazano różnic pomiędzy gefitynibem oraz docetakselem zarówno pod względem przeżycia bez progresji choroby ( $p = 0,47$ ), jak i odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie ( $p = 0,33$ ).

Gefitynib istotnie zwiększał jakość życia u pacjentów, ocenioną za pomocą kwestionariusza FACT-L – OR = 1,99 (95% CI: 1,42; 2,79);  $p < 0,0001$ , jak również jego podskali FACT-L TOI: OR = 1,82 (95% CI: 1,23; 2,69);  $p = 0,0026$ . Nie wykazano jednak różnic pomiędzy tymi dwoma lekami we wpływie na poprawę objawów choroby, ocenionym za pomocą podskali LCS kwestionariusza FACT-L ( $p = 0,13$ ).

Analiza całkowitego przeżycia w podgrupach nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy gefitynibem a docetakselem, za wyjątkiem pacjentów którzy mieli za sobą 2 linie leczenia chemioterapią. W tej podgrupie pacjentów docetaxsel wydłużył istotnie czas przeżycia ( $p = 0,0326$ ).

**Bezpieczeństwo:** W grupie gefitynibu, w porównaniu do docetakselu istotnie częściej występującymi działaniami niepożądanymi (każdego stopnia) były: wysypka/wypryski (49% vs 10%,  $p < 0,0001$ ), biegunka (35% vs 25%,  $p < 0,0001$ ) oraz sucha skóra (15,2% vs 1,4%,  $p < 0,0001$ ).

Natomiast w grupie docetakselu istotnie częstszymi działaniami niepożądanymi w porównaniu do gefitynibu były: neutropenia (gefitynib vs docetaxsel, 5% vs 74%,  $p < 0,0001$ ), gorączka neutropeniczna (1,2% vs 10,1%,  $p < 0,0001$ ) zaburzenia asteniczne (25% vs 47%,  $p < 0,0001$ ), łysienie (3% vs 36%,  $p < 0,0001$ ), nudności (20,3% vs 26,2%,  $p = 0,0088$ ), neurotoksyczność (6,7% vs 23,9%,  $p < 0,0001$ ), zaparcia (10,8% vs 16,9%,  $p = 0,001$ ), gorączka (9,5% vs 16,5%,  $p < 0,0001$ ), zatrzymanie płynów (6,6% vs 15,7%,  $p < 0,0001$ ), zapalenie śluzówki jamy ustnej (9,2% vs 13,0%,  $p = 0,024$ ), bóle mięśni (3,3% vs 15,8%,  $p < 0,0001$ ) oraz anemia (4,7% vs 11,7%,  $p < 0,0001$ ).

Czynnikami stratyfikacji były: płeć, stan sprawności wg skali WHO, historia palenia, liczba wcześniejszych chemioterapii, histologia nowotworu, pochodzenie rasowe, wcześniejsze terapie oparte na platynie oraz wcześniejsze terapie paklitakselem.

Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (stan sprawności, histologia nowotworu, wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie, liczba wcześniejszych terapii, wcześniejszą chemioterapię z paklitakselem, status palenia oraz pochodzenie).

Analizę biomarkerów przeprowadzono tylko dla całkowitego przeżycia; w żadnym z rozpatrywanych molekularnych wskaźników (liczba kopii EGFR, ekspresja tego genu, status mutacji EGFR oraz mutacja genu KRAS) nie stwierdzono istotności statystycznej.

W pozostałych analizowanych podgrupach całkowite przeżycie było istotne jedynie wśród pacjentów z dwoma wcześniejszymi liniami chemioterapii.

## Załącznik 9

### SIGN (Cufer 2006)

#### Randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy bez zaślepienia, grupami równoległymi.

**Cel:** Porównanie gefitynibu (Iressa) z docetakselem jako leków terapii drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym (stadium IIIB lub IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuc.

**Liczba ośrodków:** 25 ośrodków z 12 krajów z Europy, południowej Ameryki oraz krajów bliskiego wschodu.

**Skala Jadad:** 3

**Klasyfikacja AOTM:** IIA

**Zaślepienie:** brak

**Okres obserwacji:** Mediana okresu obserwacji wyniosła 9,2 miesiące w grupie gefitynibu oraz 9,4 miesiące w grupie docetakselu.

**Ocena wielkości próby:** Nie wykonano

**Analiza statystyczna:** W celu porównania wyników w podskali LCS na początku badania i na końcu okresu obserwacji, posłużono się analizą kowariancji. Czas do poprawy objawów oraz czas jej trwania zostały obliczone za pomocą metody Kaplana-Meiera. W celu analizy obiektywnej częstości odpowiedzi zastosowano model regresji logistycznej, na podstawie którego wyliczono iloraz szans (OR) dla tego parametru, pomiędzy obydwoma badanymi grupami. Mediana trwania odpowiedzi została oszacowana metodą Kaplana-Meiera. Ogólne przeżycie, oraz przeżycie bez progresji zostały oszacowane przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów (*proportional hazards model*). Wyznaczono hazard względny dla tych parametrów (gefitynib w stosunku do docetakselu). Przeżycie zobrazowano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera.

**Sponsor:** AstraZeneca



Populacja	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany (stadium IIIB lub IV) niedrobnokomórkowy rak płuc, który uległ progresji po (lub w trakcie) uprzedniego leczenia chemioterapią. Ponadto, wymagano by pacjenci mieli jedną lub więcej mierzalnych zmian według skali RECIST; stan sprawności (według skali WHO) na poziomie 0-2; przewidywany czas życia większy lub równy 12 tygodni; wiek powyżej 18 lat; oraz wykazywali objawy związane z nowotworem (wynik w skali LCS mniejszy lub równy 24); oraz aby byli w stanie udzielić odpowiedzi na pytania z kwestionariusza FACT-L.</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> Uprzednie leczenie taksoidami; leczenie chemioterapią w ciągu 30 dni poprzedzających badanie; radioterapia w ciągu 3 tygodni poprzedzających badanie; wykryte przerzuty do mózgu; każdy objaw świadczący o rozwijającej się chorobie śródmiąższowej płuc; współwystępujące nowotwory; nowotwory wykryte w ciągu ostatnich 5 lat; z wykluczeniem raka podstawnomórkowego oraz raka szyjki macicy (rak <i>in situ</i>); wszystkie utrzymujące się działania niepożądane wynikające z toksyczności stosowanych leków (powyżej stopnia 2 według skali NCI CTC); wyniki badań laboratoryjnych wykraczające poza dopuszczalne normy oraz zaburzenia psychiczne, które mogą wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu FACT-L.</p> <p><b>Liczba pacjentów włączonych do badania głównego:</b> Randomizacji poddano 141 pacjentów; 68 przydzielono do grupy gefitynibu, 73 do grupy docetakselu. Dwóch pacjentów z grupy docetakselu nie spełniło kryteriów kwalifikujących do badania, dlatego ocenie bezpieczeństwa poddano 139 osób (68 w grupie gefitynibu i 71 w grupie docetakselu).</p> <p><b>Wyjściowa ocena różnic między grupami:</b> charakterystyki wyjściowe obu populacji były do siebie podobne.</p>
Interwencja	<p><b>Interwencja:</b> Gefitynib (Iressa) 250 mg/dzień.</p> <p><b>Kontrola:</b> Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, co trzy tygodnie, ze standardową premedykacją glikokortykoidami.</p> <p>W obu ramionach, leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych lub wycofania się pacjentów z badania. W przypadku gefitynibu, dopuszczono przerwanie podawania leku do 14 dni w celu ustąpienia efektów toksycznych. Takich przerw miały wystąpić kilka, lecz nie dopuszczono do obniżenia dawki. W przypadku docetakselu, efekty toksyczności leczono objawowo. Opóźnienie dawki było dozwolone, jednak jeśli trwało dłużej niż 2 tygodnie pacjent był usuwany z badania. W przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych (zdefiniowanych w protokole badania), lub w przypadku dwukrotnej konieczności opuszczenia dawki, dozwolono redukcję docetakselu do 60 mg/m<sup>2</sup>, bez możliwości jej ponownego zwiększenia.</p>
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b> Ocena poprawy objawów choroby, wykonana za pomocą podskali LCS (<i>Lung Cancer Subscale</i>) kwestionariusza FACT-L (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung</i>).</p> <p><b>Dodatkowe:</b> Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-L); odsetek obiektywnych odpowiedzi (odpowiedź całkowita oraz odpowiedź częściowa, oceniane według kryteriów RECIST); całkowite przeżycie.</p> <p>Przeprowadzono również ocenę bezpieczeństwa, mającą na celu określenie tolerancji i bezpieczeństwa stosowanych leków. Przeżycie bez progresji nie było brane pod uwagę w protokole badania jako jeden z punktów końcowych, ponieważ jednak ocena nowotworu była przeprowadzana konsekwentnie w obu ramionach badania, oszacowano również ten parametr.</p>

Wyniki	<p><b>Skuteczność:</b> Współpraca pacjentów przy całkowitym wypełnieniu formularza FACT-L była wysoka: odsetki pacjentów którzy wypełnili formularz wyniosły 85% oraz 87%, odpowiednio w grupie gefitynibu oraz docetakselu. Średni wynik w podskali LCS na początku badania wyniósł 16,8 w grupie gefitynibu oraz 17,2 w grupie docetakselu. Odsetek pacjentów u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa objawów wyniósł 36,8% w grupie gefitynibu oraz 26,0% w grupie docetakselu. Średnia zmiana wyniku w podskali LCS wyniosła 0,69 (95% CI: -0,26; 1,64) w grupie gefitynibu oraz 1,33 (95% CI: 0,33; 2,34) w grupie otrzymującej docetaksel, nie stwierdzono różnic pomiędzy tymi wynikami (<math>p=0,30</math>), nie były one także istotnie klinicznie (wymagana zmiana wyniku co najmniej o 2 punkty).</p> <p>Na początku badania pacjenci wykazywali upośledzoną jakość życia, uzyskując średnio 83,8 oraz 86,2 punktów w kwestionariuszu FACT-L, odpowiednio dla gefitynibu oraz docetakselu. Odsetek pacjentów u których nastąpiła poprawa jakości życia wyniósł 33,8% w przypadku gefitynibu oraz 26,0% w przypadku docetakselu. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACT-L wyniosła 1,55 (95% CI: -2,07; 5,17) dla gefitynibu oraz 0,39 (95% CI: -3,45; 4,23) dla docetakselu. Nie stwierdzono różnic pomiędzy tymi dwoma wynikami (<math>p=0,63</math>), lecz żaden z nich nie spełnił kryteriów istotności klinicznej (poprawa o co najmniej 6 punktów).</p> <p>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 13,2% oraz 13,7% odpowiednio w grupie gefitynibu oraz docetakselu; iloraz szans wyniósł 0,98 (95% CI: 0,47; 2,03) i nie był istotny statystycznie. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 23 dni (zakres 22-72 dni) z gefitynibem oraz 41,5 dnia (zakres 23-110 dni) z docetakselem. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,1 miesiąca (gefitynib) oraz 10,7 (docetaksel). Mediana przeżycia wyniosła 7,5 oraz 7,1 miesiąca, różnice te nie były istotne statystycznie – HR = 0,97 (95% CI: 0,61; 1,52); <math>p = 0,88</math>, natomiast mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 3,0 oraz 3,4 i również nie była statystycznie istotna: HR = 0,94 (95% CI: 0,64; 1,39); <math>p = 0,76</math>. Przeżycie 6-miesięczne wyniosło 65,6% w grupie gefitynibu oraz 56,1% w grupie docetakselu.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> Ocenie bezpieczeństwa poddano 139 pacjentów; 68 oraz 71, odpowiednio w grupie gefitynibu oraz docetakselu. Średnia liczba 21 dniowych cykli leczenia gefitynibem wyniosła 5,3 (SD: 4,2), natomiast średnia dla cykli leczenia docetakselem wyniosła 4,3 (SD: 3,1). Mediana czasu leczenia wyniosła 3,0 oraz 2,8 miesiące dla odpowiednio gefitynibu oraz docetakselu. U 14,7% pacjentów otrzymujących gefitynib konieczne było zastosowanie tymczasowego odstawienia dawki ze względu na wystąpienie efektów toksycznych, natomiast w grupie docetakselu 15,5% pacjentów również wymagało podjęcia działań mających na celu zmniejszenie toksyczności (redukcja lub opóźnienie dawki). W grupie otrzymującej gefitynib zaobserwowano mniej działań niepożądanych związanych z lekiem, niż w grupie otrzymującej docetaksel – odpowiednio 51,5% oraz 78,9%; z czego działań niepożądanych stopnia 3 oraz 4 odnotowano odpowiednio 8,8% oraz 25,4% w obu grupach. W grupie otrzymującej gefitynib nie odnotowano zgonów ani przypadków wycofania pacjentów z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem; natomiast w grupie otrzymującej placebo odnotowano 3 zgony które mogły być związane z działaniem niepożądanym leku, oraz 3 wycofania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Pomędzy obydwoma ramionami eksperymentu nie było różnicy w badaniach laboratoryjnych, z wyjątkiem liczby neutrofilii przekraczającej prób kwalifikujący ją jako działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia, która była częstsza w grupie otrzymującej docetaksel w porównaniu do grupy z gefitynibem, odpowiednio 46,0% i 1,6%. Również pacjenci otrzymujący gefitynib nie wykazali zachorowań na chorobę śródmiąższową płuc, która w grupie docetakselu wystąpiła u 2 pacjentów.</p>
Uwagi	<p>Badanie nie posiadało mocy statystycznej do wykazania różnic w poszczególnych punktach końcowych pomiędzy badanymi ramionami. Jednak, ponieważ badanie było randomizowane, można na jego podstawie wykonać porównanie nie obarczone błędami. Autorzy podkreślają jednak, że badanie nie zostało zaprojektowane w sposób pozwalający dokonywać formalnych decyzji na jego podstawie.</p>

## Załącznik 10

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED]

## Załącznik 11

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
XXXXXXX	XXX	XXXXXXXXXX XX	XXXXXX XXXXXXXXXX X	XXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXX XXXX XXXXXX	XXXXXX XXXXXX XX XXXX	XXXXXX X XXXXXX XXX	XXXXXXXX
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Załącznik 12

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Załącznik 13

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



XXXXXX XXXX	XXXXXXXX	XXXX	XXXX	X-XX-XX
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Załącznik 15

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Załącznik 16

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Załącznik 17

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

XXXXXXX	XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	XXXXXXXXXX	XXXXX	XXXXX	X-XX-XX
	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

### Załącznik 18

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Załącznik 19

Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Analiza kliniczna. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

XXXXXXXX		XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX XXX	XXXXXXXXXXXX
[REDACTED]				
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]			[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

XXXXXXX	XXXXXXXXXX XXX	XXXXXXXXXX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

XXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXX	XXXXXXXXXX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Jassem J, et al. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok\\_2011\\_\\_03\\_Nowotwory\\_pluca\\_i\\_oplucnej.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej.pdf) [dostęp: 22.02.2013]
2. Rzyman W. Rak płuca. Forum medycyny rodzinnej 2008; 2(6): 407-419
3. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology 2008; 26(26): 4244-4252
4. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet. 2008; 372(9652): 1809-1818
5. Douillard J, Hirsh V, Mok TS, Socinski MA, Watkins C, et al. Molecular and clinical subgroup analyses from a phase III trial comparing gefitinib with docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST). Journal of Clinical Oncology 2008 May 26 (20) (abstr 8001).