GIOTRIF® (AFATYNIB)
W LECZENIU I LINII CHORYCH NA NDRP
Z MUTACJĄ AKTYWUJĄCĄ
GENU EGFR

ANALIZA KLINICZNA

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Warszawa, [redacted]

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Analiza statystyczna; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowanie wyników metaanalizy sieciowej
[redacted]	• Koordynacja prac nad raportem; • Opis problemu zdrowotnego i wytycznych; • Wybór potencjalnych komparatorów i analiza systemu refundacji; • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowanie danych bezpośrednich z badania rejestracyjnego; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowanie wniosków końcowych
[redacted]	• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań

Zgodnie z procedurami firmy [redacted] raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy [redacted] która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów 9

Streszczenie 12

1. Cel analizy 21

2. Metodyka 21

3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca 25

3.1. Populacja docelowa 25

3.2. Definicja i klasyfikacja 25

3.3. Epidemiologia 27

3.4. Czynniki ryzyka 30

3.5. Patomechanizm 30

3.6. Rozpoznanie 32

3.6.1. Zaawansowanie kliniczne 32

3.6.2. Stan sprawności 35

3.6.3. Diagnostyka laboratoryjna 36

3.7. Objawy i rokowanie 38

3.8. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD C-34) 39

3.8.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne 40

3.8.2. Zalecenia i rekomendacje polskie 56

3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce 63

4. Interwencja – afatynib.....70

4.1. Działanie leku 70

4.2. Zarejestrowane wskazanie 70

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania 70

[redacted]

6. Analiza systemu refundacji.....84

6.1. Sposób finansowania komparatorów.....84

6.2. Sposób finansowania afatynibu 84

7. Przegląd systematyczny.....88

7.1. Źródła danych.....88

7.2. Selekcja odnalezionych badań 89

[redacted]

.....108

.....115

7.8. Charakterystyka badań pierwotnych 118

7.9. Ocena skuteczności [redacted] 149

[redacted]

7.10. Podsumowanie oceny skuteczności [redacted] 155

7.11. Ocena bezpieczeństwa [redacted] 162

[redacted]

7.12.4. Podsumowanie 174

[redacted]

7.17.1. [redacted] 207

7.17.2. [redacted] 210

7.17.3. [redacted] 212

7.17.4. [redacted] 214

7.17.5. [redacted] 216

7.17.6. [redacted] 218

7.17.7. [redacted] 221

7.18. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa – [redacted] . ..223

8. Ograniczenia 225

9. Podsumowanie i wnioski końcowe 227

10. Dyskusja 233

11. Załączniki.....238

11.1. [redacted] 238

11.2. [redacted] 250

11.3. Wyniki oceny skuteczności [redacted] 260

[redacted]

[redacted]

11.5. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*..... ..264

11.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych..... ..266

11.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych..... ..268

11.8. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy..... ..269

11.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy 270

11.9.1. [redacted] 270

[redacted]

11.10. Skale oceny jakości badań..... ..316

11.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów..... ..320

12. Spis tabel 326

13. Spis rysunków.....332

14. Bibliografia 333

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. *abstract* - abstrakt
AFA	afatynib
AHS	ang. *Alberta Health Services* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AIOT	it. Associazione *Italiana Oncologica Toracica* – Włoskie Towarzystwo Onkologii Klatki Piersiowej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ASCO	ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków
AUC	ang. *area under the curve* – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
CCNS	ang. *Cancer Care Nova Scotia* – organizacja zapewniająca profilaktykę onkologiczną na terenie Nowej Szkocji w Kanadzie
CCO	ang. *Cancer Care Ontario* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CENTRAL	ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. *confidence interval* – przedział ufności
CIS	cisplatyna
CR	ang. *complete response* – całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. *Centre for Reviews and Dissemination* – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – Kryteria Powszechnego Stopniowania Toksyczności
DOC	docetaksel
DSUR	ang. *Development Safety Update Report* – raport dotyczący oceny bezpieczeństwa leku
ECOG	ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EGFR	ang. *epidermal growth factor receptor* – receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków
EORTC	ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka
ERL	erlotynib
ESMO	ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
GEF	gefitynib
GEM	gemcytabina
GRADE	ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HDI	ang. *highest density interval* – przedział największej gęstości prawdopodobieństwa
HER2	ang. *human epidermal receptor 2* – ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2
HR	ang. *hazard ratio* – hazard względny
HTA	ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych
ICD	ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ITT	ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KAR	karboplatyna
KRAS	ang. *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
kw	ang. *key words* – słowa kluczowe
MD	ang. *mean difference* – różnica średnich
MedDRA	ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepozadanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. *Medical Subject Headings* – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. *National Cancer Institute* – amerykański Narodowy Instytut Onkologii
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. *network metaanalysis* – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OKS	oksaliplatyna
OR	ang. *odds ratio* – iloraz szans
ORR	ang. *objective response rate* – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego
PAK	paklitaksel
PCR	ang. *polimerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy

Skrót	Rozwinięcie
PEM	pemetreksed
PICO	ang. *population, intervention, comparison, outcome* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
***Peto* OR**	ang. *Peto odds ratio* - iloraz szans obliczony metodą *Peto*
PFS	ang. *progression-free survival* – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PR	ang. *partial response* – częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PUO	Polska Unia Onkologii
RD	ang. *risk difference* – różnica ryzyka
RECIST	ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RR	ang. *relative risk* – ryzyko względne
RTG	technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie (promieniowanie X)
SD	ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe
SE	ang. *standard error* – błąd standardowy
SEOM	ang. *Spanish Society of Medical Oncology* – hiszpańskie towarzystwo onkologiczne
SMC	ang. *Scottish Medicines Consortium* – szkockie konsorcjum medyczne
ti	ang. *title* - tytuł
TKI	ang. *tyrosine kinase inhibitor* – inhibitor kinazy tyrozynowej
TNM	ang. *Tumor, Nodus, Metastases* – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WIN	winorelbina
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla leku afatynib stosowanego w I linii leczenia dorosłych chorych na NDRP w stopniu IIIB/IV z rozpoznaniem gruczolakoraka, w stopniu sprawności 0-1 wg ECOG oraz z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z aktualną, finansowaną ze środków publicznych praktyką kliniczną [redacted]

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia w zdefiniowanej populacji docelowej na podstawie programu lekowego stosowanego w NDRP, zaleceń leczenia i rekomendacji polskich, zagranicznych wytycznych i rekomendacji, a także [redacted]. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla afatynibu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Jako potencjalne komparatory wskazano interwencje stosowane w praktyce klinicznej oraz finansowane [redacted]

[redacted]

Analizę główną porównania skuteczności [redacted]

Do analizy włączono badania:

afatynib vs chemioterapia:

- badanie *LUX-Lung 3* – AFA vs CIS+PEM, badanie rejestracyjne dla afatynibu, przedstawione w analizie dodatkowej oraz wykorzystane do porównania pośredniego i do zestawienia danych dla bezpieczeństwa;
- badanie *LUX-Lung 6* – AFA vs CIS+GEM, badanie wykorzystane do analizy wrażliwości w porównaniu pośrednim i do zestawienia danych dla bezpieczeństwa;

[redacted]

[redacted]

Skuteczność kliniczna

ANALIZA GŁÓWNA

[redacted]

[redacted] afatynib jest interwencją o udowodnionej skuteczności [redacted]

Porównanie z wybranymi komparatorami dla OS zostało przeprowadzone uwzględniając analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, w których uzyskano następujące wyniki:

Analiza podstawowa – wariant nr 1 [redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza wrażliwości:

wariant nr 2: [redacted]

[redacted]

[redacted]

wariant nr 3: [redacted]

[redacted]

[redacted]

wariant nr 4: [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

<u>Porównanie z wybranymi komparatorami dla PFS</u> zostało przeprowadzone uwzględniając analizę podstawową oraz analizę wrażliwości. [redacted]

Analiza podstawowa – wariant nr 1 [redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza wrażliwości:

wariant nr 2: [redacted]

[redacted]

wariant nr 3: [redacted]

[redacted]

wariant nr 4: [redacted]

[redacted]

[redacted]

BADANIE REJESTRACYJNE

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego *LUX-Lung 3* możliwe jest wnioskowanie, iż terapia afatynibem jest skuteczniejsza względem chemioterapii. [redacted]

Bezpieczeństwo

ANALIZA GŁÓWNA

[redacted]

BADANIE REJESTRACYJNE

[redacted]

DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

[redacted]

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie afatynibu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34)*.

[redacted]

[redacted]

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ* (Ministra Zdrowia) *z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej dla leku afatynib stosowanego w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniu IIIB/IV z rozpoznaniem gruczolakoraka, w stopniu sprawności 0-1 wg ECOG[2] oraz z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR[3] jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

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

[2] ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)

[3] ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*

  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 5.1.0. [14].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;

- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;

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

Analiza będzie przeprowadzona zgodnie z schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe):

- **populacja**: dorośli chorzy na NDRP w stopniu IIIB/IV z rozpoznaniem gruczolakoraka, w stopniu sprawności 0-1 wg ECOG oraz z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR w I linii leczenia;

[redacted]

- **punkty końcowe**: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz profil bezpieczeństwa.

3. Problem zdrowotny – niedrobnokomórkowy rak płuca

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla afatynibu stanowią dorośli chorzy na lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą tego typu histologicznego;
- potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR;
- stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- brak wcześniejszego leczenia chemioterapią w danym stadium zaawansowania;
- brak wcześniejszego leczenia terapią celowaną.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest nowotworem złośliwym. Ze względu na morfologię, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia, nowotwory płuc można klasyfikować jako:

- typ niedrobnokomórkowy:
    - płaskonabłonkowy;
    - **gruczolakorak**;
    - gruczołowo-płaskonabłonkowy;
    - rak wielkokomórkowy;
    - rak olbrzymio- i wrzecionowato komórkowy;

- inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca;

- typ drobnokomórkowy;

- rzadkie nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc [9, 21, 40, 45].

Cechą predysponującą chorych na nowotwór do terapii celowanej jest obecność mutacji w genie EGFR. Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) należy do rodziny receptorów ErbB, które posiadają właściwości aktywności kinazy tyrozynowej. Receptor EGFR zbudowany jest z trzech domen:

- zewnątrzkomórkowej (miejsce łączenia liganda – przyłączenie liganda uruchamia kaskadę przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego);
- wewnątrzkomórkowej (miejsce efektorowe receptora o aktywności kinazy tyrozynowej; funkcja regulatorowa);
- przezbłonowej (mocuje ten receptor w błonie komórkowej) [46].

Receptor EGFR kodowany jest przez gen o tej samej nazwie – EGFR. Mutacje w genie EGFR prowadzą do nadekspresji receptora kodowanego przez ten gen. Z kolei nadmierna ekspresja receptora EGFR związana jest z większym stadium zaawansowania nowotworu oraz większą możliwością komórek nowotworowych do inwazji. Mutacja ta jest również złym czynnikiem prognostycznym. Nadekspresja receptora EGFR jest charakterystyczna w złośliwych nowotworach płuc, ale także piersi, jelita grubego, szyjki macicy, gruczołu krokowego oraz nowotworu w okolicach głowy i szyi [46].

W domenie kodującej miejsce efektorowe receptora (domena wewnątrzkomórkowa) występują mutacje aktywujące gen EGFR. Najczęściej występujące mutacje (ang. *common mutation*) to mutacje, które mają związek z odpowiedzią na terapie celowane, a są to:

- delecja z insercją kodonów K745-I759 w eksonie 19. (około 50% wszystkich mutacji aktywujących);
- mutacja punktowa L858R w eksonie 21. (około 40% wszystkich mutacji aktywujących),

najczęstsze mutacje występują więc w eksonach 19. i 21. oraz stanowią około 90% wszystkich mutacji w genie EGFR [32, 41, 46].

Aktywacja EGFR może być powodem oporności na chemio-, radio- i hormonoterapię [46].

Około 1/3 złośliwych niedrobnokomórkowych nowotworów płuca wykazuje nadmierną ekspresję EGFR w komórkach nowotworowych. W 78% przypadków nadmierna ekspresja EGFR wiąże się z amplifikacją genów, które są odpowiedzialne za syntezę receptora. Nadmierna ekspresja receptora EGFR i amplifikacja genu, który odpowiada za syntezę tego białka jest związana bezpośrednio z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych i trudniejszym przebiegiem choroby [46].

3.3. Epidemiologia

W Polsce nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C-34 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, ang. *International Classification of Diseases*) jest najczęściej występującym i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet. Na podstawie danych epidemiologicznych dostępnych na stronie Centrum Onkologii [3] dotyczących zachorowalności i umieralności wśród chorych na nowotwory oskrzela i płuca obliczono liczbę nowych zachorowań. Szacuje się, że w ciągu roku nowotwór ten diagnozowany jest u około 21 tys. osób. W tym samym czasie odnotowuje się podobną liczbę zgonów spowodowanych rakiem oskrzela i płuca [3]. Kobiety chorują około 3 razy rzadziej niż mężczyźni, jednak odsetek zachorowań wśród kobiet stale wzrasta. Największą zachorowalność na raka płuca obserwuje się pomiędzy 55. a 80. rokiem życia [3, 40, 45].

Liczbę nowych zachorowań oraz zgonów z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca obliczono uwzględniając fakt, że stanowią one [redacted] wszystkich nowotworów złośliwych oskrzela i płuca [redacted] Z kolei liczbę nowych zachorowań oraz zgonów w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym obliczono na podstawie informacji, że u większości chorych [redacted] NDRP diagnozowany jest w

IIIB lub IV stopniu zaawansowania [redacted]

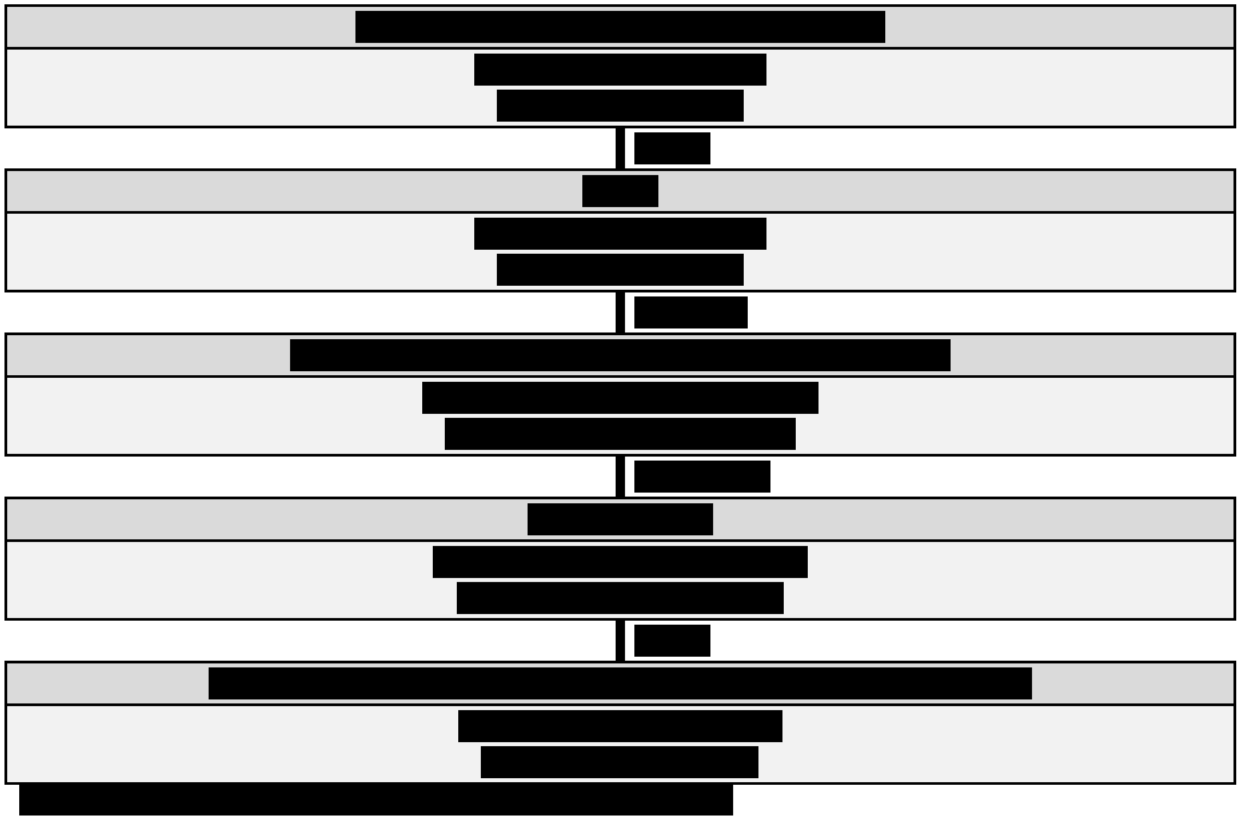
Chorzy na raka gruczołowego stanową [redacted] wszystkich chorych na raka płuca, a spośród wszystkich chorych na NDRP jest to [redacted].

Mutacje występują częściej u chorych ze szczególnymi cechami klinicznymi (w tym – pochodzenie z populacji wschodnioazjatyckiej, płeć żeńska, osoby niepalące i stwierdzony typ histologiczny NDRP: gruczolakorak, zwłaszcza z komponentem oskrzelikowo-pęcherzykowym) [18]. Szacuje się, że NDRP z mutacjami aktywującymi EGFR ma około [redacted] chorych na raka płuca w populacji zachodnioeuropejskiej oraz około [redacted] chorych w populacji azjatyckiej [97]. Z kolei u chorych (populacja europejska) z typem gruczolakoraka obecność mutacji podejrzewa się u około [redacted] chorych [23, 32]. [redacted]

Dane epidemiologiczne podsumowano w poniższej tabeli (Tabela **1**).

Tabela 1.

[redacted]



[redacted]

niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce przedstawionych w postaci wskaźnika chorobowości. Zgonie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [38] [redacted]

[redacted]

[redacted]

3.4. Czynniki ryzyka

Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na niedrobnokomórkowego raka płuca należą osoby palące (występowanie tego nowotworu jest bezpośrednio zależne od ekspozycji na karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym), jak również posiadające wywiad rodzinny w kierunku nowotworów lub narażone na ekspozycję na np. azbest, nikiel, uran oraz radon. Palenie papierosów jest jednak główną przyczyną nowotworu płuca. Znacznie mniej narażone są osoby palące cygara lub palące w sposób bierny. Z powodu wysokiego odsetka mężczyzn palących tytoń, częściej oni niż kobiety chorują na ten nowotwór. Można zaobserwować również stałą tendencję wzrostową liczby nowozdiagnozowanych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca z powodu palenia tytoniu wśród kobiet [40, 45]. Spośród chorych na raka płuca około [redacted] ma mutację w genie EGFR (mutacja ta występuje częściej u chorych ze szczególnymi cechami klinicznymi, w tym – pochodzenie z populacji wschodnioazjatyckiej, płeć żeńska, osoby niepalące i stwierdzony typ histologiczny NDRP: gruczolakorak, zwłaszcza z komponentem oskrzelikowo-pęcherzykowym) [15, 97].

3.5. Patomechanizm

[redacted]

Niedrobnokomórkowy rak płuca może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny (czynniki rakotwórcze) [19, 39, 45].

Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój niedrobnokomórkowego raka płuca to m.in. EGFR, KRAS (ang. *v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcomaviraloncogene homolog* – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza) i gen fuzyjny EML4-ALK [19].

Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest międzybłonową glikoproteiną składającą się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand oraz domeny wewnątrzkomórkowej. Domena wychodząca do wnętrza komórki posiada aktywność kinazy tyrozynowej, biorącej udział w fosforylacji tyrozyny i aktywującej szlak przekazu sygnału komórkowego. Przekazywanie sygnału poprzez EGFR w komórkach nowotworowych pobudza rozplem komórek guza, hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów [19].

Kolejnym znanym onkogenem przyczyniającym się do powstawania niedrobnokomórkowego raka płuca jest gen KRAS, kodujący białko charakteryzujące się aktywnością guanozynotrifosfatazy. Białko KRAS uczestniczy między innymi w przekazywaniu sygnału z aktywowanego genu EGFR, a mutacje w genie KRAS prowadzą do trwałej aktywacji białka KRAS. Oznacza to, że komórka nowotworowa staje się niezależna od sygnałów z EGFR [27, 50].

Gen EML4-ALK to gen fuzyjny kodujący chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej. Ekspresja ALK jest często odnotowywana w tkankach guza chorych na NDRP. Przekazywanie sygnału poprzez zmutowany gen ALK w komórkach nowotworowych zaburza przebieg szlaku receptora kinazy tyrozynowej. Ze względu na powstający w efekcie translokacji chromosomowej w genie fuzyjnym EML4-ALK w komórkach nowotworowych wadliwy szlak sygnałowy, dochodzi do produkcji nieprawidłowej formy kinazy tyrozynowej. W konsekwencji zachodzi nieprawidłowa kaskada różnorodnych reakcji, w których kolejno aktywowane białka przekazują informację do jądra i w ten sposób wywołują

ekspresję genów docelowych [28]. Mutacje w genie KRAS występują jednak wśród chorych bez mutacji w genie EGFR [26].

3.6. Rozpoznanie

Rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca powinno być potwierdzone badaniem histologicznym [31].

U chorych na NDRP w celu ustalenia możliwości leczenia oceniany jest podtyp histologiczny, a następnie zaawansowanie kliniczne choroby nowotworowej wg klasyfikacji TNM (ang. *Tumor, Nodus, Metastases* – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych) oraz stan sprawności (ang. *performance status*) w skalach: Karnofsky'ego i ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), nazywana także skalą WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) lub skalą Zubroda [9, 21, 40, 48].

W przypadku, gdy zidentyfikowanym podtypem histologicznym jest rak inny niż płaskonabłonkowy, a chory może być zakwalifikowany do leczenia terapią celowaną, dokonywana jest ocena obecności mutacji w genie EGFR [21].

3.6.1. Zaawansowanie kliniczne

Wg klasyfikacji TNM [34] niedrobnokomórkowy rak płuca oceniany jest w 9-cio stopniowej skali: rak ukryty, stopień 0, I (A, B), II (A, B), III (A, B) oraz IV. System klasyfikacji TNM opisujący anatomiczną rozległość choroby opiera się na ocenie trzech składowych:

- **T** – wielkość/rozległość guza pierwotnego;
- **N** – brak lub obecność oraz rozległość przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych;
- **M** – brak lub obecność przerzutu odległego.

Klasyfikację TNM oraz stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca zaprezentowano w poniższych tabelach.

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

Cecha		Charakterystyka
T	TX	Brak możliwości oceny ogniska pierwotnego lub istnienie guza udowodnione jedynie na podstawie obecności komórek nowotworu złośliwego w plwocinie lub popłuczynach oskrzelowych
	T0	Brak cech guza pierwotnego
	Tis	Rak *in situ*
	T1	Guz o średnicy≤3 cm, otoczony miąższem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzela głównego
	T1a	Guz, którego największy wymiar nie przekracza 2 cm
	T1b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 2 do 3 cm
	T2	Największy wymiar guza> 3 cm i ≤7 cm lub obecność jakiejkolwiek z następujących cech: zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płucnej, towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, lecz nie zajmujące całego płuca
	T2a	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 3 do 5 cm włącznie
	T2b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 5 do 7 cm
	T3	Guz o średnicy >7 cm, naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia, lub guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub oddzielny guz w tym samym płacie co guz pierwotny
	T4	Guz każdej wielkości naciekający którąkolwiek z wymienionych struktur: śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę główną lub oddzielny guz w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny
N	NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
	N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
	N1	Przerzuty w węzłach chłonnych około oskrzelowych po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych wnęki po stronie guza pierwotnego i w węzłach chłonnych wewnątrzpłucnych, w tym z zajęciem węzła chłonnego przez bezpośrednie naciekanie
	N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych podostrogowych
	N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia, wnęki po stronie przeciwnej, do guza pierwotnego, w węźle chłonnym pod mięśniem pochyłym po stronie guza po stronie przeciwnej lub w węźle chłonnym nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej
M	M0	Brak przerzutów odległych
	M1	Obecność przerzutów do odległych narządów
	M1a	Oddzielny guz (guzki) w płacie drugiego płuca; guz, któremu towarzyszą guzki w opłucnej lub wysięk w opłucnej lub w osierdziu, w którym są obecne komórki nowotworowe

Cecha		Charakterystyka
	M1b	Odległe przerzuty

Źródło: opracowanie własne na podstawie [34]

Tabela 3.
Stopnie zaawansowania nowotworu złośliwego oskrzela i płuca

Stopień	Charakterystyka		
Rak ukryty	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, b, T2a, b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	każde T	N3	M0
IV	każde T	każde N	M1

Źródło: opracowanie własne na podstawie [34]

Określenie stopnia zaawansowania choroby powinno przebiegać z dokładnym wywiadem i badaniem chorego, pobraniem plwociny do badania cytologicznego, wykonaniem RTG (technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie – promieniowanie X) i tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz wykonaniem bronchoskopii. W przypadku podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych lub innych narządów wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego lub pozytonowej tomografii emisyjnej. Dopiero po dokładnym ustaleniu zasięgu choroby, a tym samym jej stadium zaawansowania, można zaplanować leczenie [19, 21, 40].

Zaawansowanie choroby w stopniu IIIB (T4, N2, M0) może charakteryzować się naciekami śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu krtaniowego wstecznego, przełyku, trzonu kręgu lub ostrogi głównej, bądź też obecnością oddzielnego guza (guzków) w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny.

Ponadto, występują przerzuty w węzłach chłonnych (węźle chłonnym) śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych (węźle chłonnym) podostrogowych. Nie występują jednak przerzuty odległe [34].

W stopniu IIIB zaawansowanie kliniczne choroby może charakteryzować się także obecnością guza pierwotnego definiowanego dowolnie od TX do T4, wówczas przerzuty w węzłach chłonnych (węźle chłonnym) śródpiersia lub wnęki występują po stronie przeciwnej do guza pierwotnego, w węźle chłonnym pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej. Każde T, N3, M0 [34].

Zaawansowanie choroby w stopniu IV (każde T, każde N, M1) w odróżnieniu od stopnia IIIB, ale również pozostałych stopni zaawansowania klinicznego choroby, charakteryzuje się obecnością odległych przerzutów. W M1a występuje oddzielny guz (guzki) w płacie drugiego płuca, któremu towarzyszą guzki w opłucnej lub wysięk w opłucnej lub w osierdziu, w którym są obecne komórki nowotworowe. W M1b stwierdza się odległe przerzuty [34].

3.6.2. Stan sprawności

Stan sprawności chorych na nowotwór oceniany jest za pomocą skal: Karnofsky'ego oraz ECOG. Na podstawie wyników w powyższych skalach oceniana jest możliwość zastosowania chemioterapii, konieczność dostosowania dawek, a w badaniach klinicznych oceniana jest jakość życia chorych [40, 48].

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

Tabela 4.
Skala sprawności Karnofsky'ego

Stopień sprawności (%)	Definicja
100	Brak objawów choroby
90	Chory jest zdolny do normalnego funkcjonowania, obecnych kilka objawów choroby
80	Chory jest zdolny do normalnej aktywności, jednak z pewną trudnością, obecne niektóre objawy choroby
70	Chory może dbać o siebie samodzielnie, jednak nie jest zdolny do normalnej aktywności

Stopień sprawności (%)	Definicja
	lub pracy
60	Chory wymaga pomocy, może samodzielnie sprostać tylko najbardziej osobistym potrzebom
50	Chory często wymaga pomocy oraz opieki medycznej
40	Chory jest niepełnosprawny, wymaga szczególnej opieki i pomocy
30	Znaczny stopień niepełnosprawności, chory wymaga przyjęcia do szpitala nie ma jednak ryzyka zgonu
20	Bardzo zły stan chorego, wymaga pilnego przyjęcia do szpitala, konieczne są środki wspomagające lub leczenie
10	Agonia, szybko postępująca choroba, nasilenie procesów prowadzących do zgonu
0	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie [48]

Stan sprawności chorych oceniany jest także w 6-cio stopniowej skali ECOG, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Skala sprawności ECOG

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [40]

3.6.3. Diagnostyka laboratoryjna

Pojawienie się terapii celowanych sprawiło, że samo określenie typu histologicznego jest niewystarczające w doborze odpowiedniej terapii, konieczna jest także ocena markerów umożliwiających zastosowanie ukierunkowanego leczenia. W leczeniu NDRP zastosowanie znalazły leki blokujące szlak sygnałowy receptora EGFR [31].

W czasie kwalifikacji do leczenia inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR u chorych z rozpoznanym gruczolakorakiem i nieokreślonym NDRP należy w materiale tkankowym dokonać oceny obecności mutacji w genie EGFR. Ocena cytologiczna jest możliwa w części przypadków, jednak metoda ta nie stała się do tej pory powszechna. Również inne biomarkery tkankowe i surowicze nie podlegają ocenie w stosowanej praktyce klinicznej [21]. Badanie cytologiczne i histologiczne w NDRP daje [redacted] szans na trafne rozpoznanie jego podtypu [31].

Do wiarygodnej oceny mutacji genu konieczne jest otrzymanie materiału do izolacji DNA. W materiale niezbędna jest również obecność odpowiedniej ilości nowotworowego DNA [31].

W ocenie ekspresji białka EGFR stosowana jest m. in. metoda immunohistochemiczna. Celem tej metody jest rozpoznawanie antygenów, a w efekcie identyfikowanie i klasyfikacja określonych komórek w populacjach komórek, które cechuje heterogeniczność morfologiczna lub pozorna homogeniczność. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu fluorochromu bądź enzymu sprzężonych z antygenem, przez co kompleks immunologiczny antygen-przeciwciało jest widoczny pod mikroskopem [2]. Oznaczenia immunohistochemiczne w przypadku NDRP są jednak ograniczone, co wynika m.in. z rodzaju i sposobu pobierania materiału. W większości przypadków jest to materiał cytologiczny, który bardzo często jest jedynym materiałem służącym do rozpoznania klinicznego. Błony komórkowe, w czasie biopsji aspiracyjnej i w trakcie wykonywania rozmazu, częściowo są uszkadzane. Jest to powód, który uniemożliwia wiarygodną ocenę ekspresji błonowego odczynu EGFR. Wyniki ujemne w związku z tym mogą być fałszywe. Ponadto, nie opracowano szczegółowej skali odczytu, ocenia się więc obecność ekspresji a nie stopnień nadekspresji. W wyniku takiej oceny, do terapii celowanej kwalifikowany jest każdy chory, u którego stwierdzana jest ekspresja EGFR (klinicznie dodatni), jednak tylko u części tak wyselekcjonowanych chorych uzyskiwana jest odpowiedź na leczenie [31]. Ocena immunohistochemiczna EGFR w raku jelita grubego i płuca zgodnie z obecnymi wynikami badań klinicznych nie jest optymalnym rozwiązaniem do identyfikacji chorych, którzy odnieśliby korzyści z terapii anty – EGFR [43].

Mutację w genie EGFR można wykryć także za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, ang. *fluorescence in situ hybridisation*). Za pomocą techniki FISH możliwe jest m.in. określenie liczby kopii genu, wykrycie mikrodelecji czy badanie struktury i organizacji chromosomów. Metoda ta polega na tworzeniu dwuniciowych kompleksów pomiędzy specjalnie przygotowaną (wyznakowaną) sondą molekularną a badanym, jednoniciowym fragmentem DNA lub RNA (zgodnie z regułą komplementarności) [42]. Rodzaje mutacji możliwe do wykrycia tą techniką występują jednak stosunkowo rzadko [43].

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

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

- „pozytywne" (czyli takie, w których obecne jest zwielokrotnienie liczby kopii genu): charakteryzujące się występowaniem co najmniej 4 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród co najmniej 40% komórek lub z „amplifikacją genu" (wyniki charakteryzowane przez wąskie klastry genetyczne oraz stosunek liczby kopii genu do liczby chromosomów na komórkę wynoszący co najmniej 2; lub powyżej 15 kopii genu przypadających na 1 komórkę wśród co najmniej 10% komórek [16].

3.7. Objawy i rokowanie

Niedrobnokomórkowy rak płuca może przebiegać bezobjawowo. Jednak u większości chorych charakterystycznym objawem jest kaszel, często wraz z odksztuszaniem wydzieliny. Również pojawienie się krwi w plwocinie może być objawem raka płuca. Kolejnymi, pod względem częstości występowania, objawami NDRP są: duszność i ból, jako wynik naciekania guza na opłucną ścienną lub ścianę klatki piersiowej. Ból może pojawić się również z powodu zatorowości płucnej lub zapalenia płuc. Naciekanie guza na sąsiednie struktury lub przerzuty do odległych

narządów powodują szereg powikłań i zaburzeń metabolicznych. Rozwojowi nowotworu może towarzyszyć osłabienie oraz utrata wagi [25, 40, 45].

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak specyficzne wyłącznie dla nowotworu płuca. Ponieważ od momentu pojawienia się pierwszych oznak choroby do postawienia diagnozy może minąć dużo czasu, nierzadko nowozdiagnozowane przypadki NDRP zaliczane są do III, a nawet IV stopnia zaawansowania choroby wg TNM (ang. Tumor, *Lymph Nodes, Metastasis* – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych). Jest to główną przyczyną złego rokowania chorych na NDRP, gdyż zaawansowane stadium choroby uniemożliwia podjęcie radykalnego (operacyjnego) leczenia [25, 40, 45].

[redacted]

[25, 40, 45].

3.8. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD C-34)

U co najmniej [redacted] chorych w momencie diagnozy NDRP stwierdza się zaawansowane stadium choroby (według klasyfikacji TNM stopień IIIB i IV). U osób tych przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego (wycięcie guza) lub radykalnej radioterapii nie jest już możliwe. Podstawową metodą leczenia [redacted]

[redacted]

[redacted]

3.8.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne

3.8.1.1. Wytyczne

Podczas wyszukiwania wytycznych i standardów postępowania w I linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, ze względu na dużą liczbę dostępnych publikacji przyjęto kryterium ograniczające wyszukiwanie tylko, do wytycznych opublikowanych od 2010 roku.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez organizacje zagraniczne:

- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (**NCCN**, amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) na r ok 2014 dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [57];
- Wytyczne *National Cancer Institute* (**NCI,** amerykański Narodowy Instytut Onkologii) z roku 2013 dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [60];
- Wytyczne *Alberta Health Services* (**AHS**, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z roku 2012 i 2013 dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [51, 52];
- Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (**ESMO**, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2012 dotyczące leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca [56];
- Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (**ASCO**, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z roku 2011 dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [54];

- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (**NICE**, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2011 dotyczące leczenia raka płuca [58];
- Wytyczne *Italian Association of Thoracic Oncology* (**AIOT**, Włoskie Towarzystwo Onkologii Klatki Piersiowej) z roku 2011 dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [53];
- Wytyczne *Cancer Care Ontario* (**CCO**, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2011 dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [55];
- Wytyczne *Sociedad Espanola de Oncologia Medica* **(SEOM**, ang. *Spanish Society of Medical Oncology,* hiszpańskie towarzystwo onkologiczne) z roku 2010 dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [59].

[redacted]

U chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR wszystkie odnalezione wytyczne, w których mutacja jest wyszczególniana (NCCN 2014, NCI 2013, AHS 2012/2013, ESMO 2012, AIOT 2011, ASCO 2011, NICE 2011 i SEOM 2010) zalecają stosowanie monoterapii inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora dla nabłonkowego czynnika wzrostu. Przez wszystke te organizacje zalecane jest zastosowanie erlotynibu lub gefitynibu, w najnowszych wytycznych (NCCN 2014) alternatywą jest także afatynib. Wytyczne 6 organizacji (AHS 2012/2013, AIOT 2011, ASCO 2011, NICE 2011, SEOM 2010) zalecają stosowanie gefitynibu w I linii leczenia NDRP u tych chorych, często niezależnie od ich stanu sprawności. Wytyczne NCI 2013 podają również, że chorzy niepalący (lub mało palący w przeszłości) z gruczolakorakiem płuc, pochodzący z Azji wschodniej uzyskują lepsze efekty leczenia przy zastosowaniu EGFR TKI względem chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Natomiast wytyczne ESMO 2012 zaznaczają fakt, iż u chorych

z niezmutowanym genem EGFR (typu dzikiego) TKI wykazują gorszą skuteczność niż chemioterapia.

Wszystkie opisane w poniższej tabeli wytyczne dotyczące leczenia NDRP, jako podstawowy schemat podają chemioterapię cytotoksyczną opartą na związkach platyny (cisplatynie lub karboplatynie). Wskazują one również schemat dwulekowej chemioterapii, jako ten o odpowiednim stosunku skuteczności do toksyczności. Zgodnie z wytycznymi: NCI 2013, CCO 2010 dodanie 3. leku cytotoksycznego powoduje jedynie zwiększenie toksyczności bez poprawy przeżycia chorych. Wytyczne 3 organizacji (NCI 2013, ASCO 2011, CCO 2010) rekomendują stosowanie cisplatyny zamiast karboplatyny ze względu na większą odpowiedź na leczenie (zwiększenie przeżycia u chorych przyjmujących cisplatynę z lekami cytotoksycznymi III generacji). Jednakże wytyczne te nakazują ostrożność ze względu na gorszy profil bezpieczeństwa stosowania cisplatyny względem karboplatyny. Wytyczne NCI 2013, ASCO 2011, NICE 2011, AIOT 2011 oraz CCO 2010 zalecają łączenie pochodnych platyny z cytotoksycznymi lekami III generacji, np. docetakselem lub winorelbiną. Oprócz chemioterapeutyków III generacji wymieniany jest także etopozyd (AHS 2012).

Wykazano wyższą skuteczność schematu cisplatyny z pemetreksedem u chorych na NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej (NCCN 2014, NICE 2011 oraz AIOT 2011).

Zgodnie z wytycznymi AHS 2012/2013 i CCO 2010 chemioterapia powinna być prowadzona przez 4 do maksymalnie 6 cykli (u chorych odpowiadających na leczenie). W wytycznych wymieniany jest także schemat leczenia celowanego (bewacyzumab) stosowany łącznie z karboplatyną i paklitakselem (NCCN 2014, NCI 2013, ESMO 2012, AIOT 2011, ASCO 2011, CCO 2010), jednak schemat ten jest zalecany jedynie u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP, bez przerzutów do mózgu, krwioplucia (oraz innych krwotoków), niestosujących leczenia przeciwzakrzepowego, stanem sprawności ECOG > 1 oraz odpowiednią czynnością narządów wewnętrznych. Część wytycznych rekomenduje również stosowanie pemetreksedu u chorych z gruczolakorakiem (NCI 2013) oraz u chorych z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca (ESMO 2012, AIOT 2011).

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012, AHS 2012/2013, AIOT 2011, CCO 2010 u chorych powyżej 70 r.ż. zaleca się stosowanie monoterapii lekami nowej generacji, chyba że chorzy ci charakteryzują się dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1) oraz prawidłowym funkcjonowaniem narządów. Wówczas wytyczne sugerują stosowanie u nich chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny (jeżeli nie ma przeciwskazań do ich stosowania). W części z wymienionych wytycznych zaznaczono fakt, iż brak jest danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych powyżej 79 r.ż., co wiąże się z trudnością dobrania odpowiedniego leczenia dla tych chorych (NCI 2013, CCO 2010).

Tabela 6.
Wytyczne leczenia pierwszej linii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
NCCN 2014 [57]	**Leczenie NDRP (typ gruczolakorak), mutacja w genie EGFR nieznana lub brak:** • **u chorych o stanie sprawności (ECOG) 0-1:** o dwulekowe schematy chemioterapii (CIS+WIN, CIS+PEM (wykazano wyższą skuteczność oraz redukcję toksyczności w podaniu CIS+PEM w stosunku do CIS+WIN u chorych na NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej) lub CIS+GEM – wykazano wyższą skuteczność w stosunku do CIS+PEM u chorych na NDRP o histologii płaskonabłonkowej);	1#
	o podane wyżej schematy dwulekowe chemioterapii + bewacyzumab;	2A##
	o schemat chemioterapii zawierający CIS+WIN+cetuksymab;	2B###
	• **u chorych o stanie sprawności (ECOG) 2:** o dwulekowe schematy chemioterapii (CIS+WIN, CIS+PEM lub CIS+GEM).	2A##
	Leczenie NDRP (typ gruczolakorak), mutacja w genie EGFR: • **mutacja wykryta przed zastosowaniem I linii chemioterapii:** o erlotynib (zalecany u chorych ze stanem sprawności ECOG 0-4, jeśli gefitynib jest dostępny, zaleca się jego zastosowanie zamiast erlotynibu); o afatynib;	1#
	• **mutacja wykryta w trakcie stosowania I linii chemioterapii:** o należy przerwać zaplanowaną chemioterapię i rozpocząć podawanie erlotynibu lub afatynibu; o dokończyć zaplanowaną chemioterapię wraz z zastosowaniem erlotynibu lub afatynibu w jej przebiegu.	2B###
NCI 2013 [60]	**Nieoperacyjny guz w stadium IIIB:** • radiochemioterapia – sekwencyjne lub równoczesne stosowanie chemioterapii (wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność schematów opartych na cisplatynie) i radioterapii (wykazuje poprawę przeżycia względem stosowania samej radioterapii klatki piersiowej).	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
	Nieoperacyjny guz w stadium IV: • leczenie ma na celu wydłużenie czasu przeżycia i kontrolę objawów związanych z leczeniem; • złożona chemioterapia cytotoksyczna oparta na pochodnych platyny (cisplatynie lub karboplatynie) w połączeniu z: paklitakselem, gemcytabiną, docetakselem, winorelbiną, irynotekanem oraz pemetreksedem; • do czynników wpływających na skuteczność leczenia należą: o wyniki badań histologicznych (pemetreksed, inhibitory EGFR i bewacyzumab – zalecane są u chorych z gruczolakorakiem); o wiek (złożona chemioterapia – zalecana jest u starszych chorych od 70-79 r.ż. o dobrym stanie sprawności i ograniczonym występowaniem chorób współistniejących, gdyż skutkuje uzyskaniem dłuższego przeżycia i lepszej QoL względem samej BSC. Brak wystarczających danych stosowania złożonej chemioterapii u chorych ≥ 80 r.ż.); • stan sprawności (jest to najważniejszy czynnik prognostyczny dla przeżycia u chorych na NDRP).	1iiA*
	• schematy oparte na pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna) w połączeniu z winorelbiną, paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, irynotekanem i pemetreksedem charakteryzują się podobną skutecznością (w odniesieniu do przeżycia), różnią się jedynie toksycznością i na tej podstawie mogą być dobierane dla poszczególnych chorych; • schematy oparte na cisplatynie zwiększają przeżycie i kontrolę objawów związanych z chorobą; • cisplatyna i karboplatyna charakteryzują się podobną skutecznością, ale różnią się toksycznością (choć wykazano w niektórych badaniach i metaanalizach przewagę cisplatyny nad karboplatyną, jednakże stwierdzono także większe ryzyko wystąpienia objawów toksyczności, tj. nudności i wymiotów); • schematy oparte na pochodnych platyny charakteryzują się lepszą skutecznością niż schematy bez zastosowania leków z tej grupy; • dołączenie terapii celowanej do chemioterapii cytotoksycznej dwuskładnikowej może skutkować zwiększeniem przeżycia względem samej chemioterapii: • inhibitory EGFR wykazują zwiększoną skuteczność tylko u **chorych z mutacją genu EGFR**; • pemetreksed wykazuje lepszą skuteczność u chorych **z gruczolakorakiem NDRP**; • chemioterapia trójskładnikowa charakteryzuje się zwiększoną toksycznością, przy niezwiększonym przeżyciu względem chemioterapii dwuskładnikowej.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
	• wielolekowa chemioterapia cytotoksyczna z bewacyzumabem lub z cetuksymabem: • wykazano, że dołączenie bewacyzumabu do paklitakselu i karboplatyny u chorych **z niepłaskonabłonkowym NDRP**, o dobrym stanie sprawności, bez krwioplucia lub innych krwawień w wywiadzie oraz niedawnych zdarzeń sercowo naczyniowych, może zwiększyć odpowiedź na leczenie.	1iiA*
	U chorych z mutacją EGFR zaleca się stosowanie monoterapii inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora dla nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR TKI) – u tych chorych obserwuje się korzystniejszy PFS (jednak nie OS) względem standardowo stosowanej chemioterapii, charakteryzują się także lepszym profilem bezpieczeństwa względem chemioterapii: • EGFR TKI (erlotynib i gefitynib) charakteryzują się lepszą skutecznością względem chemioterapii opartej na pochodnych platyny u niepalących / byłych „lekkich" palaczy (ang. *former light smokers*) chorych z gruczolakorakiem płuc pochodzących ze wschodniej Azji (jest prawdopodobne, że wyniki te dotyczą także populacji innej niż azjatycka).	b/d
AHS 2012/2013 [51, 52]	**III stadium zaawansowania** (AHS 2012): • w przypadku nowotworu nieoperacyjnego w I linii zalecane są schematy dwulekowe oparte na związkach platyny; • dobre rokowania (ECOG 0-2, niska utrata wagi, dobre rezerwy oddechowe) – zalecane są schematy z cisplatyną w połączeniu z etopozydem lub winorelbiną, a także radioterapia **IV stadium zaawansowania** (AHS 2013): • standardem postępowania w I linii leczenia są schematy dwulekowe oparte na związkach platyny. Schematy trójlekowe nie są zalecane w I linii leczenia. Leczenie powinno odbywać się przez 4 cykle u większości chorych oraz przez nie więcej niż 6 cykli u chorych odpowiadających na leczenie; • akceptowalną opcją leczenia są schematy dwulekowe nieoparte na związkach platyny lub monoterapia; • ECOG = 2 – zalecane są: winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel w monoterapii; • osoby starsze nietolerujące związków platyny – zalecane są: winorelbina, gemcytabina lub docetaksel w monoterapii (osoby starsze z ECOG 0-1 powinny otrzymywać schematy dwulekowe oparte na związkach platyny. • dla **chorych z mutacją EGFR** w pierwszej linii zalecany jest gefitynib. Testy na obecność mutacji EGFR powinny być rutynowo wykonywane u wszystkich chorych ze zdiagnozowanym zaawansowanym NDRP (o histologii gruczolakoraka lub gruczolako-płaskonabłonkowej), u których rozważane jest rozpoczęcie terapii I linii gefitynibem (niezależnie od płci, rasy czy palenia tytoniu).	b/d
ESMO 2012 [56]	**Leczenie NDRP w stadium IV u chorych o stanie sprawności (ECOG) 0-2:** • wybór strategii leczenia powinien być oparty na wynikach badania histologicznego, określeniu molekularnej patologii guza,	I, A**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
	wieku, stanu sprawności, chorób współistniejących oraz preferencji chorego; • zaleca się stosowanie leczenia systemowego.	
	U chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP, ECOG 0-1: • chemioterapia oparta na pochodnych platyny (wydłuża przeżycie i poprawia QoL oraz kontrolę objawów): • schematy z zastosowaniem cisplatyny zalecane są u chorych, leczonych lekami III generacji – w tym gemcytabiną i taksanami, (wykazuje lepsze OS względem karboplatyny, jednak karboplatyna charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa - częstości występowania zaburzeń funkcjonowania układu pokarmowego, neuro- i nefrotoksyczności względem cisplatyny, jednakże karboplatyna częściej powoduje występowanie hematotoksyczności).	I, B***
	• pemetreksed (zapewnia lepsze OS względem gemcytabiny).	II, B^
	• dołączenie bewacyzumabu do paklitakselu z karboplatyną zalecane jest po wykluczeniu przeciwwskazań (zwiększa OS); • schematy niezawierające pochodnych platyny z zastosowaniem leków III generacji powinny być rozważone jedynie w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do leczenia lekami opartymi na związkach platyny.	I, A**
	Chorzy ze stanem sprawności ECOG ≥ 2: • stosowanie chemioterapii powoduje wydłużenie przeżycia, i polepszenie QoL względem BSC.	I, B***
	• monoterapia gemcytabiną, winorelbiną lub taksanem stanowią jedynie jedną z opcji; • stosowanie schematów chemioterapii opartych na pochodnych platyny może być również rozważone. **Chorzy ze stanem sprawności ECOG 3-4:** • powinna być zastosowana BSC, jeśli nie jest stwierdzona u nich aktywująca mutacja w genie EGFR.	II, B^
	Chorzy ≥ 70 r. ż. z zaawansowanym NDRP: • monoterapia zalecana jest u chorych, u których występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (do takich zaliczane są osoby starsze).	I, B^
	• terapia skojarzona – karboplatyna z paklitakselem (skutkuje zwiększeniem przeżycia u chorych w wieku 70-89 lat ze stanem	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
	sprawności 0-2 względem monoterapii winorelbiną lub gemcytabiną); • chemioterapia oparta na pochodnych platyny, zalecana jest dla chorych o stanie sprawności 0-1 oraz w poszczególnych przypadkach ze stanem sprawności 2 i odpowiedniej czynności narządów.	
	Chorzy ze stwierdzoną aktywującą mutacją EGFR: • zaleca się stosowanie TKI (erlotynibu lub gefitynibu); • TKI nie są zalecane u chorych z genem EGFR typu dzikiego (EGFR WT – ang. *wild type*) – wykazano ich gorszą skuteczność względem chemioterapii.	I, A**
	• erlotynib lub gefitynib jest również zalecany u chorych ze stanem sprawności ECOG 3-4.	II, A**
ASCO 2011 [54]	• wybór stosowanego schematu chemioterapii (monoterapia lub politerapia) nie powinien zależeć tylko od wieku chorego; • akceptowalne jest stosowanie cisplatyny lub karboplatyny, w połączeniu z lekami cytotoksycznymi III generacji, tj.: docetaksel, gemcytabina, irynotekan, paklitaksel, pemetreksed i winorelbina; • schematy z zastosowaniem cisplatyny, charakteryzują się wyższą odpowiedzią na leczenie względem karboplatyny, ponadto istnieją dowody, że cisplatyna w połączeniu z lekami cytotoksycznymi III generacji może zwiększać OS. Natomiast karboplatyna charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa względem cisplatyny (w odniesieniu do częstości nudności, nefro- i neurotoksyczności), za wyjątkiem częstości występowania trombocytopenii (która występuje częściej u chorych leczonych karboplatyną); • bewacyzumab (15 mg/kg m.c. w cyklach 3 tygodniowych) z karboplatyną/paklitakselem u wszystkich chorych, za wyjątkiem tych z płaskonabłonkowym NDRP, przerzutami do mózgu, klinicznie znaczącym krwiopluciem, niewystarczającą czynnością narządów, stanem sprawności ECOG > 1, stosujących terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe, klinicznie istotnymi chorobami układu krążenia lub też z medycznie niekontrolowanym nadciśnieniem. Bewacyzumab może być stosowany dopóki jest dobrze tolerowany lub do progresji choroby; • cetuksymab z cisplatyna/winorelbiną u chorych **ze stwierdzoną mutacją EGFR**, określoną za pomocą metody immunohistochemicznej (IHC). Cetuksymab może być stosowany dopóki jest dobrze tolerowany lub do progresji choroby. **Chorzy na NDRP w stadium IV, o stanie sprawności ECOG 0-2:** • stosowanie chemioterapii cytotoksycznej w I linii leczenia powinno być zaprzestane w chwili progresji choroby lub po 4 cyklach chemioterapii u chorych ze stabilną, ale nieodpowiadającą na leczenie chorobą. Natomiast chemioterapia złożona z 2 leków cytotoksycznych powinna być podawana nie dłużej niż przez 6 cykli. o u chorych ze stabilna chorobą lub chorobą nieodpowiadającą na leczenie po 4 cyklach chemioterapii, powinno się rozważyć zastosowanie natychmiastowej monoterapii pemetreksedem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP) albo docetakselem lub erlotynibem. W przypadku progresji choroby akceptowana jest przerwa w leczeniu pomiędzy	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
	I linią cytotoksycznej chemioterapii, a II linią leczenia. • **chorzy o stanie sprawności 0 lub 1**: zaleca się stosowanie terapii złożonej z 2 leków cytotoksycznych. Preferowane są schematy oparte na pochodnych platyny (wykazano dla nich większy odsetek odpowiedzi (*superior in response rate*) w stosunku do schematów bez zastosowania pochodnych platyny oraz marginalnie większe OS). Schematy bez platyny powinny być stosowane u chorych z przeciwwskazaniami do terapii z zastosowaniem platyny; • **chorzy o stanie sprawności 2**: zaleca się stosowanie monoterapii, nie ma wystarczających danych umożliwiających ostateczne określenie zasadności stosowania terapii złożonej z dwóch leków cytotoksycznych u tych chorych; • u **chorych z potwierdzoną mutacją EGFR** zaleca się stosowanie gefitynibu lub erlotynibu w I linii leczenia; • u **chorych z guzem bez mutacji EGFR lub z mutacją o nieznanym statusie** zaleca się stosowanie chemioterapii cytotoksycznej; brak jest wystarczających dowodów na skuteczność stosowania gefitynibu i erlotynibu w monoterapii, poza tym nie zaleca się stosowania u tych chorych połączenia terapii celowanej z chemioterapią cytotoksyczną.	
NICE 2011 [58]	• zalecana jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny oraz leku III generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina); u chorych nietolerujących terapii skojarzonej z pochodnymi platyny należy rozważyć monoterapię lekami III generacji; • gefitynib rekomendowany jest jako jedna z opcji leczenia I linii u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w przypadku, gdy wynik testu na obecność mutacji EGFR jest pozytywny. • pemetreksed nie jest zalecany w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu innym niż gruczolakorak.	b/d
AIOT 2011 [53]	**U chorych z mutacją EGFR** w pierwszej kolejności należy rozważyć podanie gefitynibu, wśród chorych ze stanem sprawności 0-1 w szczególności, wśród chorych z odpowiednimi cechami klinicznymi i patologicznymi (osoby nigdy niepalące lub palące w przeszłości, płaskonabłonkowy rak płuca).	Poziom wiarygodności: IB^^
	U chorych o stanie sprawności 2 z potwierdzoną mutacją EGFR z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym zalecane jest stosowanie gefitynibu.	Poziom wiarygodności: IB^^ Poziom rekomendacji: A^^^
	W przypadku chorych starszych (powyżej 70 roku życia) z potwierdzoną mutacją EGFR zalecane jest podanie gefitynibu.	Poziom wiarygodności:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
		IA[&] Poziom rekomendacji: A^^^
	Stan sprawności 0-1: • jako standardowa terapia wśród dorosłych chorych zalecana jest chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatynie lub karboplatynie); • w przypadku chorych z płaskonabłonkowym zaawansowanym rakiem płuca odpowiednich do terapii I linią zalecane jest zastosowanie związków platyny w skojarzeniu z lekami III generacji z wyjątkiem pemetreksedu; • opcją terapeutyczną dla chorych z typem niepłaskonabłonkowym jest skojarzenie związków platyny z lekami III generacji, włączając pemetreksed; • bewacyzumab z karboplatyną i paklitakselem lub cisplatyną i gemcytabiną jest dalszą opcją dla chorych, odpowiednich do tej terapii.	b/d
	• karboplatyna i paklitaksel powinny być rozważone jako podpora leczenia bewacyzumabem; • chemioterapia oparta na cisplatynie i lekach III generacji są zalecane w leczeniu chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stopniu sprawności 0-1 i bez znacznych współistniejących chorób. W przypadku, gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny uzasadnione jest zastosowanie leków III generacji; • wśród osób starszych (powyżej 70 roku życia) z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca monoterapia lekami III generacji jest opcją dla praktyki klinicznej.	Poziom wiarygodności: IA[&] Poziom rekomendacji: A^^^
	• wśród chorych starszych (powyżej 70 roku życia) z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu sprawności 0-1, bez znacznych chorób współistniejących i z odpowiednim funkcjonowaniem narządów wewnętrznych, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny wraz ze zmniejszonymi dawkami cisplatyny lub karboplatyny.	Poziom wiarygodności: IB^^ Poziom rekomendacji: A^^^

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
	• pierwsza linia chemioterapii jest zalecana w przypadku chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stanie sprawności 2, związane jest to ze znaczną korzyścią w przeżyciu całkowitym i jakości życia, w porównaniu z BSC.	Poziom wiarygodności: IA[&] Poziom rekomendacji: A^^^
	• zastosowanie pojedynczego leku III generacji jest uzasadnioną opcją leczenia. Kombinacja chemioterapii opartej na karboplatynie lub niskich dawkach cisplatyny jest również uzasadnioną alternatywną opcją leczenia.	Poziom wiarygodności: IIB[&&] Poziom rekomendacji: B[&&&]
CCO 2010 [55]	**U dorosłych chorych na NDRP w stadium IIIB i IV, o stanie sprawności w skali ECOG 0-1 lub 2** zaleca się stosowanie następujących schematów terapii: • chemioterapia dwulekowa z zastosowaniem związków platyny i leków nowej generacji (stwierdzona wyższa skuteczność i niższa toksyczność niż schematów składających się wyłącznie z leków nowej generacji): o u chorych otrzymujących leczenie oparte na pochodnych platyny zaleca się stosowanie cisplatyny, z uwagi na zwiększone przeżycie i uzyskanie lepszej odpowiedzi na leczenie względem karboplatyny (jednakże analiza profilu bezpieczeństwa wykazała przewagę karboplatyny nad cisplatyną); • terapia celowana zalecana jest w poszczególnych grupach chorych: o bewacyzumab (15 mg/kg m.c.) z karboplatyną i paklitakselem u chorych z zaawansowanym NDRP, z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1), z dominującym typem płaskonabłonkowym, bez przerzutów do mózgu, krwioplucia (skłonności do krwawień lub koagulopatii); o nie rekomenduje się stosowania EGFR TKI z dwulekowymi schematami chemioterapii poza badaniami klinicznymi (do czasu uzyskania wystarczających dowodów ich skuteczności w poszczególnych grupach chorych); • monoterapia lekami nowej generacji, zalecana jest w przypadku chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (należy uwzględnić wiek, toksyczność interwencji itp.). Brak wystarczających dowodów umożliwiających określenie skuteczności konkretnych leków nowej generacji względem innych leków z tej grupy, nie zaleca się jedynie stosowania gemcytabiny (nie wykazano poprawy przeżycia względem BSC (ang. *best supportive care*)); • chemioterapia trzylekowa (i więcej) nie jest zalecana ze względu na zwiększoną toksyczność bez zwiększenia przeżycia względem chemioterapii dwulekowej. **Chorzy ≥ 70 r.ż.:**	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Wytyczne	Poziom rekomendacji
	• zalecana jest monoterapia lekami nowej generacji zamiast BSC. U chorych, u których nie ma przeciwwskazań do politerapii lub stosowania pochodnych platyny, można rozważyć schemat dwulekowy chemioterapii; • brak danych dotyczących schematów leczenia chorych ≥ 80 r.ż. Dawkowanie: • zaleca się stosowanie chemioterapii przez maksymalnie 4-6 cykli leczenia (prowadzenie leczenia przez więcej niż 3-4 cykle zwiększa PFS, jednak wiąże się ze zwiększeniem toksyczności i pogorszeniem QoL); • nie rekomenduje się stosowania paklitakselu (w schemacie 1-tygodniowym) z lekami innymi niż pochodne platyny.	
SEOM 2010 [59]	**Chorzy w IV stopniu zaawansowania NDRP w stanie sprawności od 0 do 1** : • **chorzy z potwierdzoną mutacja w genie EGFR** – zalecany jest gefitynib; • **status mutacji EGFR nieznany** – zalecane jest zastosowanie: o chemioterapia cytotoksyczna; o schemat bewacyzumab + chemioterapia cytotoksyczna u chorych nie przyjmujących leczenia przeciwzakrzepowego, u których wykryto niepłaskonabłonkowy typ histologiczny nowotworu, u których nie stwierdza się wymagającego interwencji klinicznej krwioplucia i niekontrolowanego nadciśnienia; o schemat cisplatyna + pemetreksed u chorych z niepłaskonabłonkowym typem nowotworu; **Chorzy w IV stopniu zaawansowania NDRP w stanie sprawności 2** wskazana jest monoterapia, a także u osób starszych (jednak niektóre starsze osoby mogą być leczone w taki sam sposób jak osoby młodsze); BSC u chorych **w stanie sprawności od 3 do 4**.	b/d

*randomizowane, kontrolowane, niezaślepione badanie kliniczne z całkowitą śmiertelnością jako punkt końcowy

**na podstawie danych z metaanaliz wielu, poprawnie zaprojektowanych badań kontrolowanych. Badania randomizowane z niskim ryzykiem wyników fałszywie pozytywnych i/lub fałszywie negatywnych (wysoka moc). Dowody na poziomie I lub zgodne dowody, pochodzące z badań typu II, III lub IV

***na podstawie danych z metaanaliz wielu, poprawnie zaprojektowanych badań kontrolowanych. Badania randomizowane z niskim ryzykiem wyników fałszywie pozytywnych i/lub fałszywie negatywnych (wysoka moc). Dowody pochodzące z badań poziomie II, III lub IV, których wyniki są ogólnie zgodne

#na podstawie wysokiej jakości dowodów, poparte jednomyślną decyzją członków NCCN co do zasadności stosowania danej interwencji

##na podstawie niższej jakości dowodów, poparte jednomyślną decyzją członków NCCN co do zasadności stosowania danej interwencji

###na podstawie niższej jakości dowodów, poparte decyzją członków NCCN co do zasadności stosowania danej interwencji

^na podstawie danych pochodzących z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego. Badania randomizowane z wysokim ryzykiem wyników fałszywie dodatnich i/lub negatywnych (niska moc). Dowody pochodzące z badań poziomie II, III lub IV, których wyniki są ogólnie zgodne

^^na podstawie danych pochodzących z przynajmniej jednego badania randomizowanego

^^^na podstawie danych pochodzących z przeglądów systematycznych i metaanaliz badań z randomizacją lub pochodzących z przynajmniej jednego badania randomizowanego

[&]na podstawie danych pochodzących z przeglądów systematycznych i metaanaliz badań z randomizacją

[&&]na podstawie danych pochodzących z przynajmniej jednego innego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego

[&&&]na podstawie danych pochodzących z przynajmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji lub pochodzących z przynajmniej jednego innego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego lub pochodzące z badań obserwacyjnych

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60].

3.8.1.2. Rekomendacje

Dodatkowo, odnaleziono dokumenty opisujące rekomendacje dla leków stosowanych w I linii leczenia chorych na lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP:

- [redacted] rekomendacja *National Institute for Health and C linical Excellence* (**NICE**, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [redacted]
- [redacted] rekomendacja *Cancer Care Nova Scotia* (**CCNS**, organizacja zapewniająca profilaktykę onkologiczną na terenie Nowej Szkocji w Kanadzie) [redacted]
- [redacted] rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (**SMC**, szkockie konsorcjum medyczne) [redacted]
- [redacted] rekomendacja *National Institute for Health and C linical Excellence* (**NICE**, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [redacted]
- [redacted] rekomendacja *National Institute for Health and C linical Excellence* (**NICE**, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [redacted]
- [redacted] rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (**SMC**, szkockie konsorcjum medyczne) [redacted]
- [redacted] rekomendacje *Scottish Medicines Consortium* (**SMC**, szkockie konsorcjum medyczne) [redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe podsumowanie informacji zawartych w odnalezionych dokumentach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Podsumowanie rekomendacji [redacted]

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Oceniana interwencja	Rekomendacja
[redacted]		
NICE [redacted]	[redacted]	[redacted]
SMC [redacted]	[redacted]	[redacted]
NICE [redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
CCNS [redacted]	[redacted]	[redacted]

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Oceniana interwencja	Rekomendacja
SMC [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
SMC [redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]

3.8.2. Zalecenia i rekomendacje polskie

3.8.2.1. Zalecenia

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych polskich organizacji zrzeszających lekarzy pulmonologów i onkologów odnaleziono następujące dokumenty:

- Zalecenia *Polskiej Unii Onkologii* (PUO) z 2013 roku, dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych płuca i opłucnej [21];
- Zalecenia *Grupy Ekspertów* z 2010 roku, dotyczące systemowego leczenia chorych na NDRP [18].

[redacted]

Zalecenia PUO wnikliwie opisują możliwość zastosowania jednoczesnej lub sekwencyjnej chemioradioterapii. Przy czym pozostają w zgodzie z przedstawionymi powyżej dokumentami opublikowanymi przez organizacje międzynarodowe odnośnie stosowania schematów dwulekowych oraz przewagi terapeutycznej cisplatyny nad karboplatyną (dopuszczają zastosowanie tej ostatniej jedynie w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny). Schematy dwulekowe powinny być złożone z cisplatyny (opcjonalnie z karboplatyny) oraz z etopozydu, winorelbiny, docetakselu, paklitakselu, pemetreksedu lub gemcytabiny. Natomiast schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed zalecany jest u chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego.

Dokument opracowany przez *Grupę Ekspertów* opisuje terapię w grupie chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV i stopniu sprawności od 0 do 1 (w wybranych przypadkach do 2), u których nie stwierdzono innych chorób, których przebieg mógłby ograniczać zaplanowaną terapię. W codziennej praktyce rzadko spotyka się chorych spełniających wszystkie te kryteria, jednak zaproponowane schematy terapeutyczne wyznaczają aktualny kierunek działania w systemowym leczeniu chorych na NDRP. Standardem jest schemat dwulekowy składający się z cisplatyny i leku III generacji (tj. winorelbiny, gemcytabiny, paklitakselu, docetakselu lub pemetreksedu). U chorych na niepłaskonabłonkowy typ NDRP zalecane jest podawanie cisplatyny z pemetreksedem, natomiast u osób starszych chemioterapia wielolekowa. [redacted]

Zarówno według zaleceń PUO jak i *Grupy Ekspertów* chorym można podać 4 cykle chemioterapii (a w przypadku utrzymującej się i postępującej odpowiedzi przedłużyć leczenie o 2 dodatkowe cykle).

[redacted]

Szczegółowe podsumowanie odnalezionych zaleceń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8.
Zalecenia organizacji polskich dotyczące I linii leczenia chorych na lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP

Organizacja i rok wydania zaleceń	Zalecenia
PUO 2013 [21]	[redacted]

Organizacja i rok wydania zaleceń	Zalecenia
[redacted]	[redacted]
Grupa Ekspertów 2010 [18]	[redacted]

Organizacja i rok wydania zaleceń	Zalecenia
	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18, 21]

3.8.2.2. Rekomendacje

Odnaleziono również rekomendacje Prezesa polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [redacted]

Szczegółowe podsumowanie informacji zawartych w poszczególnych rekomendacjach znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Rekomendacje AOTM dotyczące leków stosowanych w I linii leczenia chorych na lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Oceniana interwencja	Rekomendacje
[redacted]		
AOTM [redacted]	[redacted]	[redacted]
AOTM [redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
AOTM [redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [61, 62, 63, 64]

3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W Polsce leczenie pierwszej linii NDRP oparte jest przede wszystkim na *Programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34)* obejmującym stosowanie pemetreksedu (w skojarzeniu z cisplatyną), gefitynibu i erlotynibu [30].

Do programu kwalifikowani są chorzy w wieku powyżej 18 lat w stopniu zaawansowania choroby IIIB i IV oraz stanie sprawności od 0 do 1. Zmiany nowotworowe muszą być możliwe do zmierzenia. Chorzy nie mogą mieć stwierdzonych współistniejących oraz poważnych chorób, powinni mieć prawidłową czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby (szczegóły przedstawione w tabeli poniżej). [redacted]

Do terapii gefitynibem i erlotynibem włączani mogą być chorzy z rozpoznanym gruczolakorakiem lub nowotworem z przewagą tych typów histologicznych. Konieczne jest potwierdzenie mutacji aktywującej w genie EGFR (w przypadku gefitynibu mutacji genu EGFR w eksonie 19. lub 21., tzw. *common mutation*). Do terapii pemetreksedem nie jest konieczne potwierdzenie mutacji w genie EGFR, [redacted]

[redacted]

Szczegółowy sposób podawania poszczególnych substancji oraz kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10.
Program lekowy – leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
1. Kryteria kwalifikacji **1.1 Pierwsza linia leczenia** **1.1.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:** 1) rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego; 2) potwierdzona mutacja genu EGFR w eksonie 19. lub 21.; 3) zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV; 4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; 5) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniowania; 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz nieobecność objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania; 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 9) nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagającego leczenia); 10) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: a) liczba granulocytów większa lub równa 1 500/mm^3 b) liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm^3; 11) prawidłowa czynność nerek: a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; 12) prawidłowa czynność wątroby:	**1. Gefitynib** 1.1. Zalecana dawka dobowa gefitynibu wynosi 250 mg (1 tabletka) i powinna być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie o tej samej porze dnia. 1.2. Każdy cykl leczenia obejmuje 28 dni – 28 tabletek. **2. Erlotynib** 2.1. Zalecana dawka dobowa erlotynibu wynosi 150 mg (1 tabletka) i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 120 minut po posiłku. 2.2. Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 30 tabletek. 2.3. Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 (cytochrom) lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki (zgodnie z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego*).	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia** **1.2 Gefitynib w pierwszej linii leczenia** 1) histologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji genu EGFR w eksonie 19. lub 21.; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzniony miąższ płucny; 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. **1.3 Erlotynib w pierwszej linii leczenia** 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR; 3) morfologia krwi z rozmazem;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; 13) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w ChPL (*Charakterystyce Produktu Leczniczego*)); 14) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. **1.1.2 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:** 1) rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego; 2) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania; 4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; 5) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniowania; 6) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR w komórkach raka; 7) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe); 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,		4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzniony miąższ płucny; 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. **2. Monitorowanie skuteczności leczenia:** **2.1. Gefitynib w pierwszej linii leczenia:** 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzniony miąższ płucny; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia. **2.2. Erlotynib w pierwszej linii leczenia:** 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenie rytmu wymagające leczenia; 11) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; 12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną *Charakterystyką Produktu Leczniczego*; 13) prawidłowa czynność nerek: c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, d) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; 14) prawidłowa czynność wątroby: c) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, d) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; 15) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*; 16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. **2. Określenie czasu leczenia w programie** **2.1 Gefitynib, erlotynib** 2.1.1 Stosowanie gefitynibu w ramach pierwszej linii leczenia oraz erlotynibu w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. 2.1.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):		w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzniony miąższ płucny; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubiny). Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 2) w czasie leczenia – co 2 cykle leczenia – ważność badania – 14 dni; 2.1.3 Badania obrazowe obejmują ocenę: 1) zmiany pierwotnej: a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzniony miąższ płucny; 2) zmian przerzutowych – w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych. Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia. 2.1.4 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych. 2.1.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowiedz) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). **3. Kryteria wyłączenia z programu:** 1) progresja choroby: a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany – potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (*Common Toxicity Criteria*); 4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (*Common Toxicity Criteria*);		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
5) nadwrażliwość na lek lub na substancje pomocniczą; 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynibu) według kryteriów WHO lub ECOG; 7) przerwa w przyjmowaniu erlotynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia. 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.		

Źródło: opracowanie własne na podstawie [30]

4. Interwencja – afatynib

Afatynib jest substancją czynną produktu leczniczego Giotrif®. Produkt ten został dopuszczony do obr otu na terenie Unii Europejskiej dnia 25 września 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. Giotrif® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych 20 mg, 30 mg, 40 mg i 50 mg [4].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) afatynib należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej; kod ATC: L 01 XE 13 [4].

4.1. Działanie leku

Afatynib jest silnym, selektywnym i nieodwracalnym blokerem receptorów z rodziny ErbB. Łączy się on kowalencyjnie i blokuje nieodwracalnie sygnały ze wszystkich homo- i heterodimer utworzonych przez cząsteczki z rodziny ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ang. *human epidermal receptor 2* – ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2), ErbB2, ErbB3 i ErbB4 [4].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Giotrif®, stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR [4].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie produktem Giotrif® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Status mutacji EGFR powinien być ustalony przed rozpoczęciem leczenia [4].

Dawkowanie:

Zalecana dzienna doustna dawka leku Giotrif® wynosi 40 mg [4].

Giotrif® należy przyjmować na czczo. Jedzenie nie powinno być spożywane co najmniej trzy godziny przed i co najmniej jedną godzinę po zażyciu leku Giotrif® [4].

Leczenie za pomocą produktu Giotrif® należy kontynuować do momentu progresji choroby lub do czasu nietolerowania przez chorego [4].

Zwiększanie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę może być rozważone u chorych, którzy tolerują dawkę 40 mg/dobę (brak biegunki, wysypki na skórze, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych, które występują w stopniu nasilenia >1 wg CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w p ierwszych 3 tygodniach leczenia. Nie należy zwiększać dawki u chorych, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobowa dawka wynosi 50 mg [4].

Skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Giotrif® [4].

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [38] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [44] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia raka płuca*, analizy zagranicznych i polskich rekomendacji oraz zaleceń polskich i wytycznych zagranicznych.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6. Analiza systemu refundacji

[redacted]

[redacted] *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* regulowanego *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* [30].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

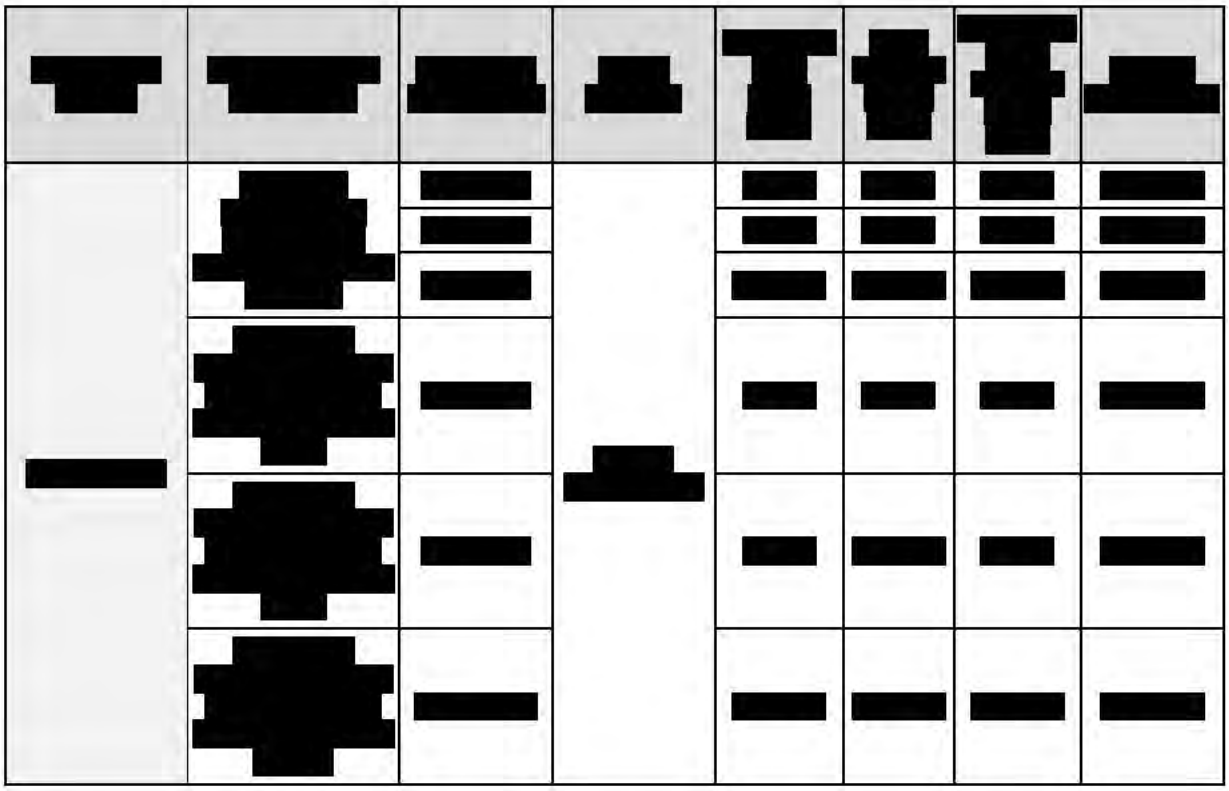
6.2. Sposób finansowania afatynibu

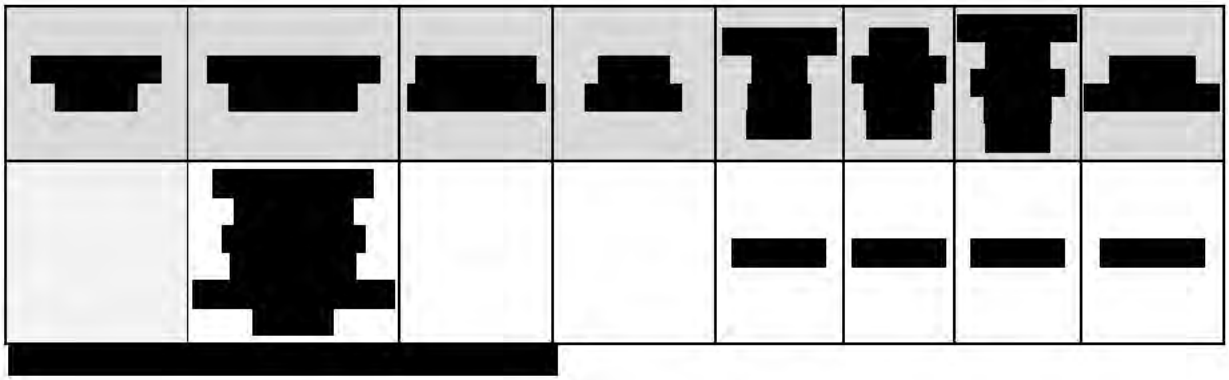
W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że afatynib nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,* ani w wykazie leków stosowanych w ramach programu lekowego, ani w wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii, regulowanymi *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków,*

środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. [30].

Wnioskowanym sposobem finansowania afatynibu jest *Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.*

[redacted]





7. Przegląd systematyczny

W pierwszym etapie wyszukiwanie będzie ukierunkowane na odnalezienie już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii oraz przeglądów systematycznych. Jeżeli nie dostarczą one dostatecznie aktualnej i wyczerpującej informacji, w drugim etapie, wyszukiwane będą badania pierwotne, w których badana technologia porównana jest bezpośrednio z wybranymi komparatorami, [redacted]

7.1. Źródła danych

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

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

Ponadto w celu odnalezienia abstraktów konferencyjnych badań pierwotnych przeszukano strony internetowe ASCO i ESMO.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register.*

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

[redacted]

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

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted] W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ([redacted]) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2, 7.4.2, 7.5.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz interwencji badanej (afatynib). Celem zwiększenia czułości strategii nie zastosowano ograniczenia odnośnie komparatorów, punktów końcowych ani metodyki. Ponadto ta sama strategia została wykorzystana zarówno w I jak i w II etapie przeglądu. W I etapie przeglądu w bazie Cochrane Library nie uwzględniono publikacji znajdujących się

w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) zawierającej publikacje ograniczone pod względem metodyki do pierwotnych badań klinicznych. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.7.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne[9] z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i in terwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [38]). które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: dorośli chorzy na NDRP [redacted]
- **interwencja**: afatynib [redacted]

[9] przeglądy spełniające kryteria Cook'a [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

- **metodyka**: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne[10] z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;
- **punkty końcowe**: podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów uwzględniano wszystkie punkty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie stosując żadnych ograniczeń.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wczesne stadia NDRP, chorzy wcześniej leczeni;
- **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka**: badania pierwotne, opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library – z wyjątkiem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL)) odnaleziono [redacted] publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie [redacted]

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą – [redacted] [72]. Celem odnalezionego przeglądu było porównanie skuteczności [redacted] względem chemioterapii. [redacted]

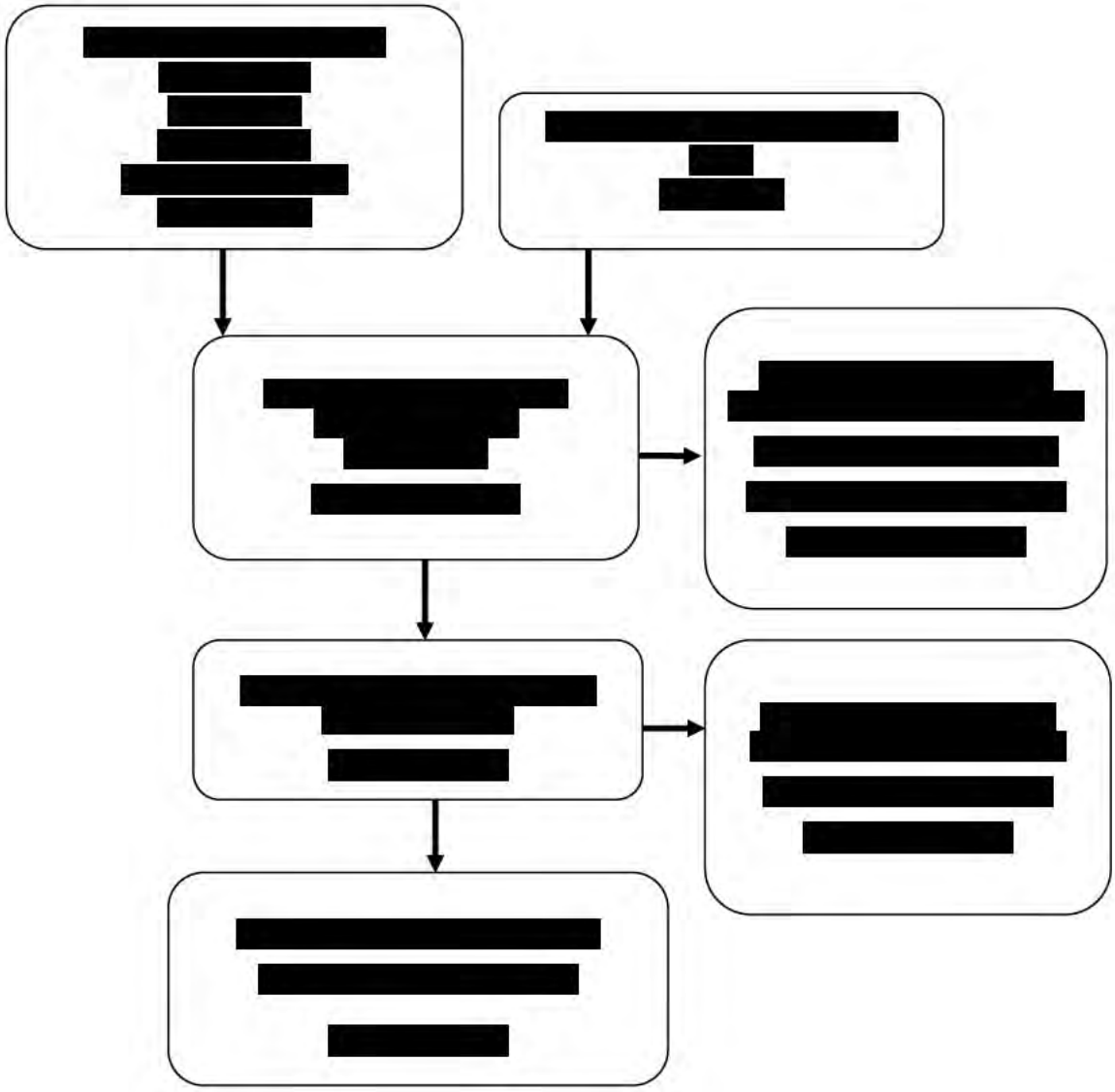
[10] przeglądy spełniające kryteria Cook'a [8]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

[redacted]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (oraz dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA[11] (Rysunek **1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Na poziomie pełnych tekstów nie wykluczono żadnego badania.

[11]ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz (dawniej QUOROM)

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [36]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami

Podczas I etapu przeglądu włączono jedynie przegląd systematyczny [redacted] względem chemioterapii [redacted]

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie przeglądu zastosowano taką samą strategię wyszukiwania jak w I etapie, strategia zawierała terminy odnoszące się do populacji docelowej (niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz interwencji badanej (afatynib). Celem zwiększenia czułości strategii nie zastosowano ograniczenia odnośnie komparatorów, punktów końcowych ani metodyki. Ta sama strategia została wykorzystana zarówno w I jak i w II etapie przeglądu. Dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.4.2). W tym etapie przeglądu w bazie Cochrane Library uwzględniono publikacje znajdujące się jedynie w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) zawierającej publikacje ograniczone pod względem metodyki do pierwotnych badań klinicznych. Dodatkowo, przy użyciu zapytań dotyczących interwencji badanej (afatynib) przeszukano strony internetowe ASCO (ograniczono do zakładki *lung cancer*) i ESMO.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLWMiPB zastosowano także czułą strategię wyszukiwania, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla afatynibu w leczeniu NDRP, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku (w rejestrze *The U.S. National*

Institutes of Health zastosowano także zapytanie odnoszące się do populacji – rak płuca).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami [redacted]

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych wraz z wynikami przedstawiono w załączniku 11.7.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia badań w bazach głównych:

- **populacja**: dorośli chorzy na NDRP [redacted]

[redacted]

[redacted]

- **punkty końcowe**: wszystkie istotne dla niniejszej analizy punkty końcowe, m.in. jakość życia, czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka**: badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji[12]), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań w bazach głównych:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wczesne stadia NDRP, chorzy wcześniej leczeni;
- **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator**:
  - inny niż wyżej wymieniony;
  - n/d (w przypadku konieczności wykonania porównania pośredniego lub włączania badan jednoramiennych);
- **punkty końcowe**: nie dotyczy[13];

[12] Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatorów

[13] Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia publikacji zarówno na poziomie abstraktów jak i na poziomie pełnych tekstów

- **metodyka**: opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania wtórne (np. poglądowe), publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Podczas przeszukiwania stron internetowych ASCO i ESMO zastosowano takie same kryteria jak w przypadku baz głównych.

W bazach EMA, FDA oraz URPLWMiPB szukano danych jedynie do dodatkowej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji, dlatego kryteria dotyczące populacji oraz interwencji były spójne z kryteriami zastosowanymi w pozostałych bazach. Komparator natomiast był dowolny lub brak (w przypadku badań jednoramiennych), punkty końcowe dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa, a metodyka obejmująca dane pierwotne.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library – tylko *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL)) odnaleziono [redacted] publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- strony internetowe ASCO i ESMO, w których odnaleziono [redacted] publikacji;
- rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register,* w których odnaleziono [redacted] publikacji;

do dodatkowej analizy bezpieczeństwa przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono [redacted] publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono [redacted] publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, w której [redacted] publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono:

[redacted]

Dane otrzymane od Zamawiającego zostaną przez niego dołączone do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Zgodnie z wytycznymi AOTM zakres analizy bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej. Ocena bezpieczeństwa afatynibu zostanie poszerzona ze względu na innowacyjność opiniowanej technologii medycznej [1].

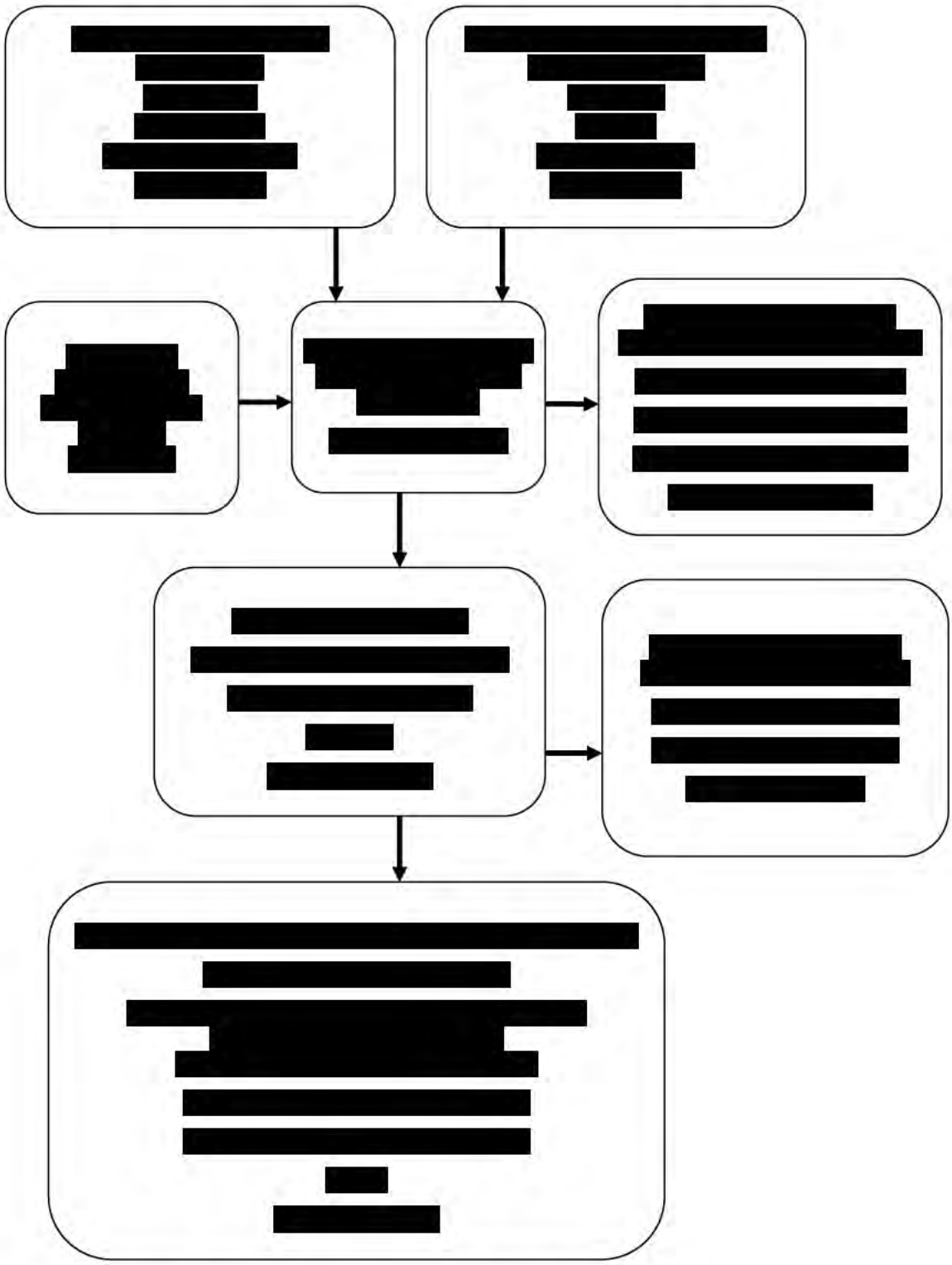
Podsumowując, do analizy włączono:

W wyniku przeszukania publikacji na s tronach FDA, EMA i URPLWMIPB nie włączono dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych oraz dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek **2**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.11.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [36]

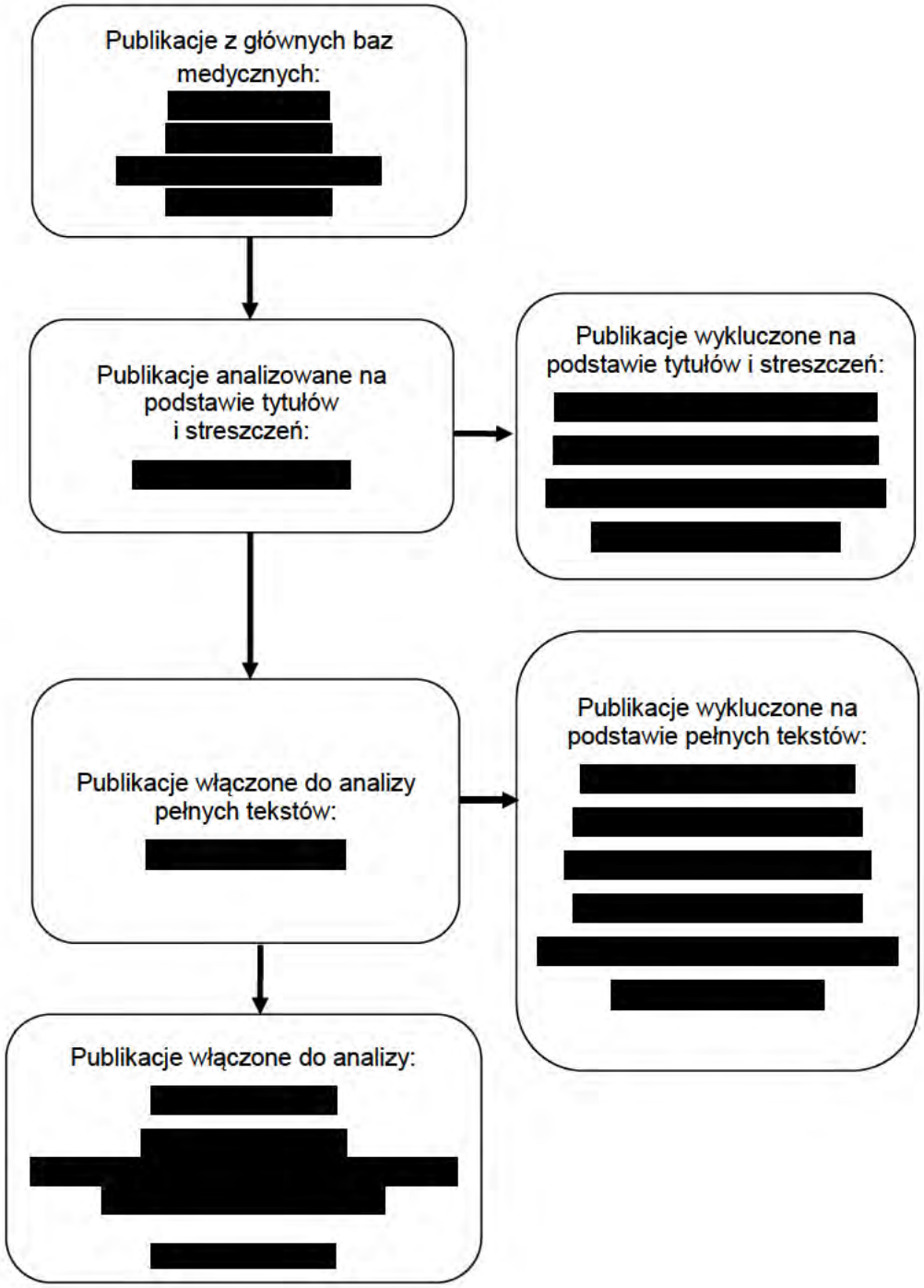
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [36]

7.6. Ocena jakości badań

Przegląd systematyczny został oceniony pod kątem spełniania kryteriów Cook'a [8]. W załączniku (Rozdział 11.10, Tabela 73) przedstawiono opis kryteriów.

Badania randomizowane oceniono w skali Jadad [17]. W załączniku 11.10 przestawiono wzór skali. Natomiast badanie eksperymentalne jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*)[18] [37]. Wyniki oceny znajdują się w załączniku 11.8.

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [13] (wzór skali w tabeli w załączniku 11.10). Wyniki oceny znajdują się w rozdziałach: 7.10, 7.16, 7.18.

[redacted]

[18] kwestionariusz ten nie jest wymieniany przez Wytyczne AOTM, jednak nie ma w nich również zaleceń odnośnie oceny badań jednoramiennych, zatem zastosowano skalę NICE

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7.7.2. Analiza badania rejestracyjnego (*LUX-Lung 3*)

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania afatynibu oraz cisplatyny w połączeniu z pemetreksedem porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o c harakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak działania niepożądanego) obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. jakość życia w skali EORTC) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)[20] w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Wartości odchyleń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań.

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

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

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak znamiennych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla tego wskaźnika zawierał wartość 0.

Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 13.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

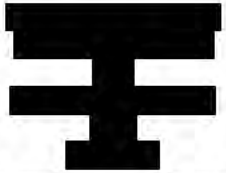
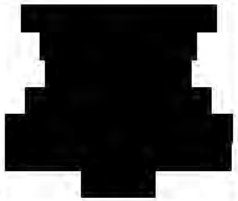
[redacted]

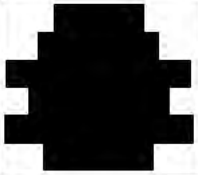
[redacted]

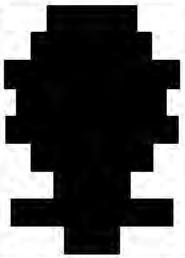
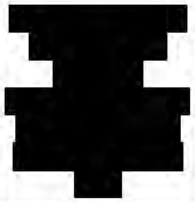
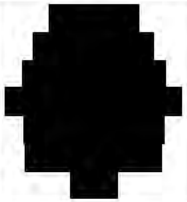
Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

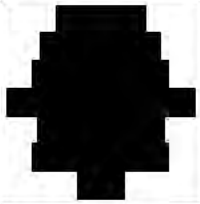
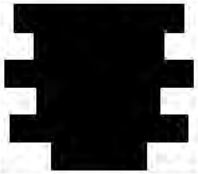
Tabela 14. [redacted]

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
LUX-Lung 3	AFA	40 (mg/dobę, p.o.)	230	61,5 (28-86)	K: 63,9 M: 36,1	Żółta: 71,7 Biała: 26,5	Wcześniej: 30,4 Obecnie: 2,2 Nigdy: 67,4	0- 40,0 1 – 60,0	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 49,1 Mutacja L858R: 39,6 Inna: 11,3
	CIS+PEM	CIS: 75 mg/ m^2, i.v. + PEM: 500 mg/m^2, i.v., cykle 21 dniowe, do 6 cykli	115	61,0 (31-83)	K: 67,0 M: 33,0	Żółta: 72,2 Biała: 26,1	Wcześniej: 27,8 Obecnie: 1,7 Nigdy: 70,4	0 – 35,7 1 – 63,5 2 – 0,9	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 49,6 Mutacja L858R: 40,9 Inna: 9,6
LUX-Lung 6 (badanie nieopublikowane)	AFA	40 (mg/dobę, p.o.)	242	58 (29-79)	K: 64,0 M: 36,0	Żółta: 100	Wcześniej: 18 Obecnie: 7 Nigdy: 75	0- 20,0 1 – 80,0	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 51 Mutacja L858R: 38 Inna: 11
	CIS+GEM	CIS: 75 mg/ m^2, i.v. + GEM: 1000 mg/m^2, i.v., dnia 1. i 8., cykle 21 dniowe, do 6 cykli	122	58 (27-76)	K: 68,0 M: 32,0	Żółta: 100	Wcześniej: 11 Obecnie: 8 Nigdy: 81	0- 34,0 1 – 66,0	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 51 Mutacja L858R: 38 Inna: 11
[redacted]										

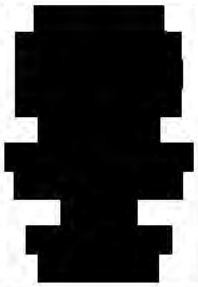
Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
										
										

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
										

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
										
										
										

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
										
										

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
										

*ang. *area under the curve* – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
**średnia
Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 15. [redacted]

Badanie	Interwencje	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 4.

[redacted]

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 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]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

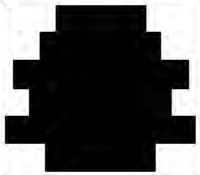
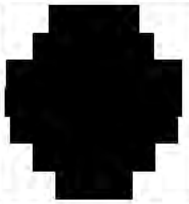
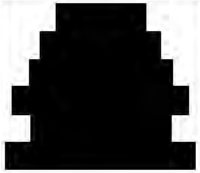
[redacted]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

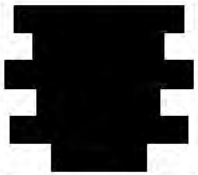
Tabela 17. [redacted]

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
LUX-Lung 3	AFA	40 (mg/dobę, p.o.)	230	61,5 (28-86)	K: 63,9 M: 36,1	Żółta: 71,7 Biała: 26,5	Wcześniej: 30,4 Obecnie: 2,2 Nigdy: 67,4	0- 40,0 1 – 60,0	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 49,1 Mutacja L858R: 39,6 Inna: 11,3
	CIS+PEM	CIS: 75 mg/ m^2, i.v. + PEM: 500 mg/m^2, i.v., cykle 21 dniowe, do 6 cykli	115	61,0 (31-83)	K: 67,0 M: 33,0	Żółta: 72,2 Biała: 26,1	Wcześniej: 27,8 Obecnie: 1,7 Nigdy: 70,4	0 – 35,7 1 – 63,5 2 – 0,9	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 49,6 Mutacja L858R: 40,9 Inna: 9,6
LUX-Lung 6 (badanie nieopublikowane)	AFA	40 (mg/dobę, p.o.)	242	58 (29-79)	K: 64,0 M: 36,0	Żółta: 100	Wcześniej: 18 Obecnie: 7 Nigdy: 75	0- 20,0 1 – 80,0	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 51 Mutacja L858R: 38 Inna: 11
	CIS+GEM	CIS: 75 mg/ m^2, i.v. + GEM: 1000 mg/m^2, i.v., dnia 1. i 8., cykle 21 dniowe, do 6 cykli	122	58 (27-76)	K: 68,0 M: 32,0	Żółta: 100	Wcześniej: 11 Obecnie: 8 Nigdy: 81	0- 34,0 1 – 66,0	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 51 Mutacja L858R: 38 Inna: 11
[redacted]										

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
										
										
										

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]
										

*średnia
Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 18. [redacted]

Badanie	Interwencje	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 19. [redacted]

Badanie	Interwencje	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Rysunek 5. [redacted]

7.8.3. Profil bezpieczeństwa

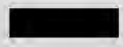
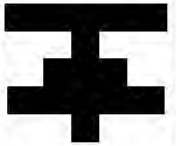
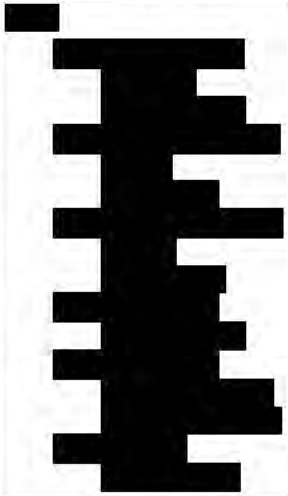
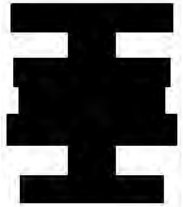
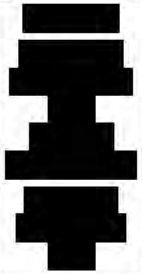
[redacted]

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20. [redacted]

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]	Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]; punkty końcowe
LUX-Lung 3	AFA	40 (mg/dobę, p.o.)	230	61,5 (28-86)	K: 63,9 M: 36,1	Żółta: 71,7 Biała: 26,5	Wcześniej: 30,4 Obecnie: 2,2 Nigdy: 67,4	0- 40,0 1 – 60,0	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 49,1 Mutacja L858R: 39,6 Inna: 11,3	16,4; • zdarzenia lub działania niepożądane; • zgony; • zaburzenia krwi i układu chłonnego; • zaburzenia metabolizmu i odżywiania; • zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; • zaburzenia żołądka i jelit; • zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
LUX-Lung 6 (badanie nieopubliko -wane)	AFA	40 (mg/dobę, p.o.)	242	58 (29-79)	K: 64,0 M: 36,0	Żółta: 100	Wcześniej: 18 Obecnie: 7 Nigdy: 75	0- 20,0 1 – 80,0	Gruczolakorak: 100	Delecja w eksonie 19: 51 Mutacja L858R: 38 Inna: 11	Okres leczenia 13 (0,1-29) • zdarzenia lub działania niepożądane; • zaburzenia krwi i układu chłonnego; • zaburzenia metabolizmu i odżywiania; • zaburzenia skóry i tkanki podskórnej;

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]	Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]; punkty końcowe
											• zaburzenia żołądka i jelit; • zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; • badania laboratoryjne

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]	Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]; punkty końcowe
											
											

Badanie	Interwencja badana i kontrolna	Opis dawkowania	N	Mediana wieku [lata]	Płeć [%]	Rasa [%]	Palenie [%]	ECOG [%]	Typ histologiczny [%]	Mutacja [%]	Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]; punkty końcowe

*średnia
Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 21. [redacted]

WARIANT	[redacted]	[redacted]
ANALIZA PODSTAWOWA		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 22. [redacted]

WARIANT	[redacted]	[redacted]
ANALIZA PODSTAWOWA		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 23. [redacted]

WARIANT	[redacted]	[redacted]
ANALIZA PODSTAWOWA		

WARIANT	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 24. [redacted]

Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
ANALIZA PODSTAWOWA [redacted]					
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI					
Wariant nr 2 [redacted]					
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 3 [redacted]					
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 4 [redacted]					
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
ANALIZA PODSTAWOWA [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI					
Wariant nr 2 [redacted]					

Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 3 [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 4 [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
ANALIZA PODSTAWOWA [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI					
Wariant nr 2 [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 3 [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

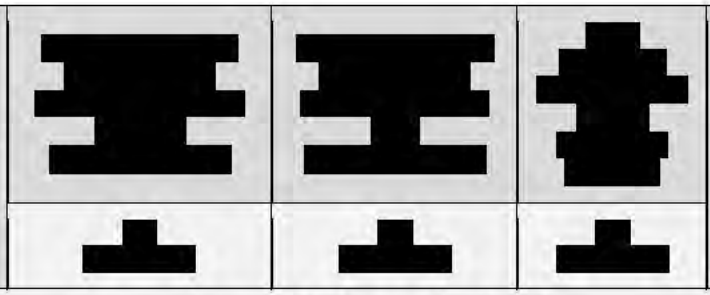
Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
Wariant nr 4 [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 25. [redacted]

Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
ANALIZA PODSTAWOWA [redacted]					
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI					
Wariant nr 2 [redacted]					
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 3 [redacted]					
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 4 [redacted]					

Punkt końcowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
ANALIZA PODSTAWOWA [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI					
Wariant nr 2 [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 3 [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant nr 4 [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
ANALIZA PODSTAWOWA [redacted]					
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
ANALIZA WRAŻLIWOŚCI			
Wariant nr 2			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)			
Wariant nr 3			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)			
Wariant nr 4			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)			

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

Tabela 26. [redacted]

Badanie	[redacted]							
Interwencja	[redacted]							
Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]	[redacted]							
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								
[redacted]								

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interwencja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Tabela 27. [redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interwencja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interwencja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

7.12. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (≥ 1/10), częste (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100), rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000) oraz bardzo rzadkie (< 1/10 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem [redacted]

Tabela 28. [redacted]

	Działania niepożądane	Częstość występowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Działania niepożądane	Częstość występowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* [redacted]

[redacted]

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (≥ 1/10), częste (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100), rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000) oraz bardzo rzadkie (< 1/10 000) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku [redacted]

Tabela 29. [redacted]

	Działania niepożądane	Częstość występowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Działania niepożądane	Częstość występowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* [redacted]

[redacted]

[redacted] Częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [5].

Tabela 30. [redacted]

	Działanie niepożądane	Częstość występowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* [5]

7.12.4. Podsumowanie

[redacted]

Tabela 31. [redacted]

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

7.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa afatynibu

[redacted]

Częstość występowania działań niepożądanych została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 32. [redacted]

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]

Działanie niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Pozostałe zdarzenia w podziale na dawki zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 33. [redacted]

Zdarzenie niepożądane	n (%)	N
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]		

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione poniżej

7.14.1. Punkty końcowe

[redacted]

Tabela 34. [redacted]

Punkt końcowy	Definicja
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[redacted]
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	[redacted]
Jakość życia*	[redacted]
Odpowiedź na leczenie	[redacted]
Zmiana nasilenia objawów choroby**	[redacted]
Czas do zmiany nasilenia objawów choroby**	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. zmniejszenie nasilenia objawów choroby), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1, wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej. Natomiast wartość parametru RD wynosząca powyżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na przewagę grupy badanej. W sytuacji, gdy wartość parametru RD jest niższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji kontrolnej.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. progresja choroby) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Z kolei wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na przewagę grupy badanej. W sytuacji, gdy wartość parametru RD jest wyższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji kontrolnej.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 0. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a j ednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Dla parametru HR istotna statystycznie różnica stwierdzana jest w przypadku, gdy przedział ufności nie zawiera 1. Przewaga ocenianej technologii medycznej odnotowywana jest, gdy wartość parametru jest niższa niż 1.

[redacted]

Dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 35. [redacted]

Badanie	[redacted]	Grupa chorych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki przedstawione zostały w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 36.

[redacted]

Badanie	[redacted]	Grupa chorych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 37.

[redacted]

Badanie	Grupa chorych		N	HR (95% CI)	IS
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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	Grupa chorych		N	HR (95% CI)	IS

Źródło: opracowanie własne

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Badanie	Grupa chorych		N	HR (95% CI)	IS

Badanie	Grupa chorych		N	HR (95% CI)	IS
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

W poniższej tabeli zamieszczone zostały wyniki.

Tabela 39. [redacted]

Badanie	Parametr	[redacted]	N	MD (95% CI)	IS
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 40. [redacted]

Badanie	Parametr	[redacted]	N	HR (95% CI)	IS
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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	Parametr	[redacted]	N	HR (95% CI)	IS
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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	Parametr	[redacted]	N	HR (95% CI)	IS
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[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	Parametr	[redacted]	N	HR (95% CI)	IS
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

W poniższej tabeli zamieszczone zostały wyniki.

Tabela 41. [redacted]

Badanie*	[redacted]	Parametr	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki zostały zamieszczone w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 42. [redacted]

Badanie	[redacted]	Grupa chorych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 43. [redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 44. [redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 45. [redacted]

Badanie	[redacted]						
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

W poniższej tabeli zamieszczone zostały wyniki.

Tabela 46. [redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 47.

[redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 48. [redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia całkowitego (OS);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) ogółem i w podgrupach w ocenie badacza i ocenie niezależnej;
- ogólny stan zdrowia i jakość życia oceniane na podstawie kwestionariusza QLQ-C13 i QLQ-C30;
- odpowiedź na leczenie, w tym mierzalne zmniejszenie guza;
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby, czas do nasilenia objawów i nasilenie objawów w ocenie chorego;
- stosowanie innych leków.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy skuteczności stosowania afatynibu [redacted] oceniono według zaleceń GRADE [13].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W poniższych rozdziałach zaprezentowano poszczególne wyniki.

[redacted]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 49. [redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Badanie											

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 51. [redacted]

Badanie	[redacted]										
[redacted]											
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 52. [redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. [redacted]

Badanie	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

W tabeli znajdującej się poniżej zamieszczono wyniki.

Tabela 54. [redacted]

Badanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]											
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

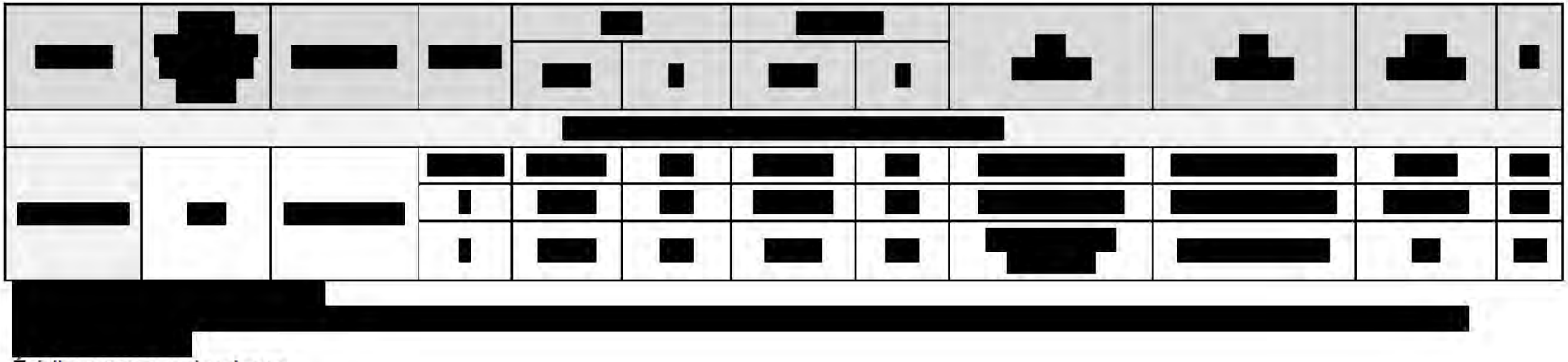
[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 55. [redacted]



Źródło: opracowanie własne

7.18. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa [redacted]

[redacted]

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

Ocena bezpieczeństwa została wykonana w oparciu o analizę częstości występowania:

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

8. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

[redacted]

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania afatynibu [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie afatynibu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34)*.

[redacted]

[redacted]

10. Dyskusja

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11. Załączniki

[redacted]

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

[redacted]

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

[redacted]

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

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

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

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

	[redacted]		
[redacted]			
	[redacted]		

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 57. [redacted]

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

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 58. [redacted]

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

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

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

[redacted]						

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 60. [redacted]

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

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 61. [redacted]

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

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 62. [redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 63. [redacted]

[redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 64. [redacted]

[redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 65. [redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

Tabela 66. [redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 67. [redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

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

Tabela 68. [redacted]

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							
[redacted]							

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

11.5. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Tabela 69.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; o metodyki badań	
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	

Źródło: opracowanie własne

11.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań [redacted]

Nr	Zapytanie	Liczba trafień		
		Medline (PubMed) [All Fields]	Cochrane Library [ab, ti, kw]	Embase (Ovid) [ab, kw, tw, ti]
#1	afatinib OR BIBW2992 OR "BIBW-2992" OR "bibw 2992" OR tovok OR tomtovok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#2	"non small cell" OR "non-small cell" OR "non-small-cell" OR "nonsmall cell" OR adenocarcinoma OR "giant cell" OR "giant-cell" OR macrocellular OR squamous OR "spindle cell" OR "spindle-cell"	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#3	lung OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#4	cancer OR cancers OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor OR tumors OR tumour* OR carcinoma*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#5	NSCLC OR "n.s.c.l.c."	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#6	#2 AND #3 AND #4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#7	#5 OR #6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#8	#1 AND #7	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Źródło: opracowanie własne
[redacted]

Tabela 71.
[redacted]

Nr	Zapytanie	Liczba trafień		
		Medline (PubMed) [All Fields]	Cochrane Library [ab, ti, kw]	Embase (Ovid) [ab, ti, kw, tw]
#1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Nr	Zapytanie	Liczba trafień		
		Medline (PubMed) [All Fields]	Cochrane Library [ab, ti, kw]	Embase (Ovid) [ab, ti, kw, tw]
#2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
#14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

[redacted]

11.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 72.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

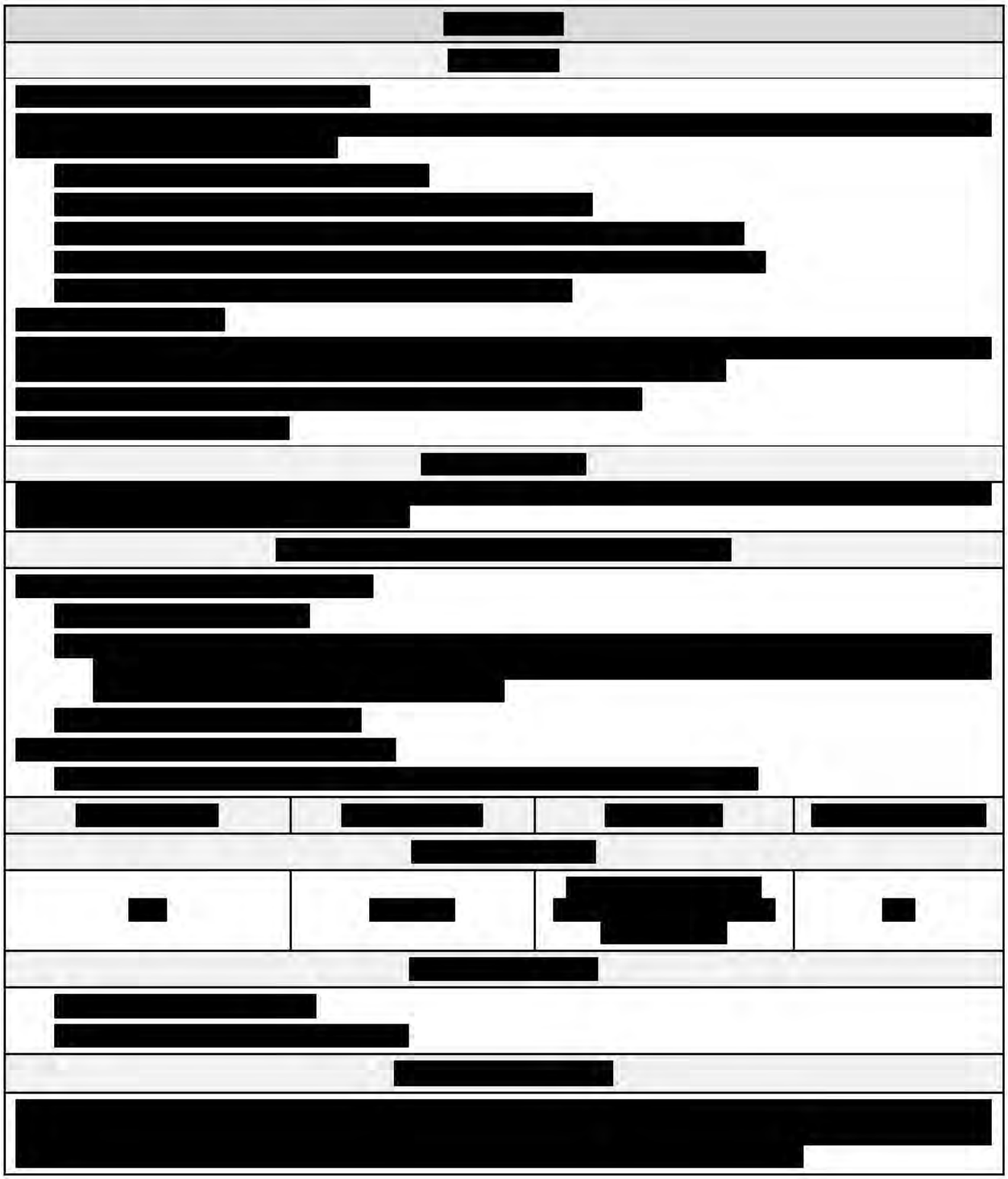
Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	afatinib	[redacted]
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	afatinib	[redacted]
FDA (Food and Drug Adminstration) http://www.fda.gov/default.htm	afatinib	[redacted]
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	afatinib AND "lung cancer"	[redacted]
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	Afatinib	[redacted]
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	afatynib	[redacted]

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

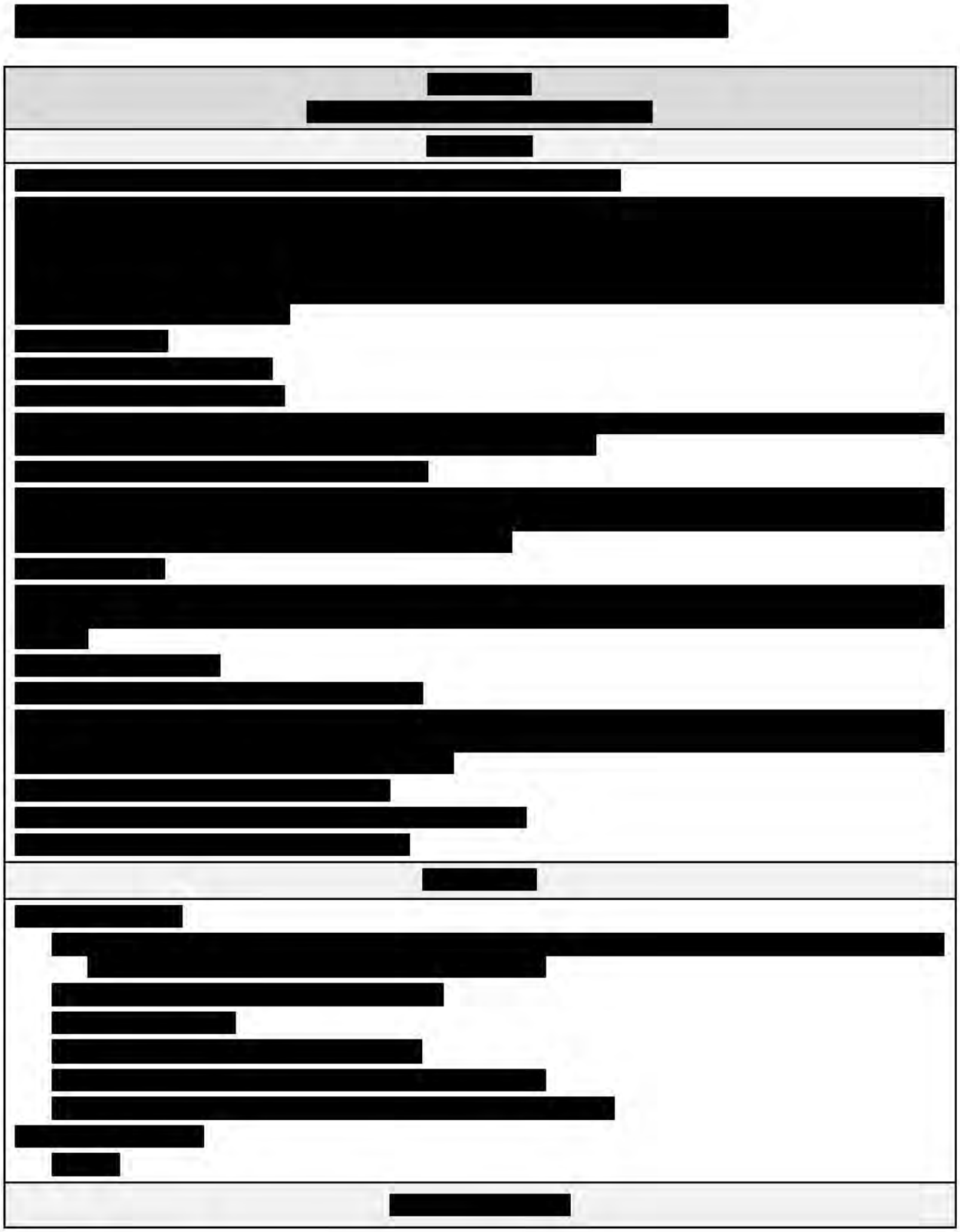
Źródło: opracowanie własne

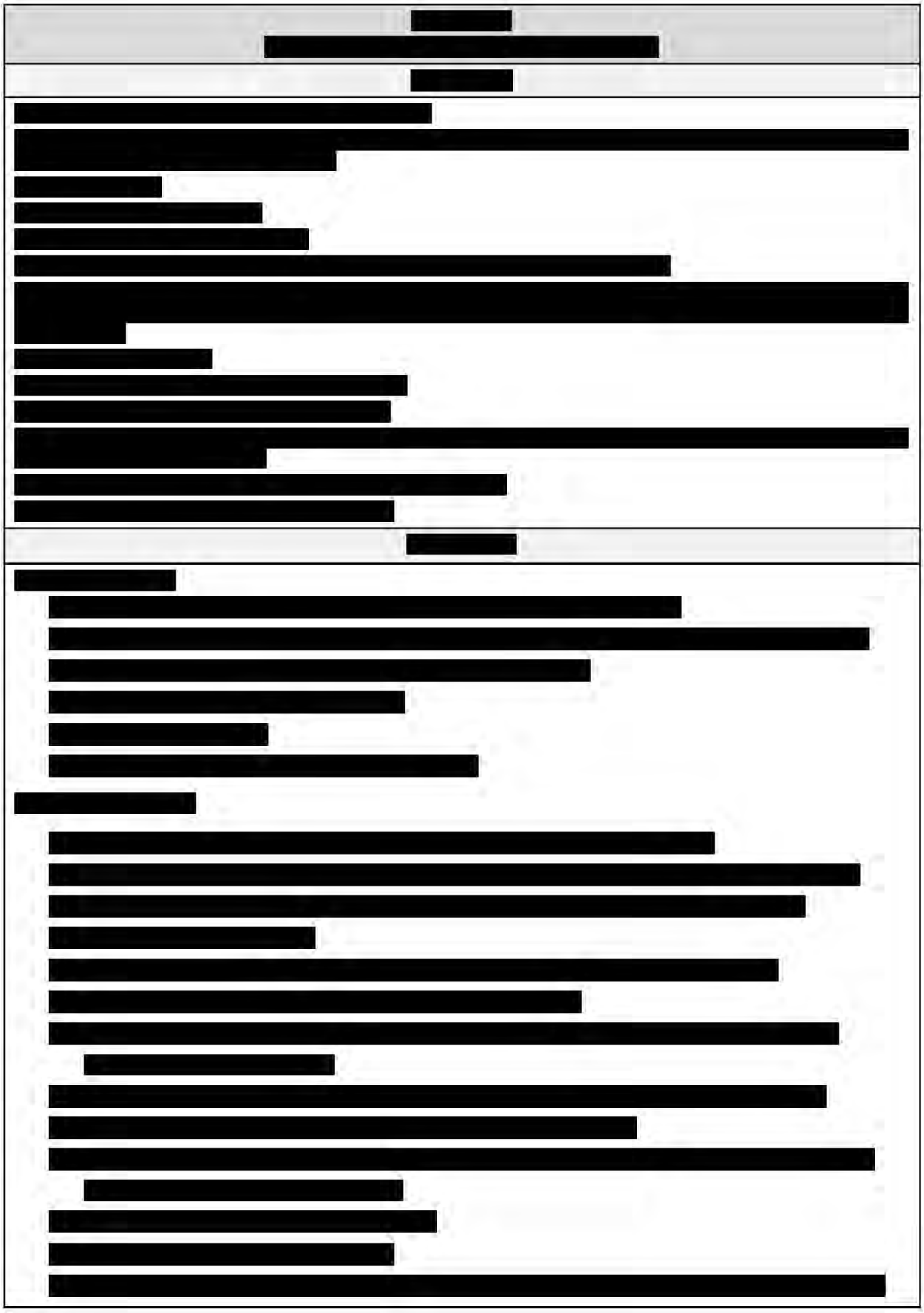
[redacted]

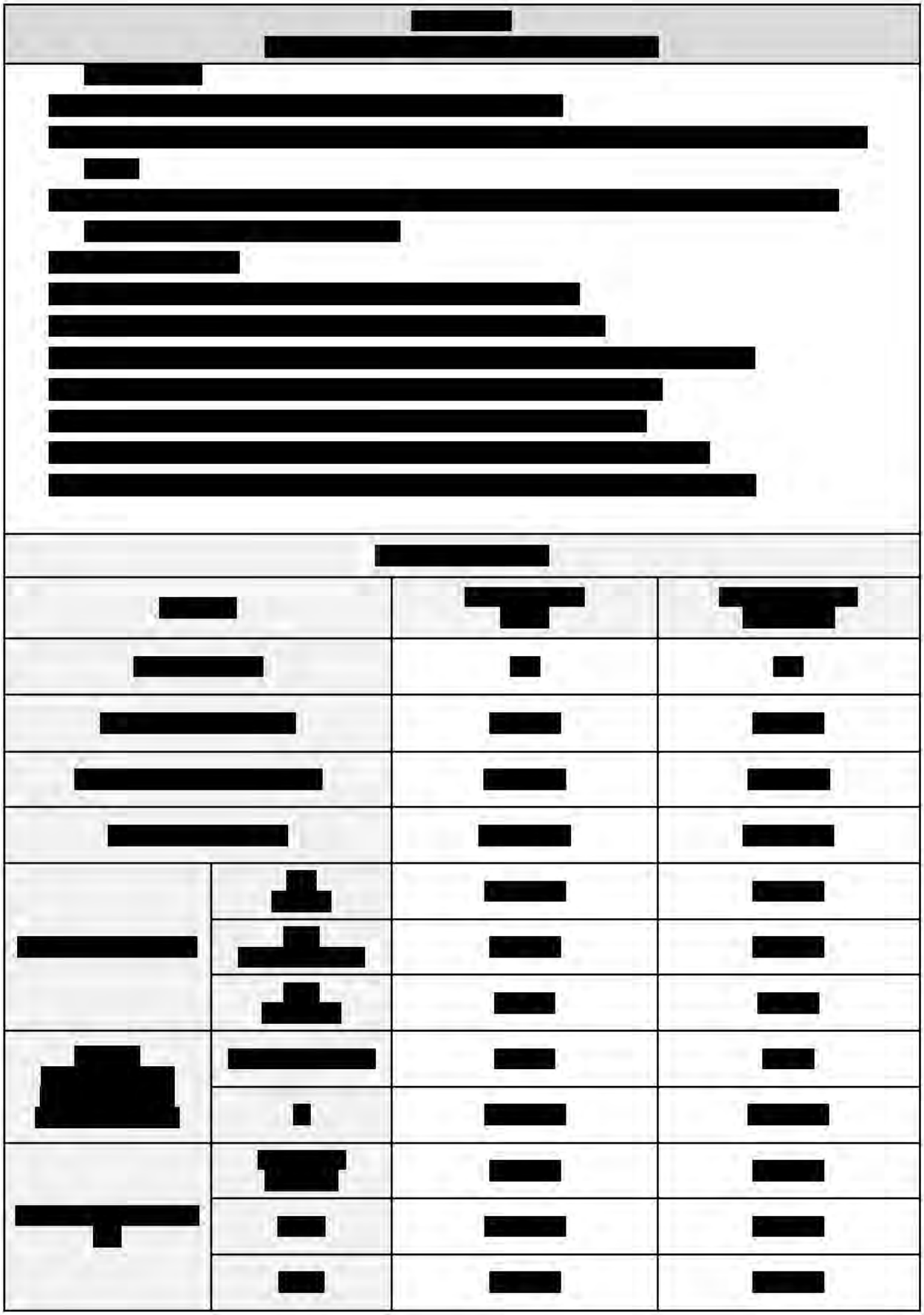
11.8. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

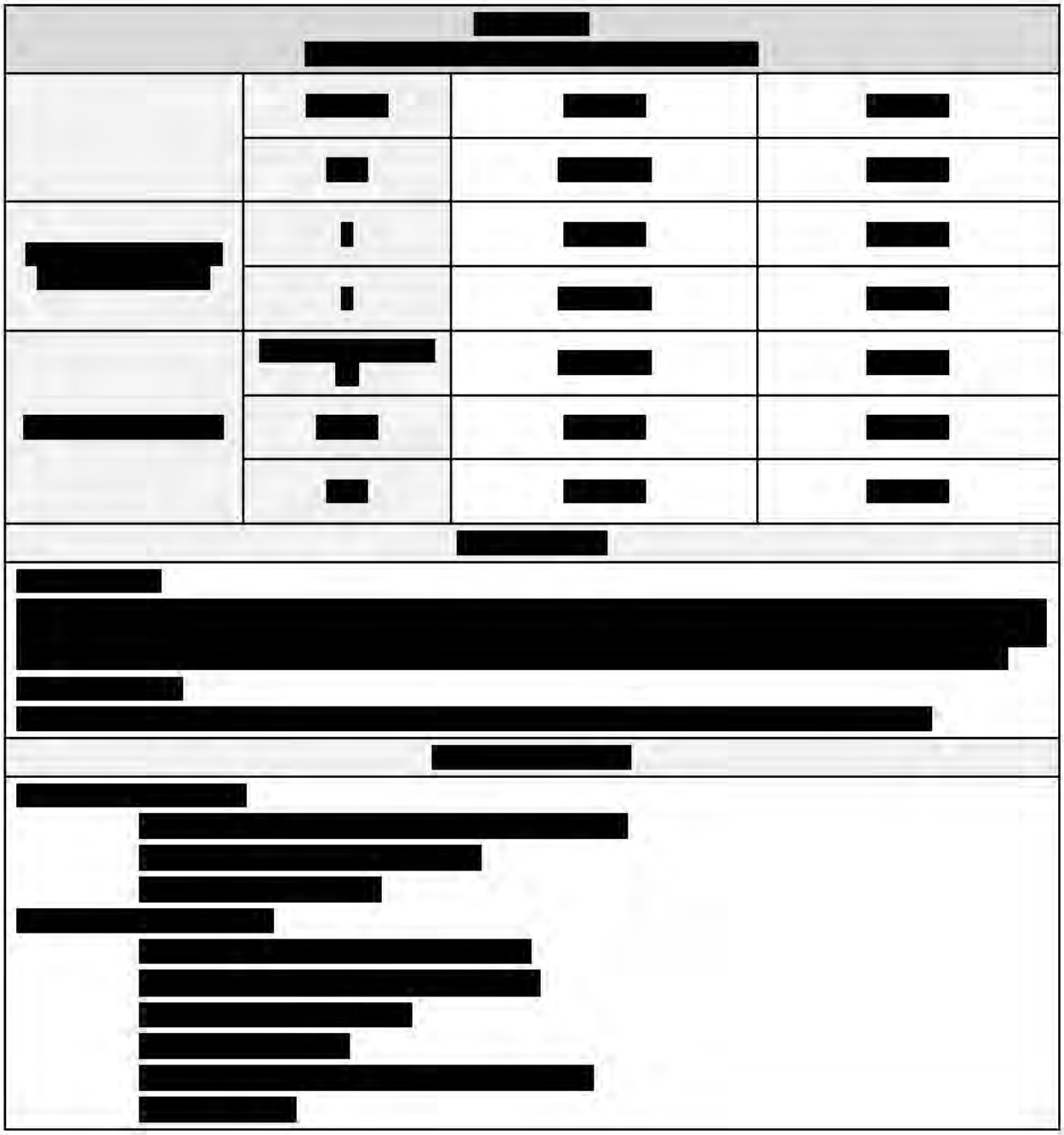


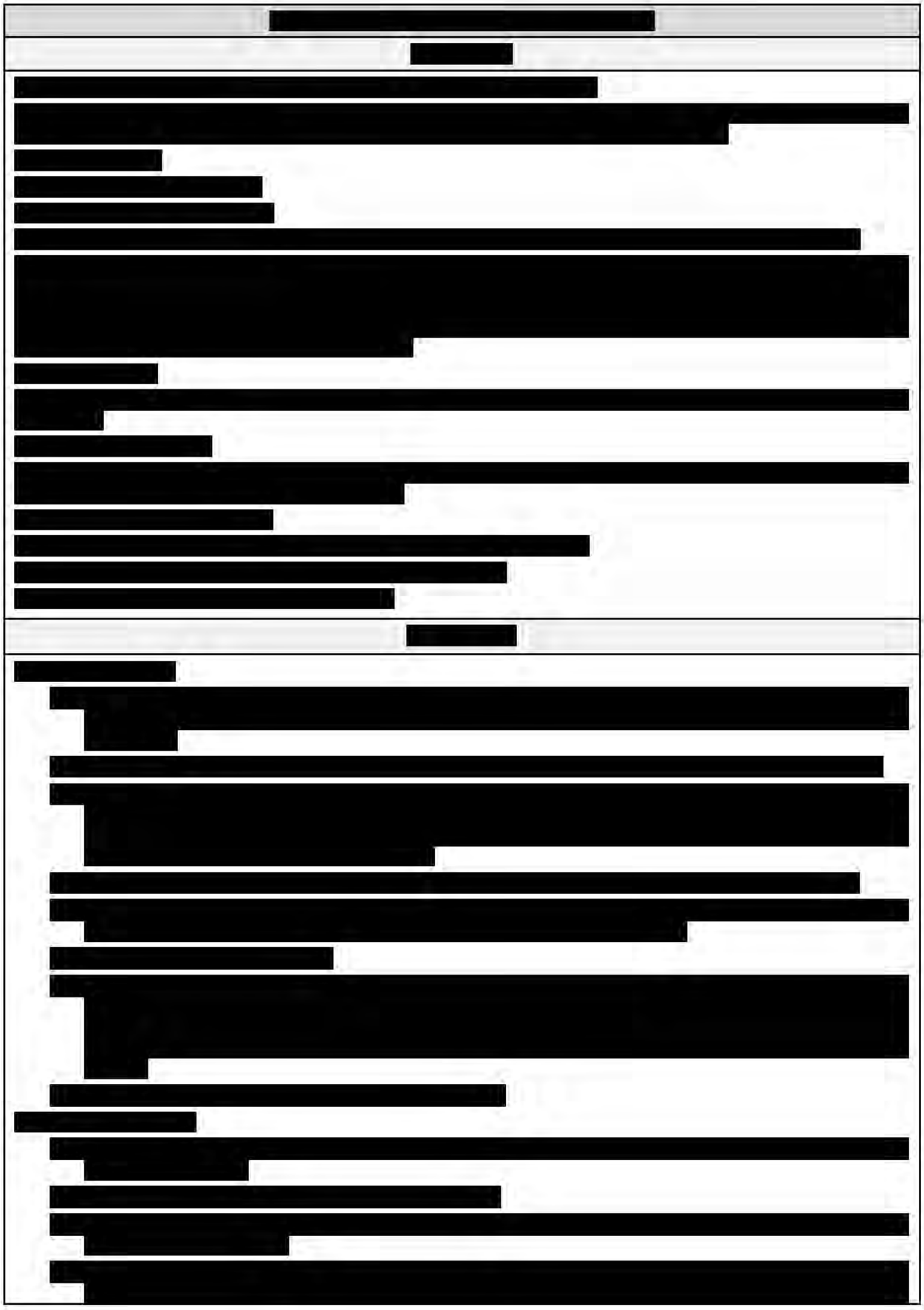
11.9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

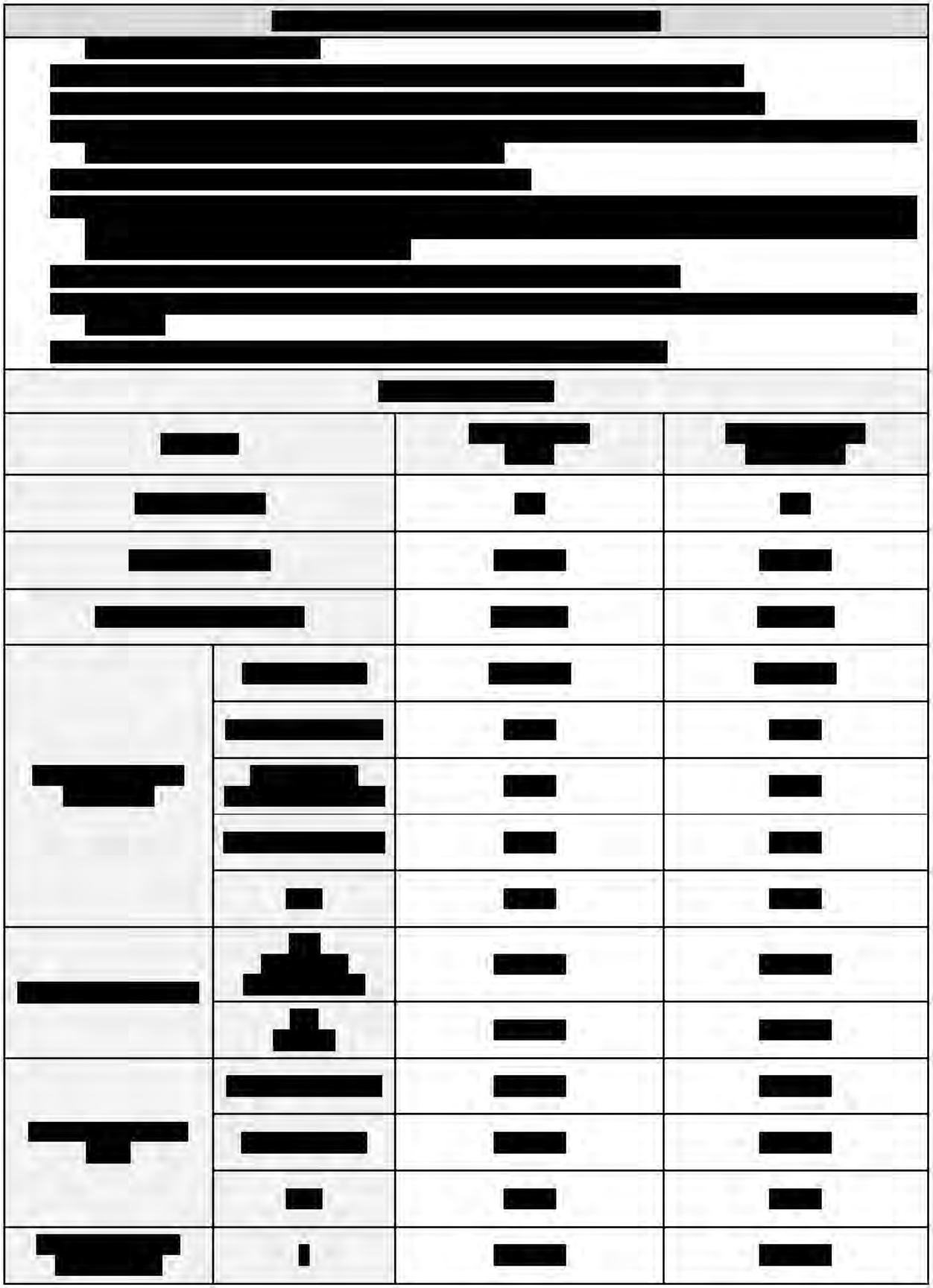


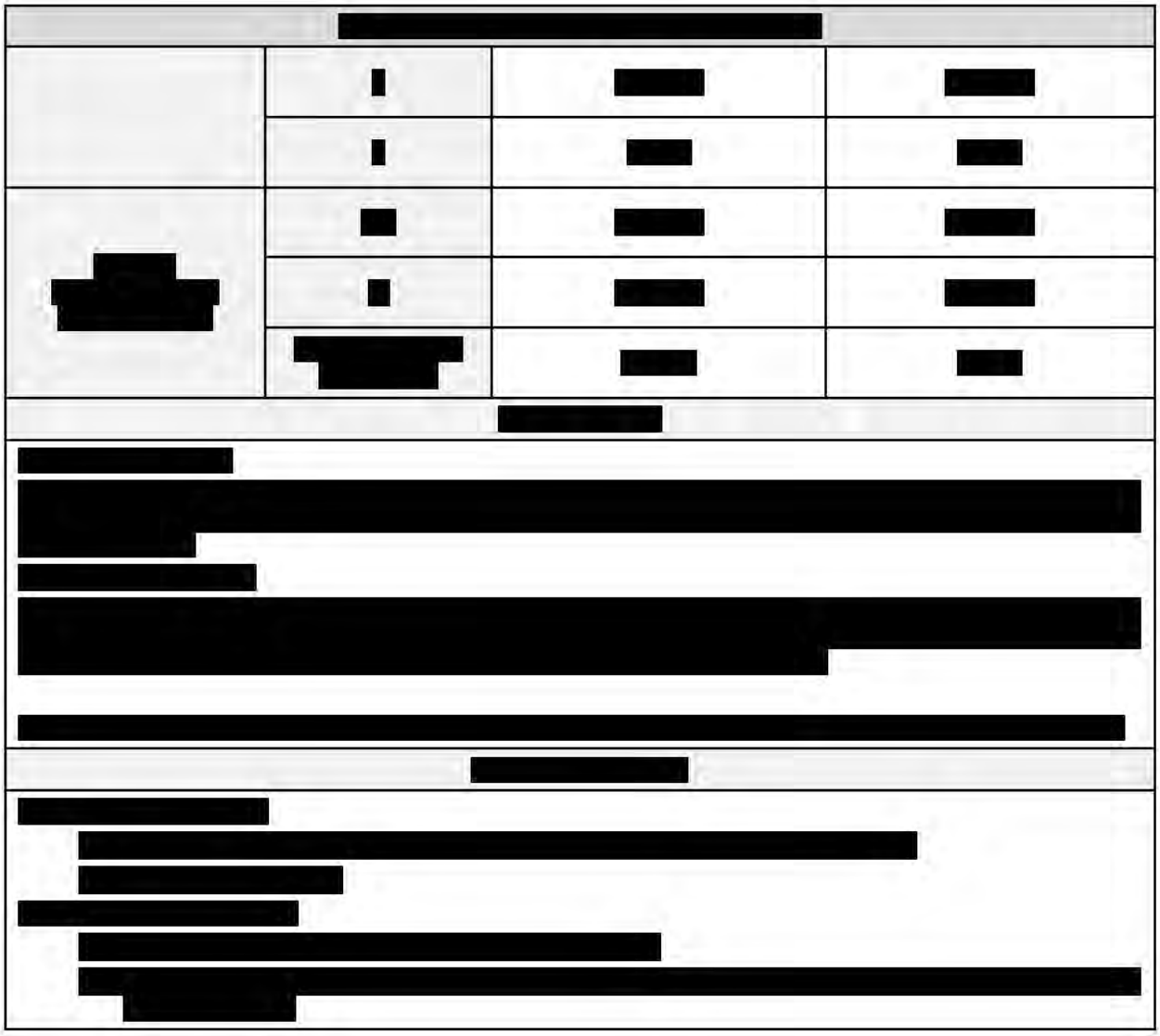


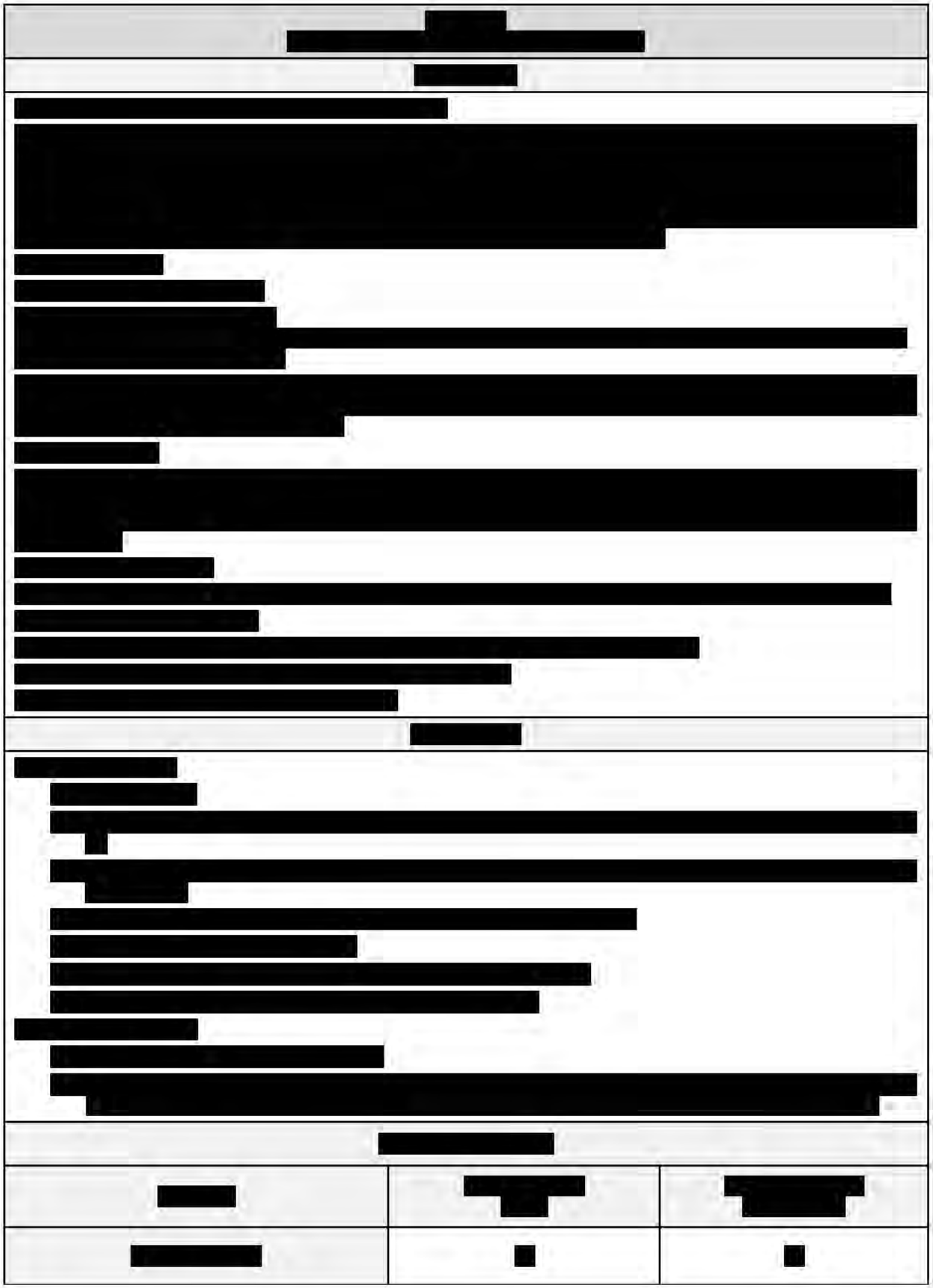


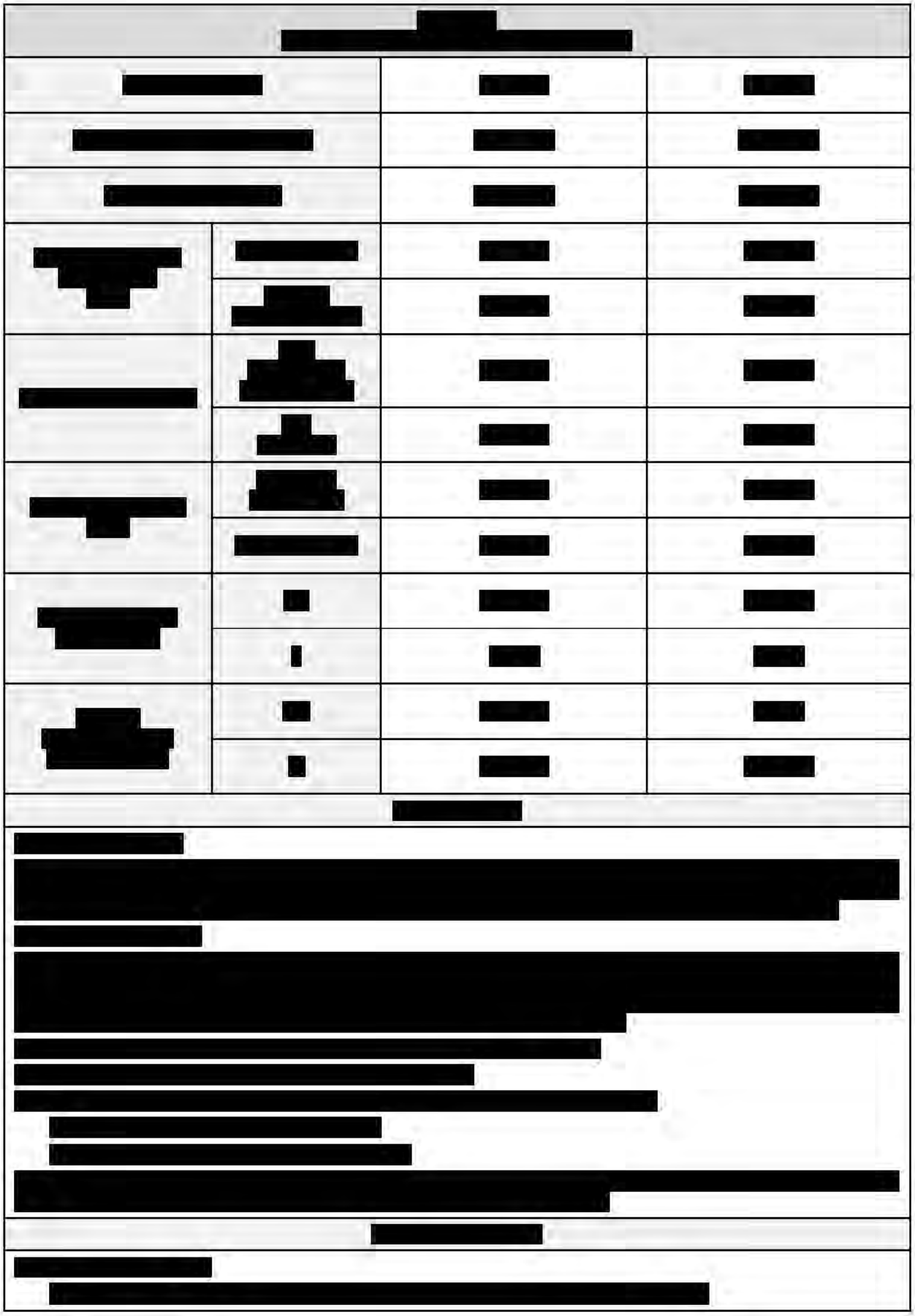


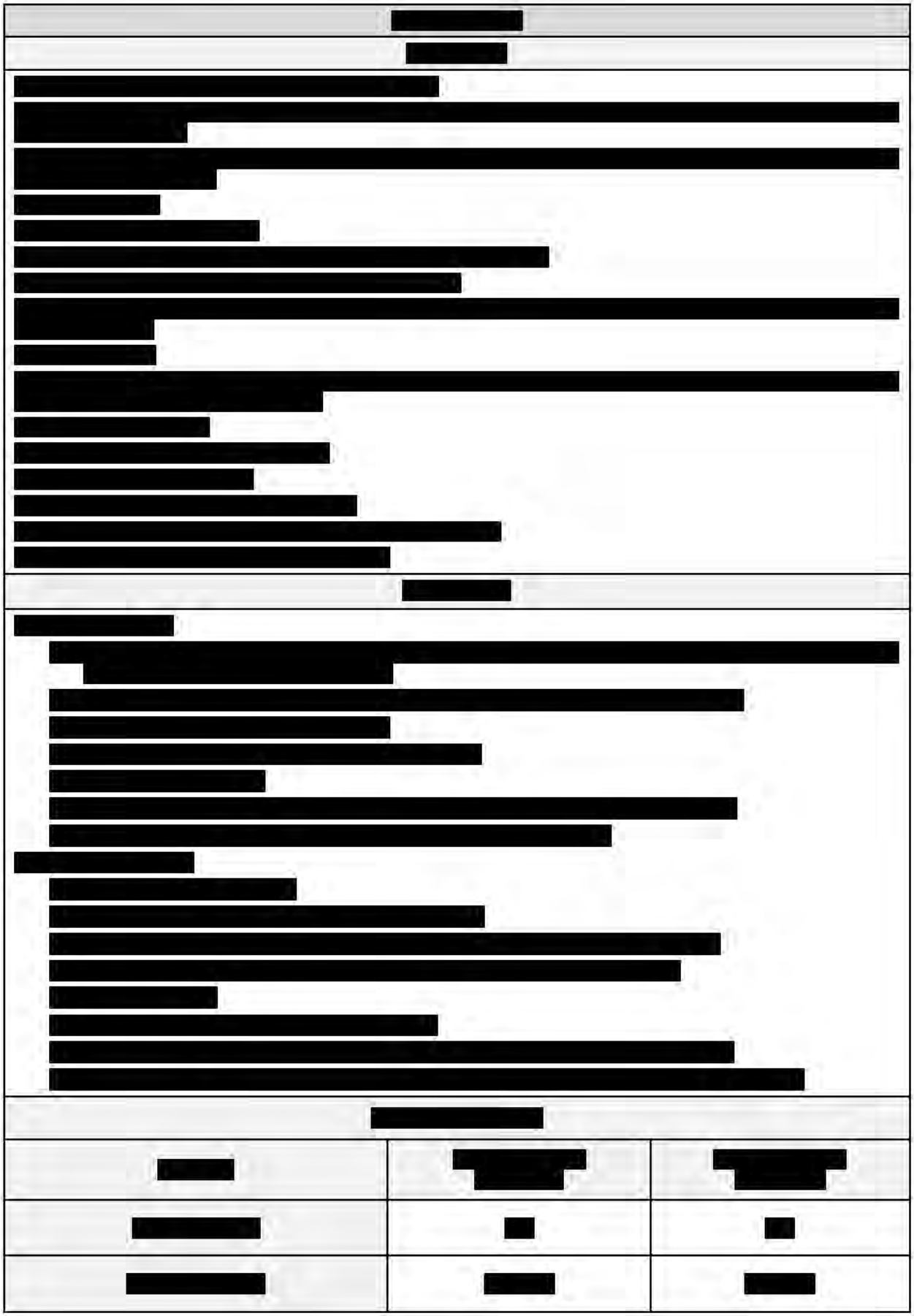




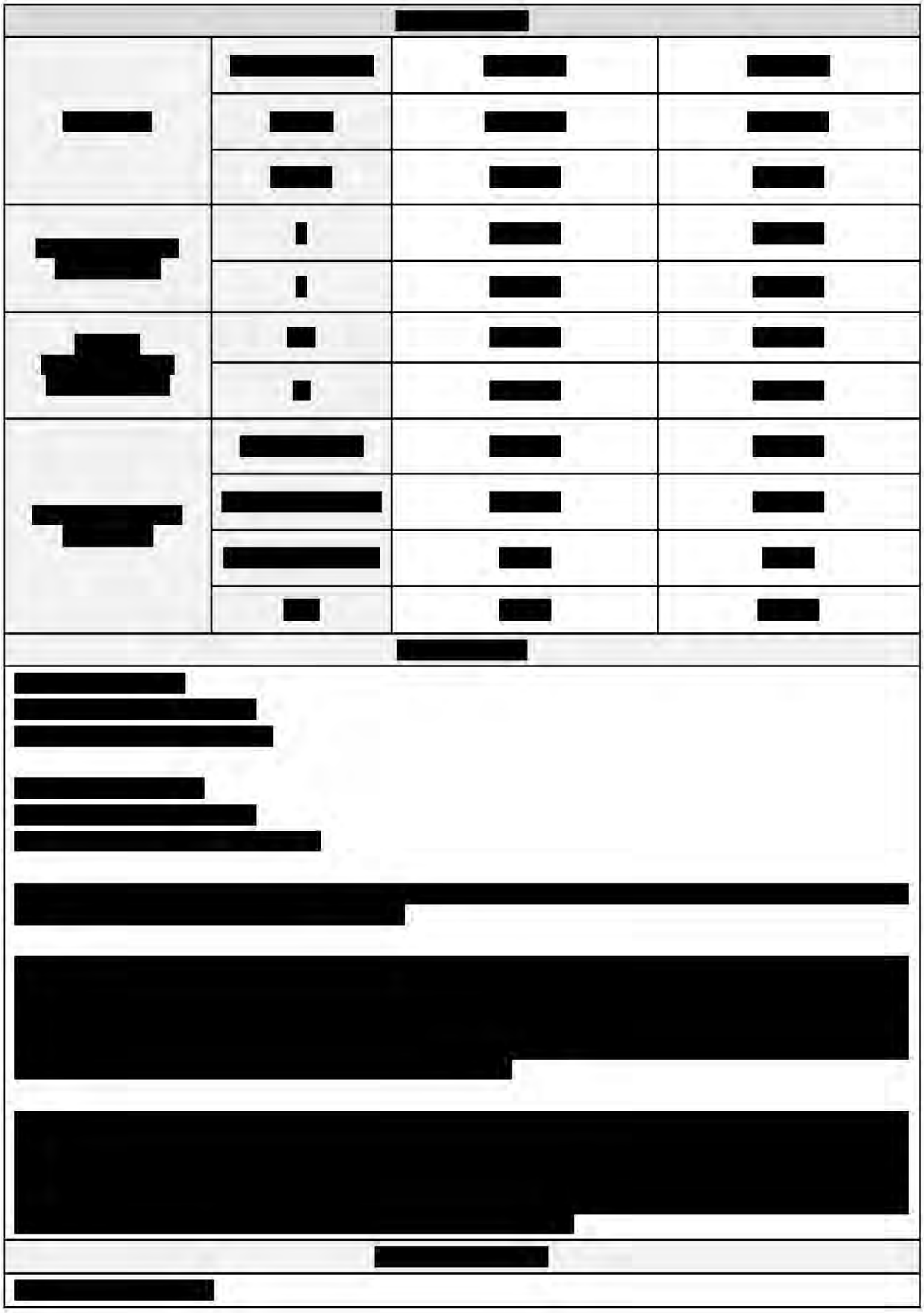


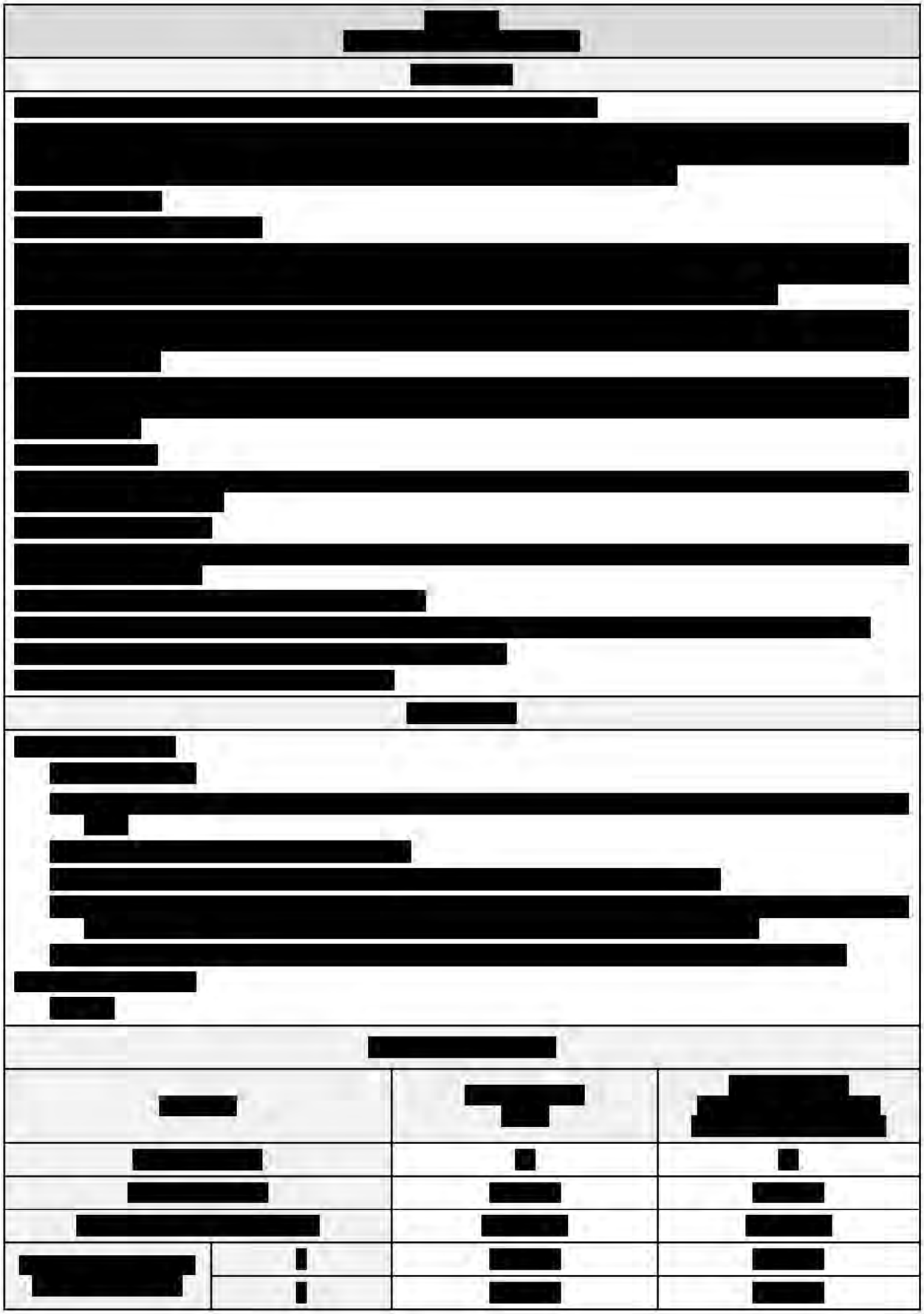


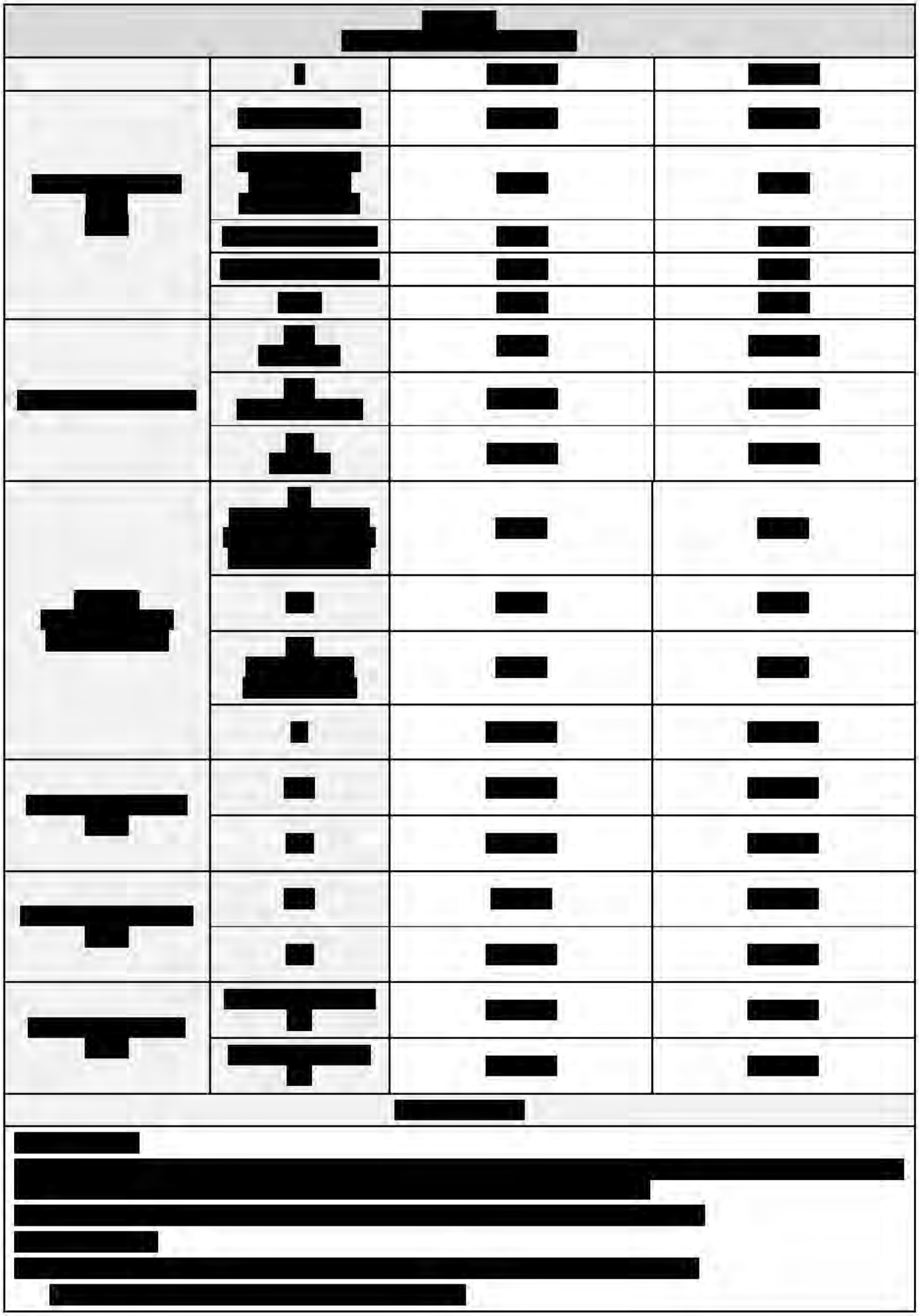


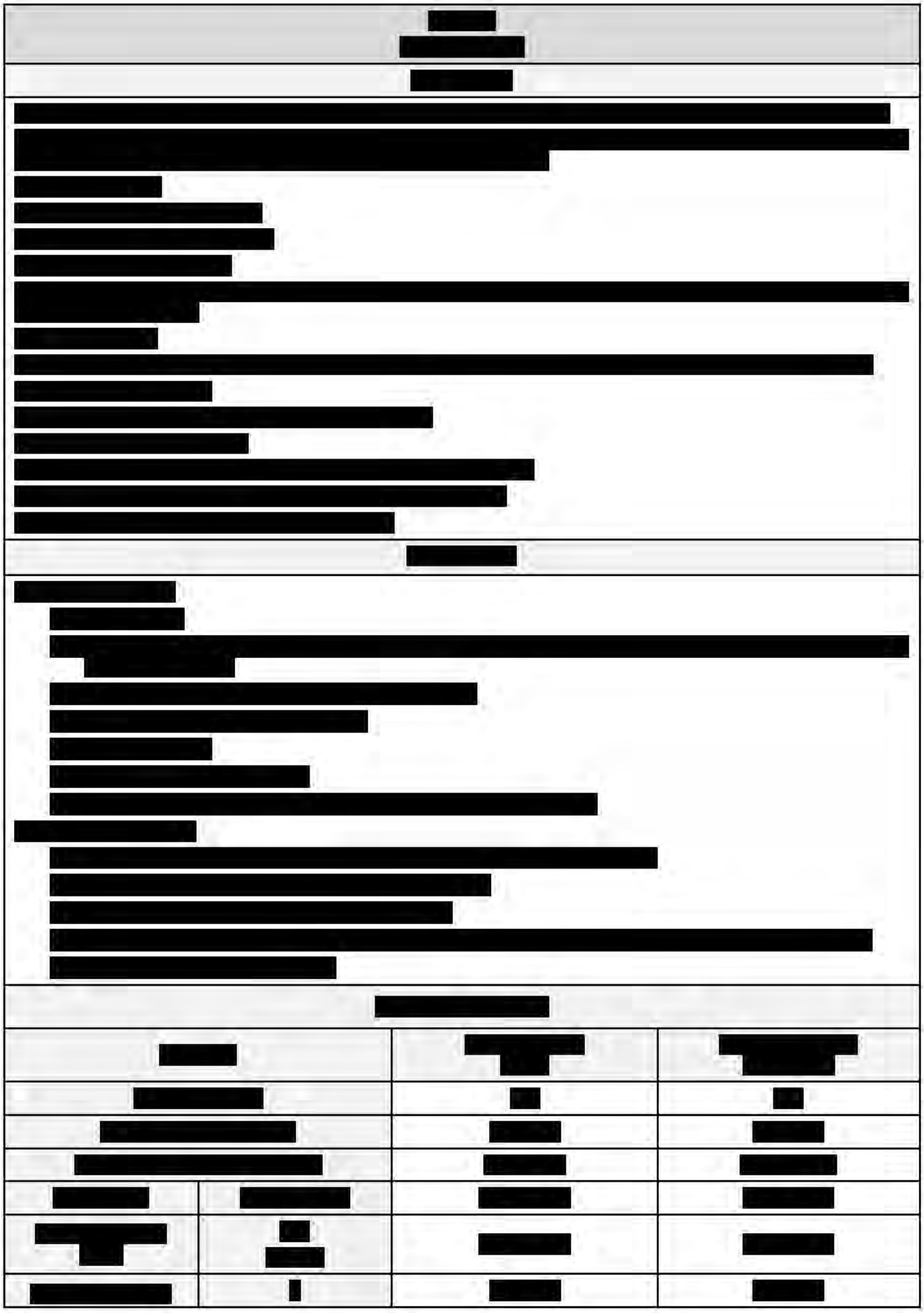


[redacted]

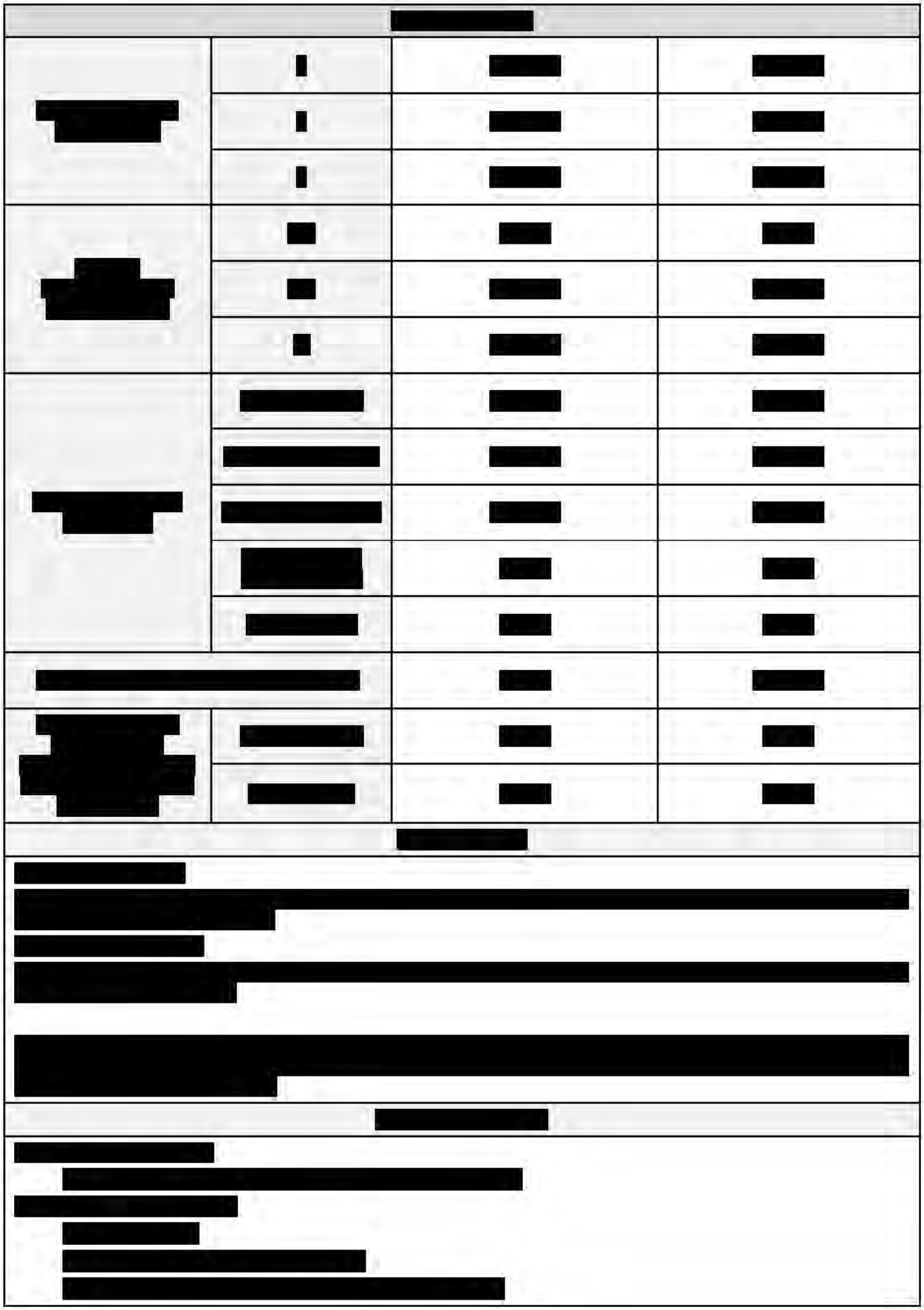


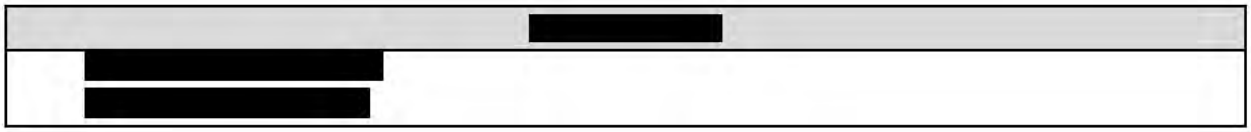


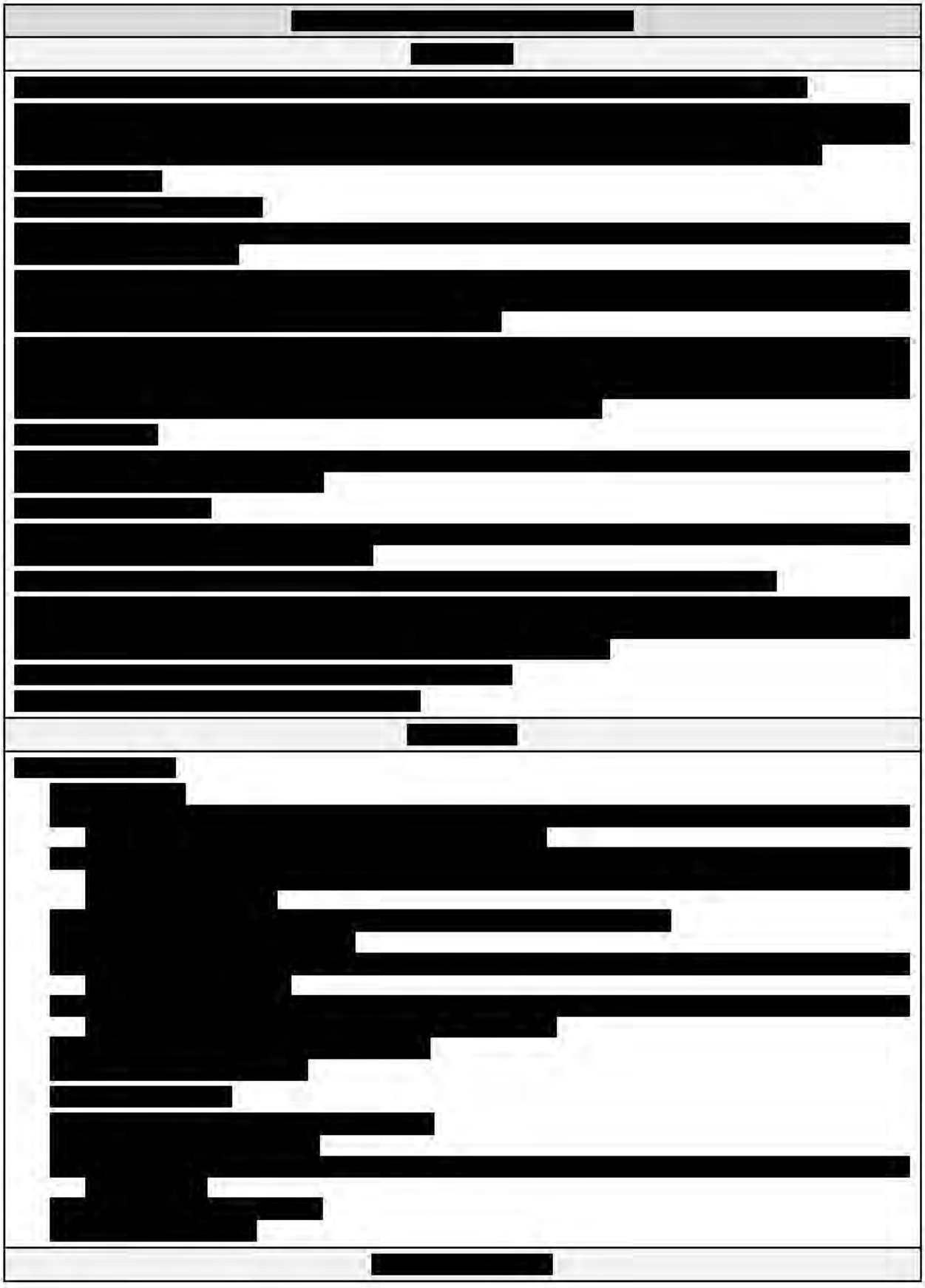


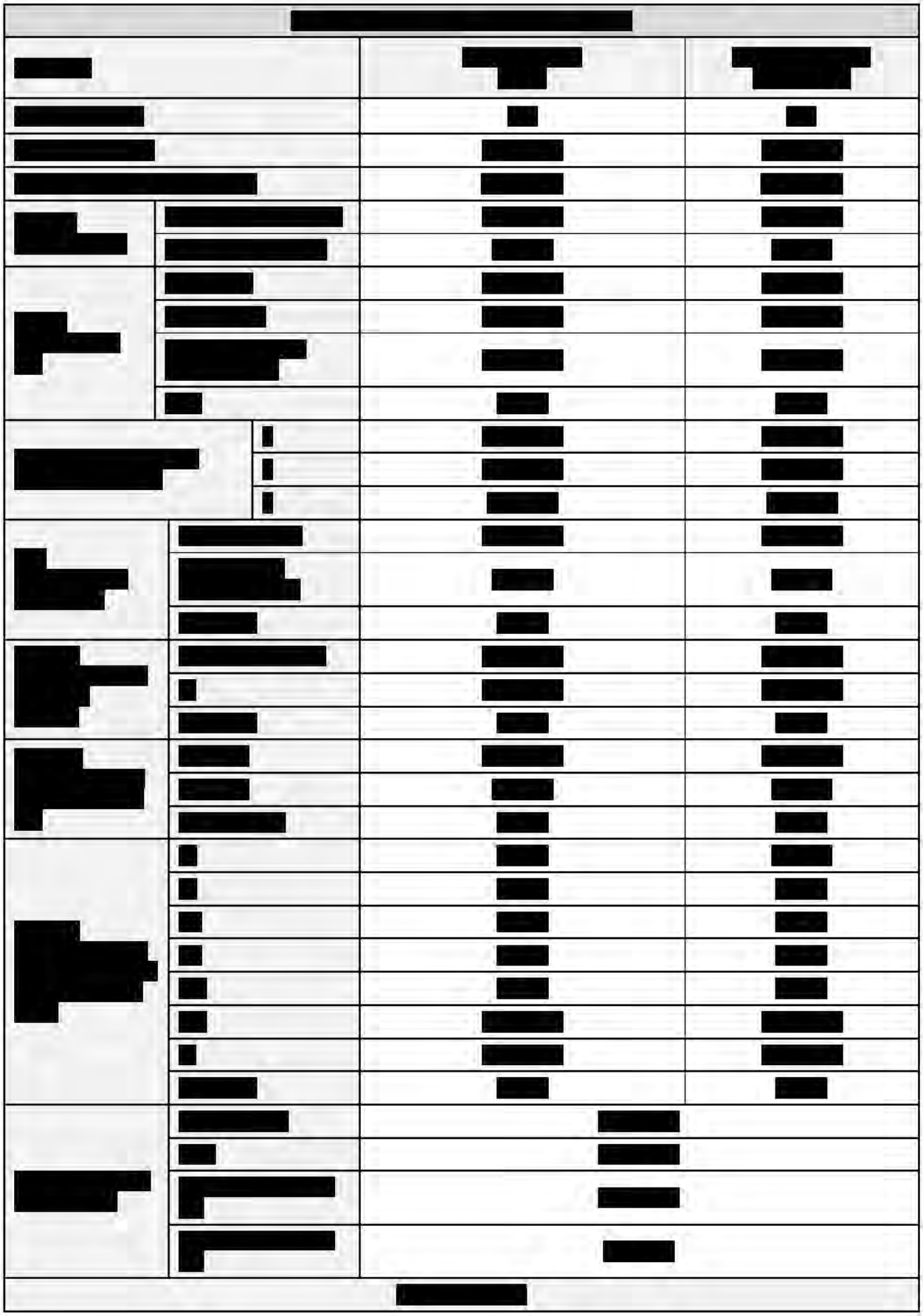


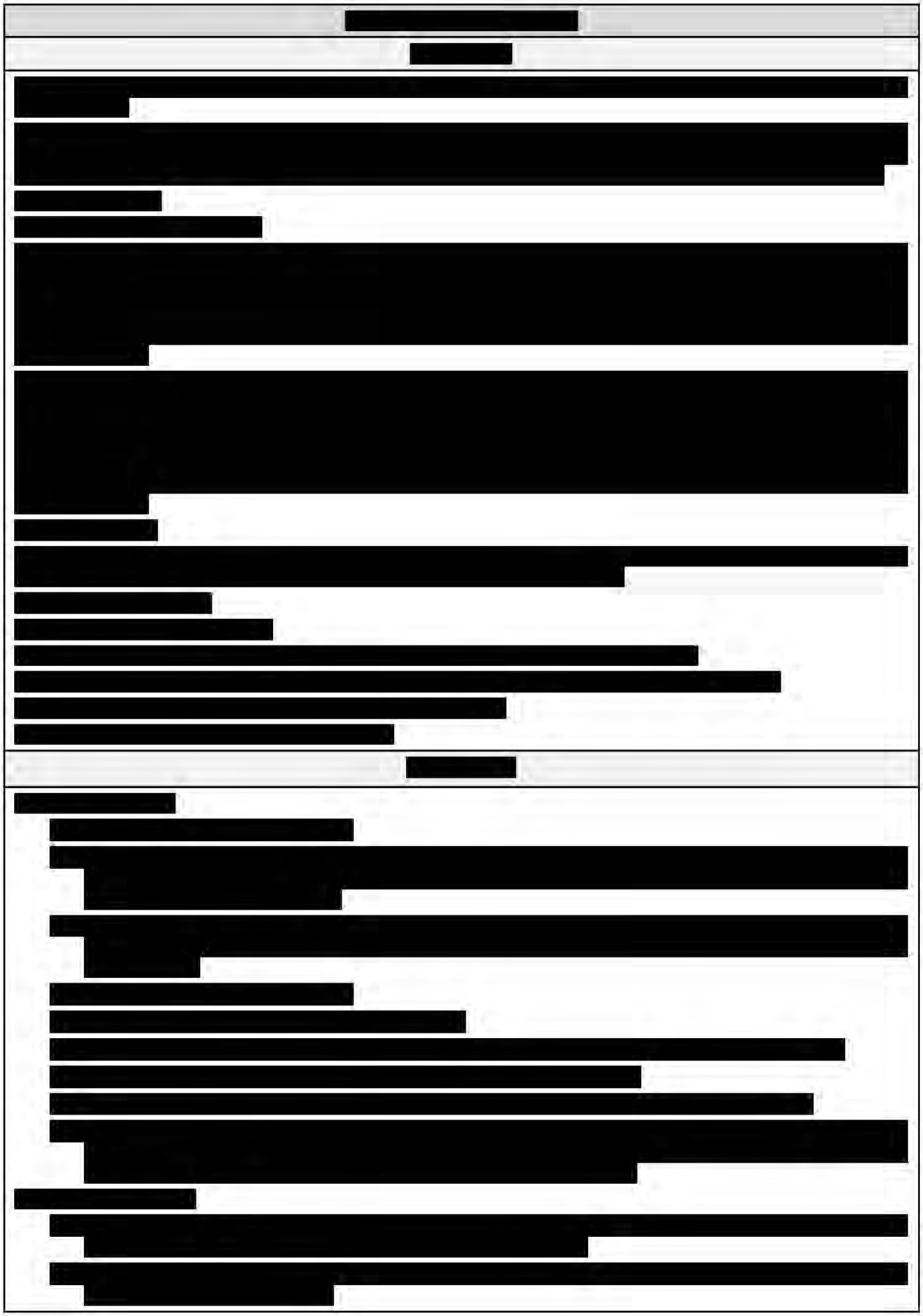
[redacted]

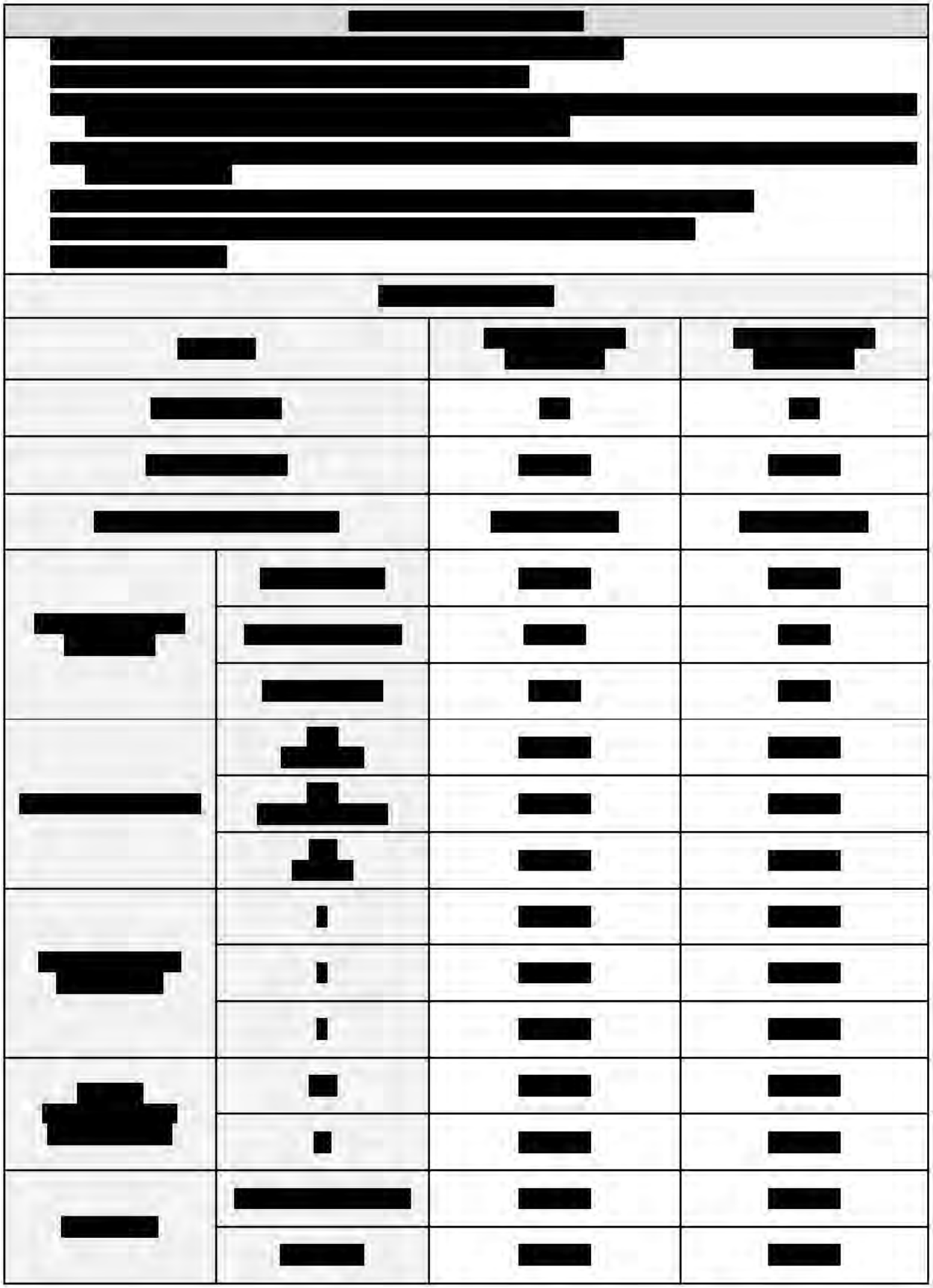




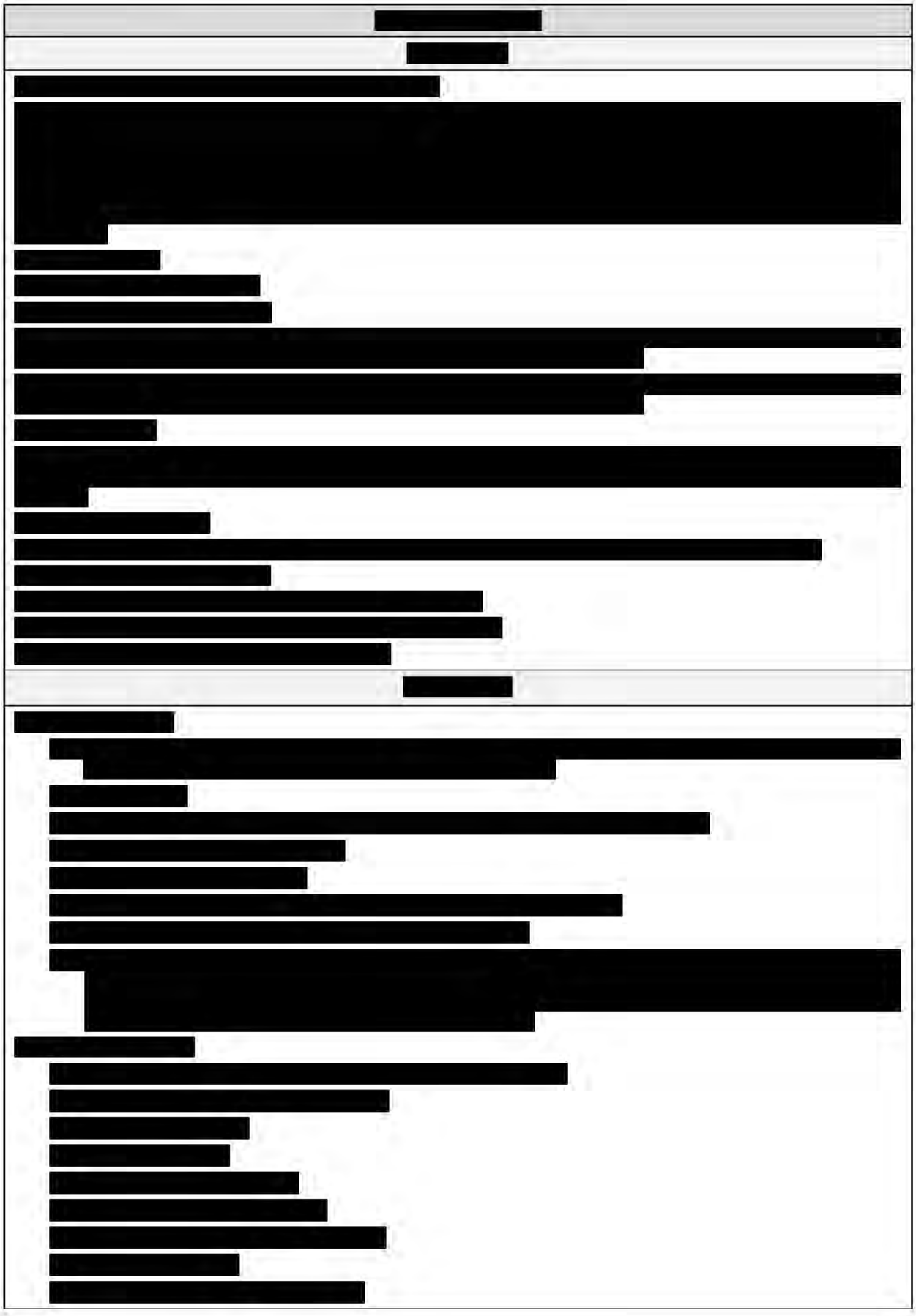


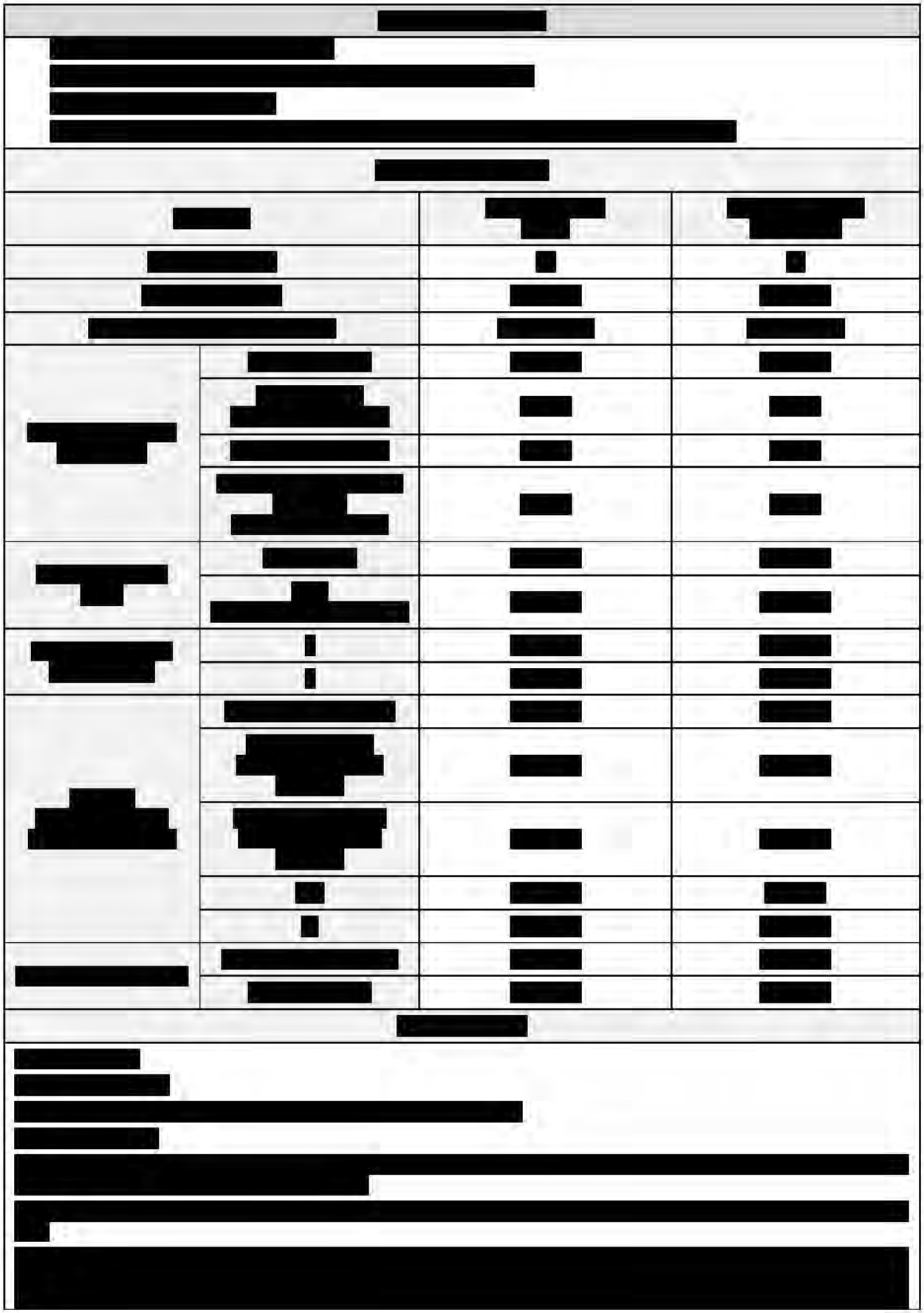




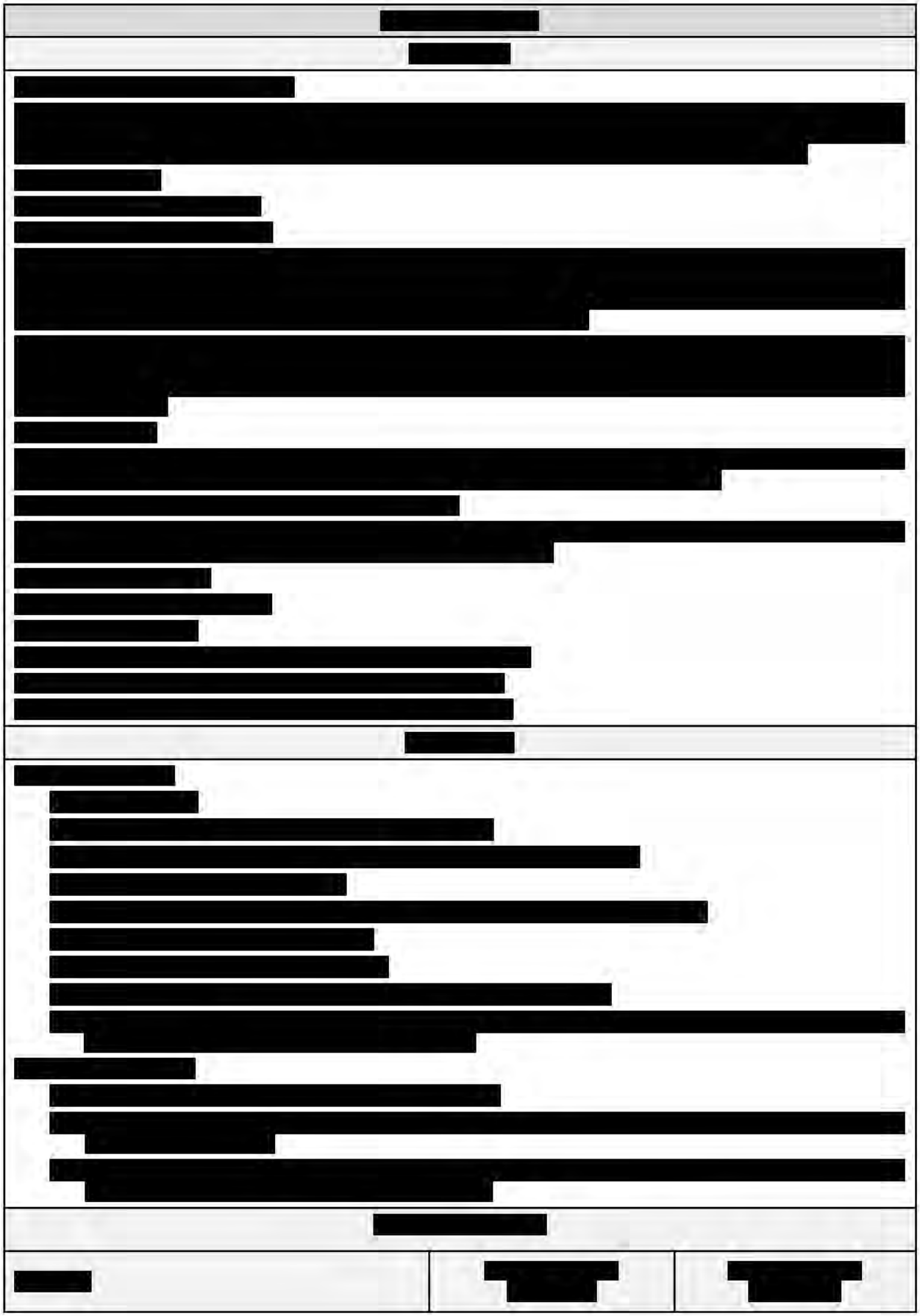


[redacted]

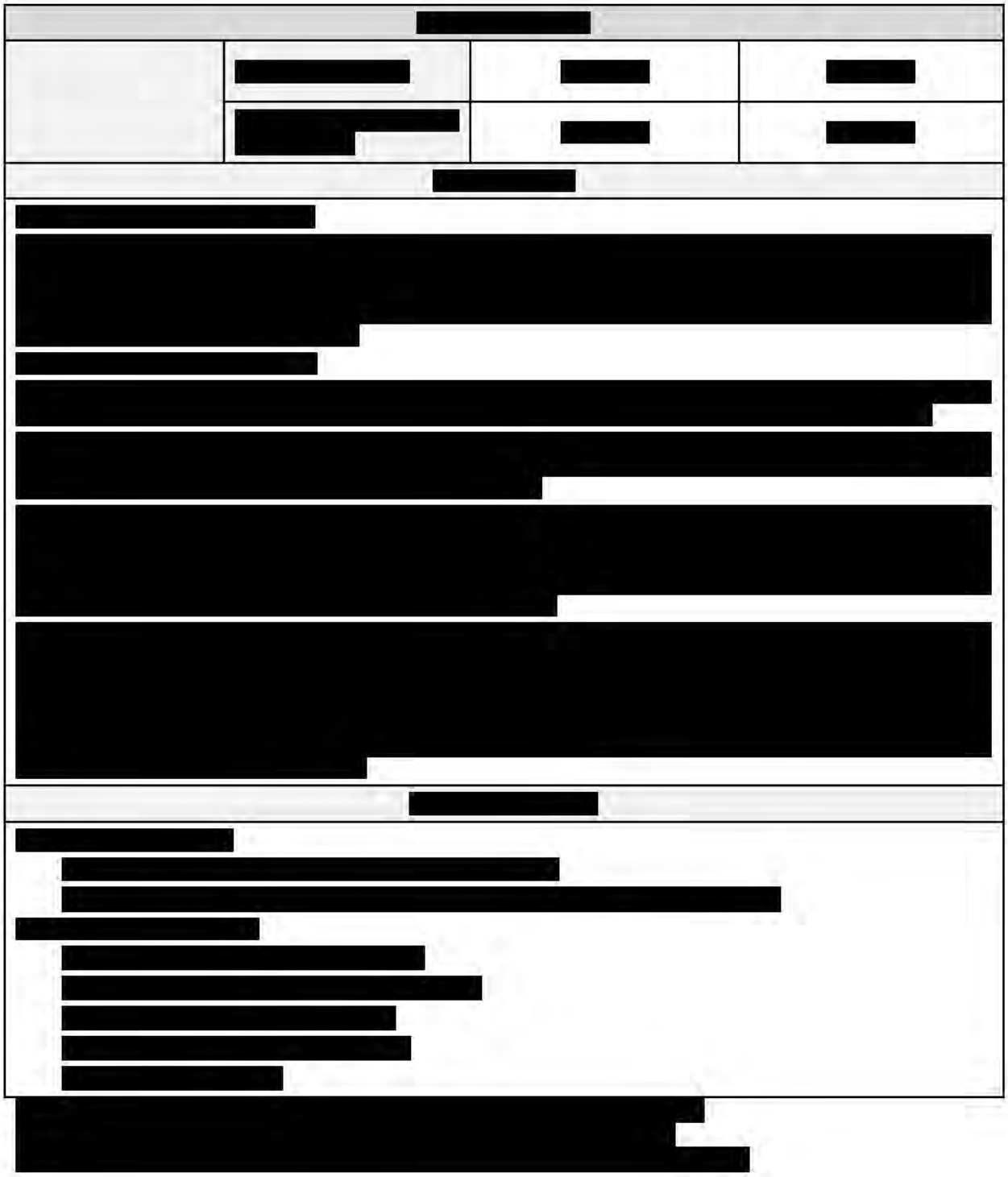


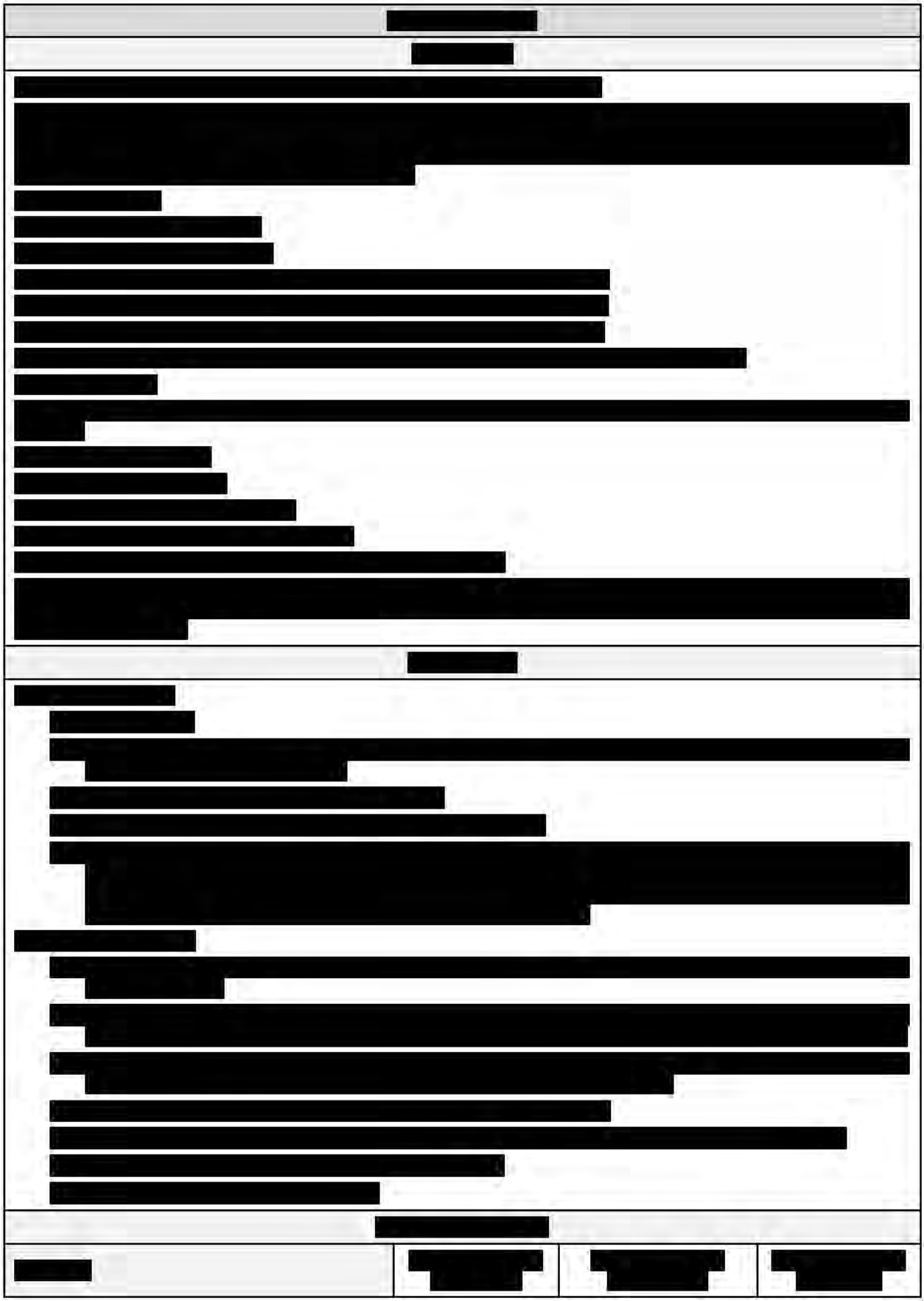


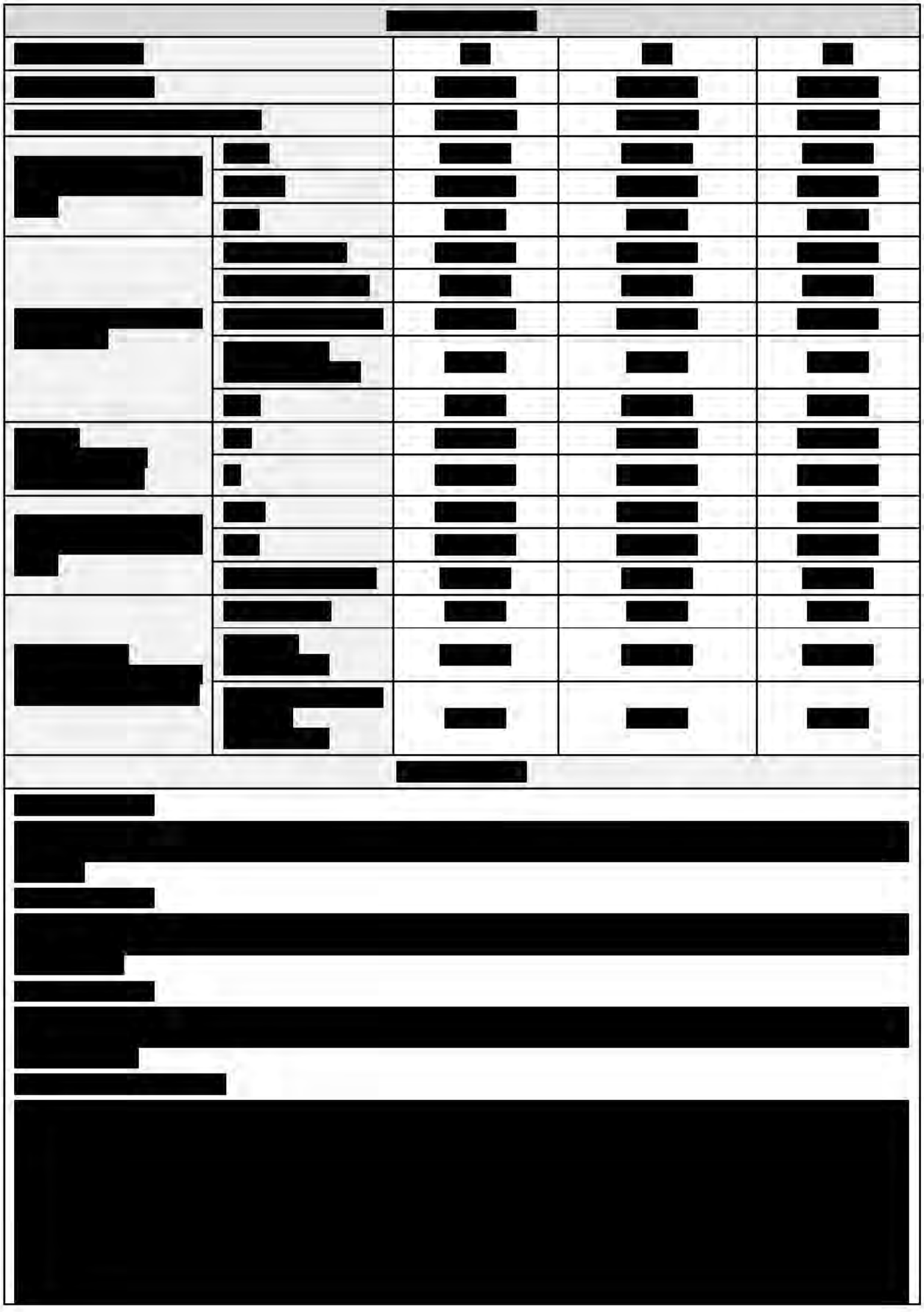
[redacted]

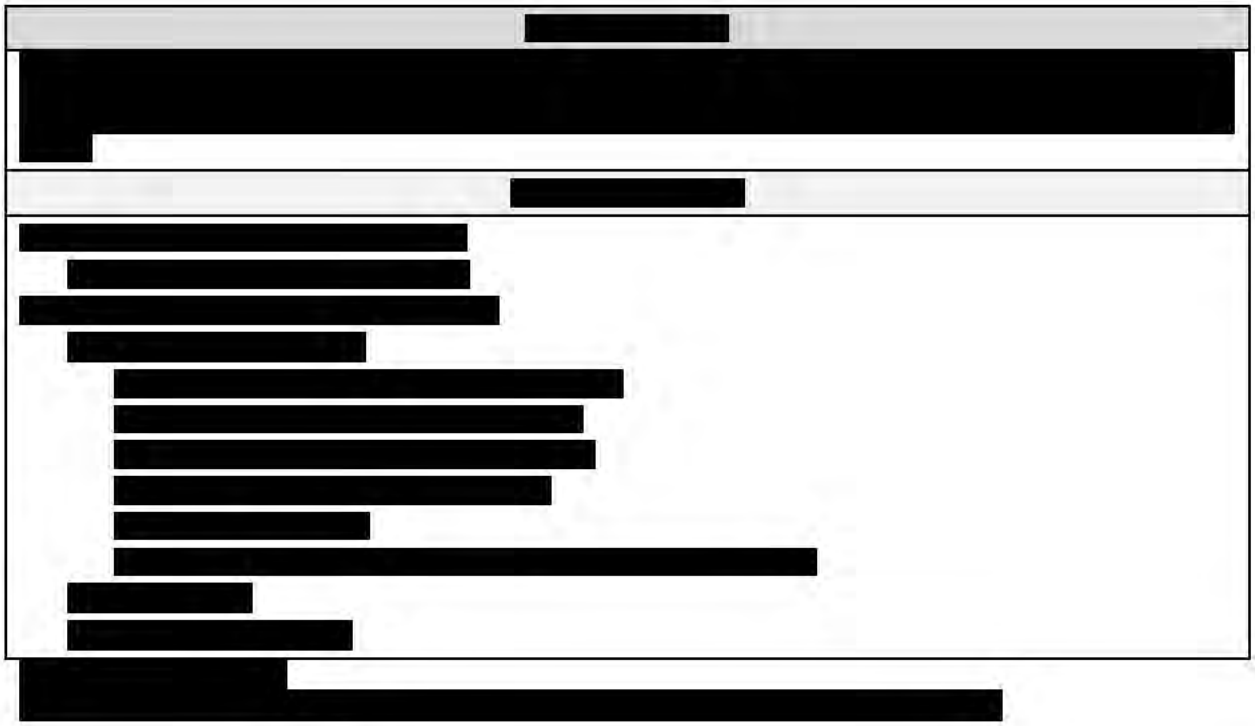


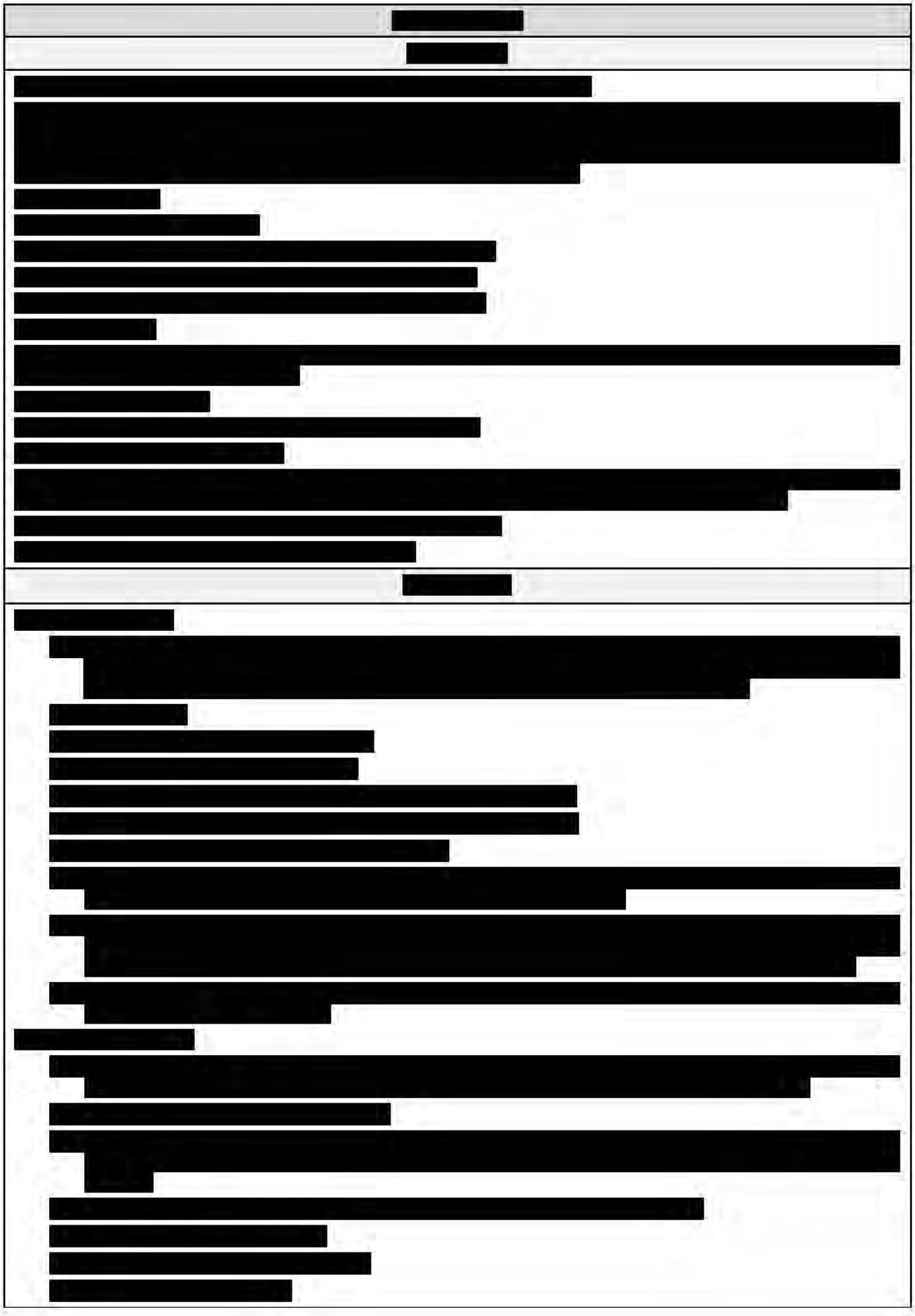
[redacted]			
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]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

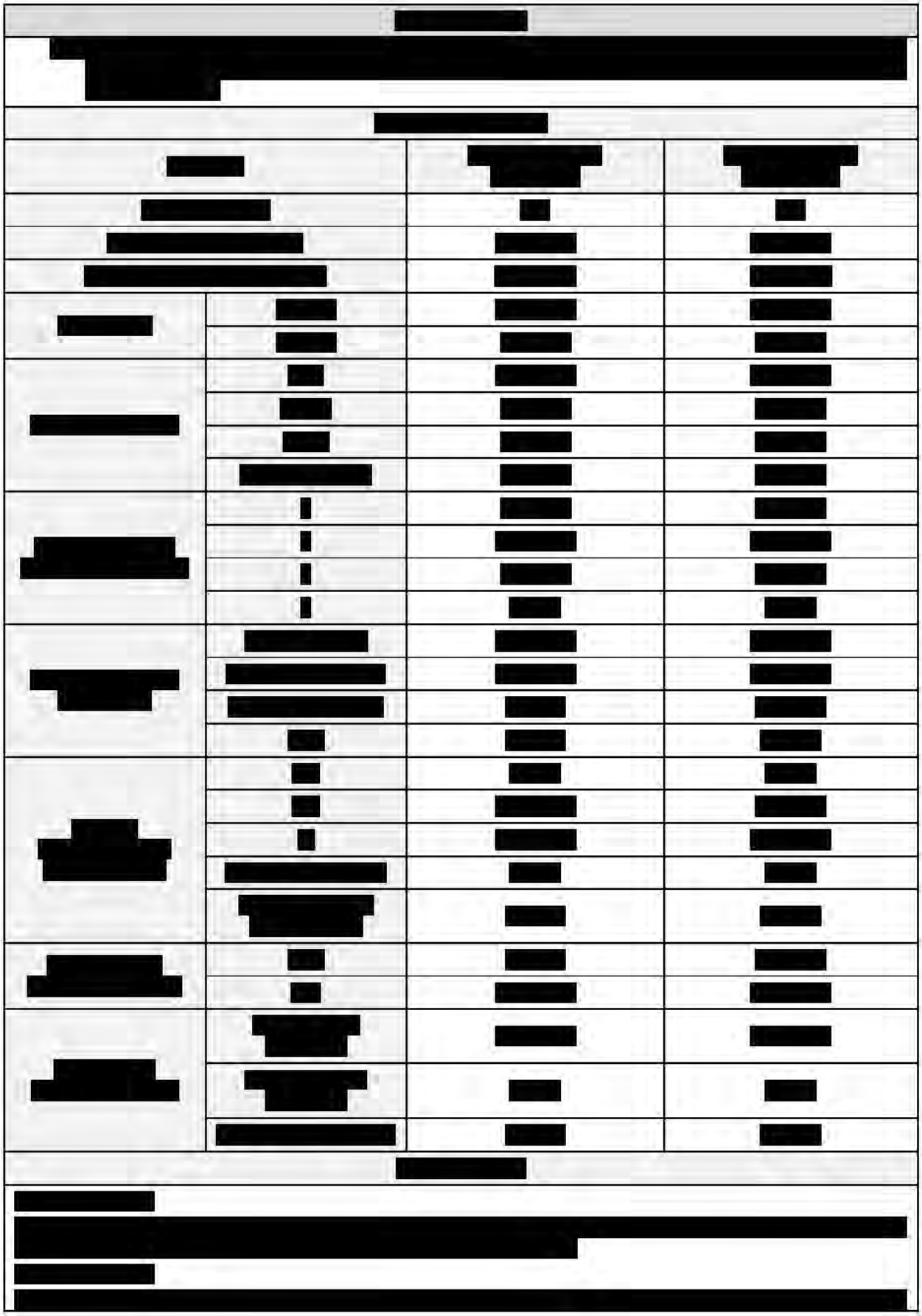


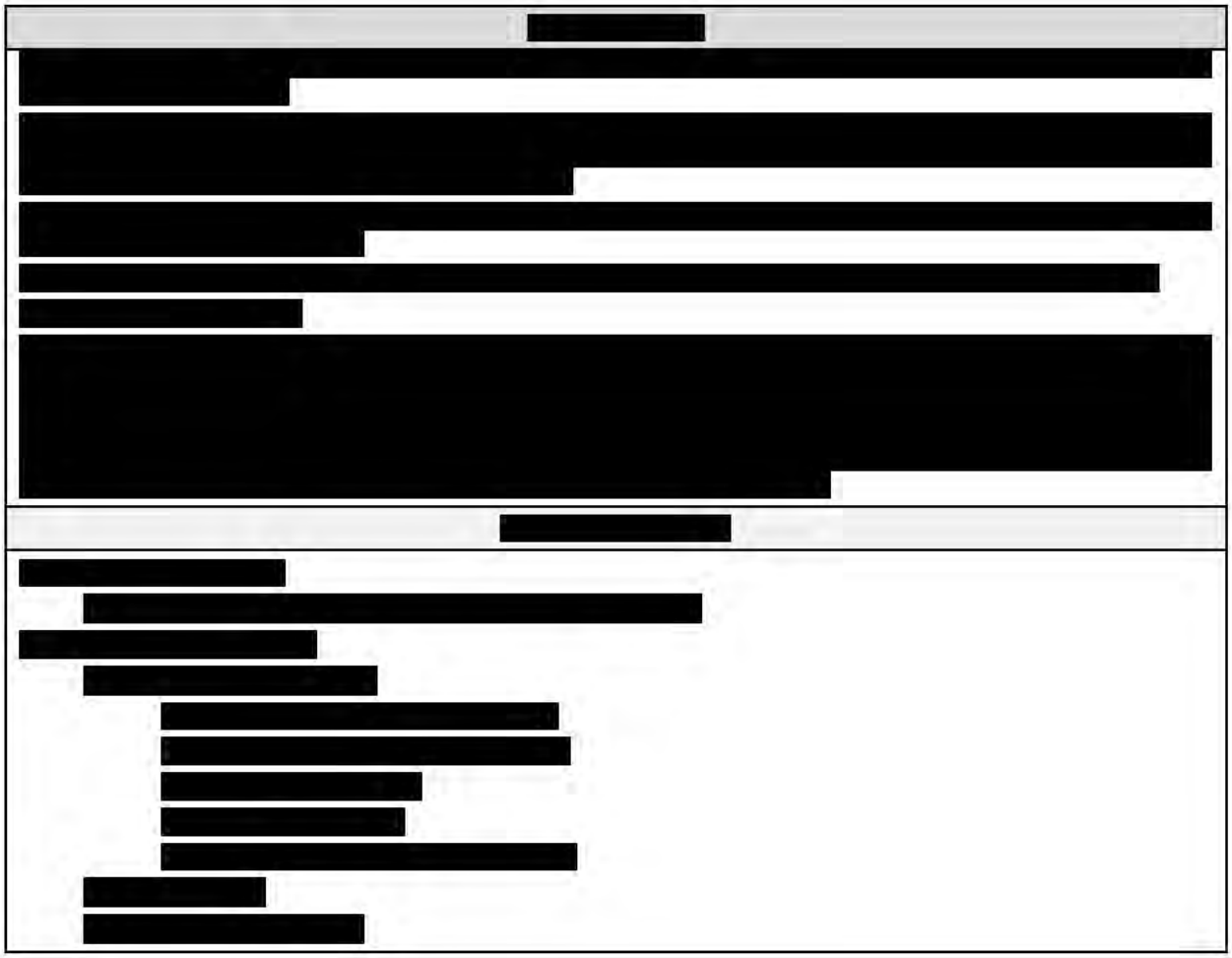


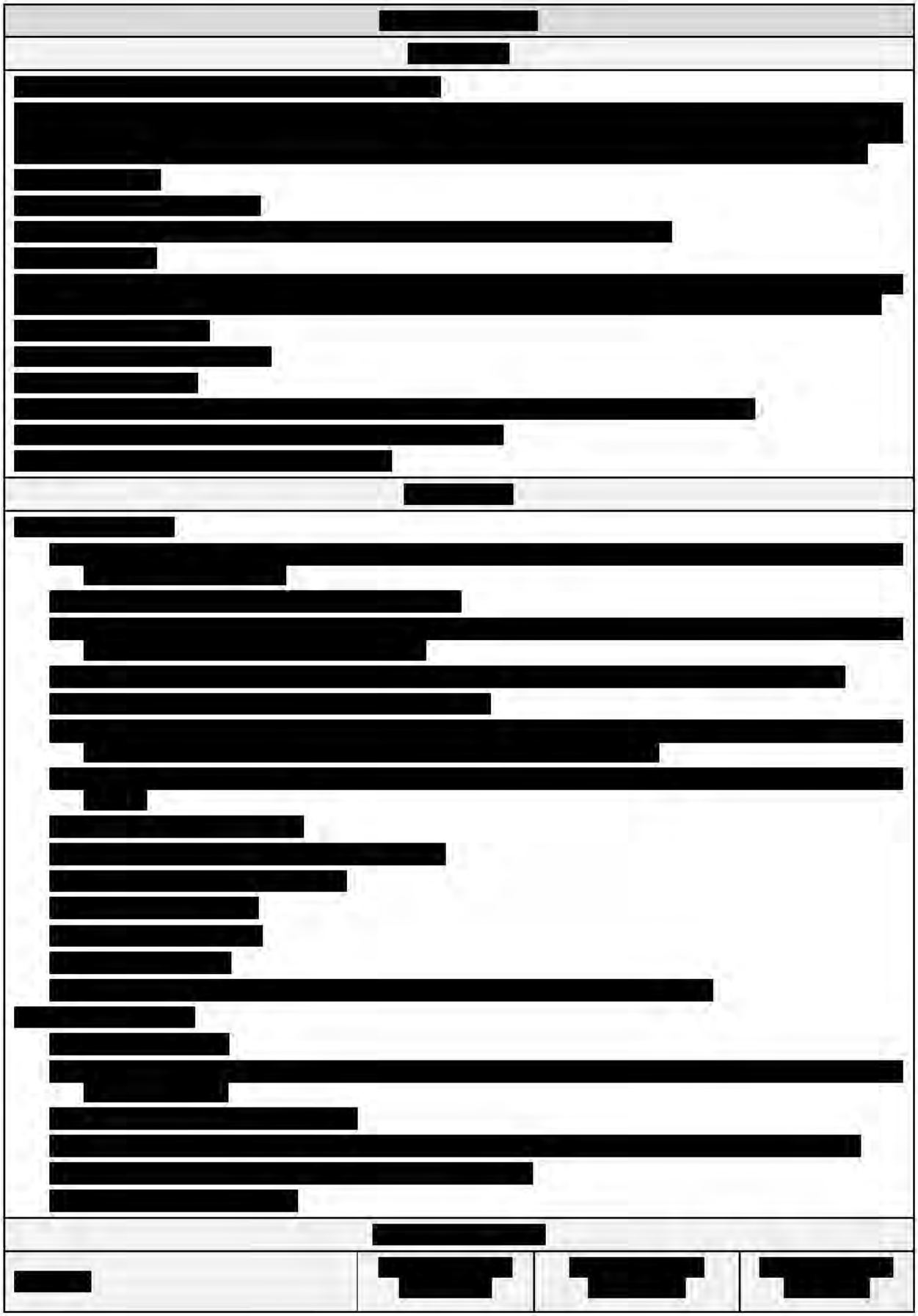




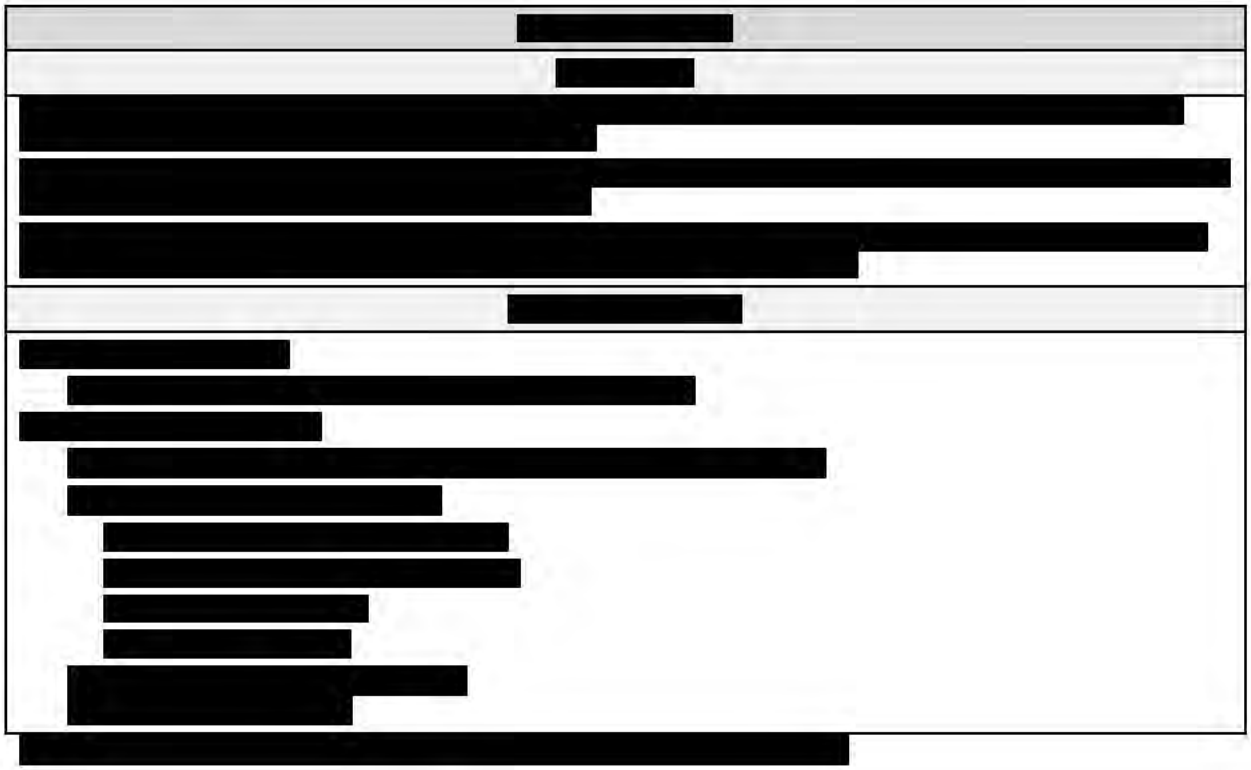








[redacted]



11.9.2. Badanie włączone [redacted]

[redacted]

11.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 73.
Kryteria Cook'a

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

Tabela 74.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 75.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 76.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
– badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiekolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 77.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii[1]

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	**IA**	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	**IIA**	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją[2];
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji[3];
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	**IIIA**	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	**IVA**	Seria przypadków - badanie pretest/posttest[4];
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest[5];
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	**V**	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

[1] Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.
[2] Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial,* RCT.
[3] Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.
[4] Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.
[5] Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

11.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 78. [redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 79. [redacted]

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

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

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

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

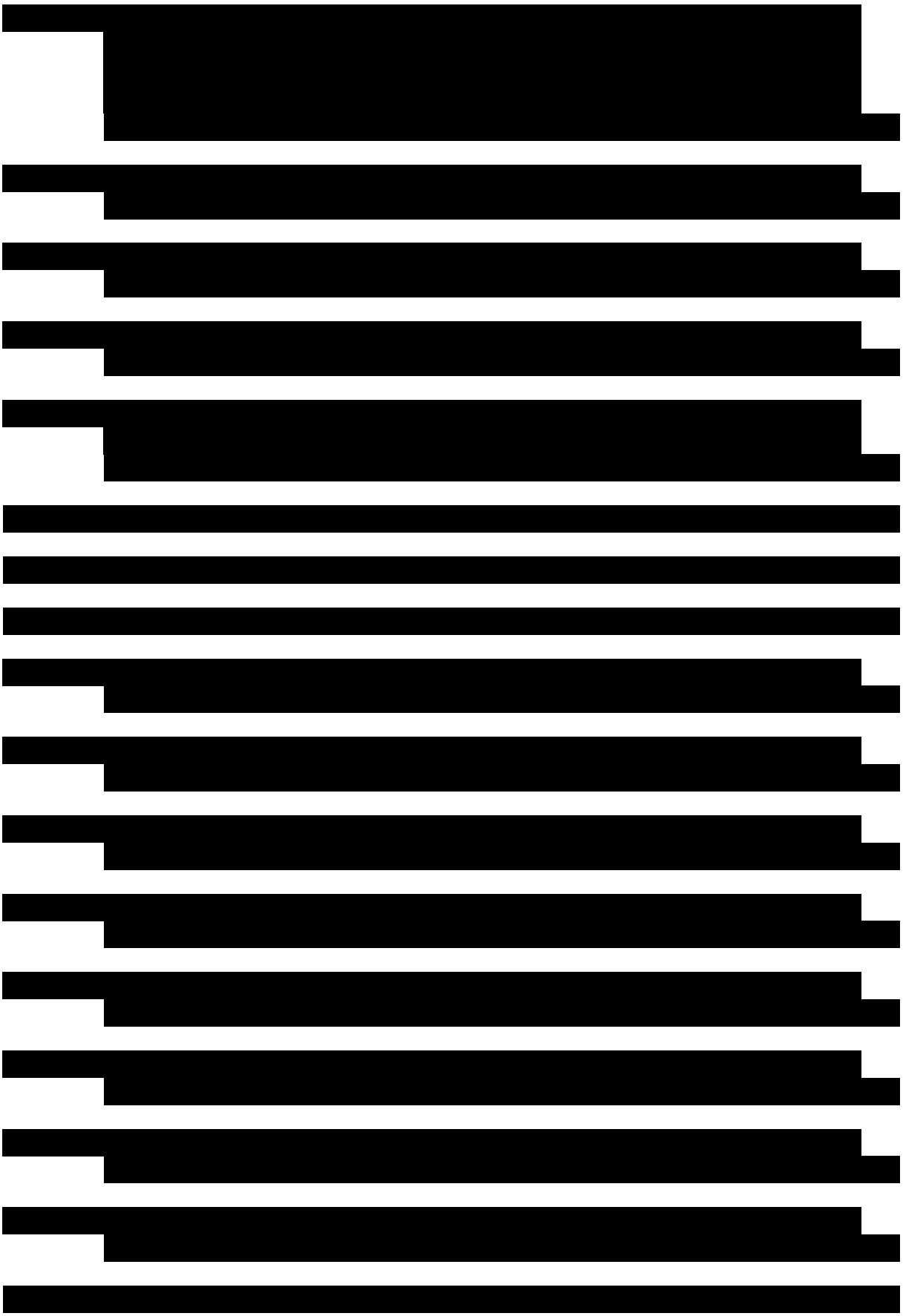
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]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

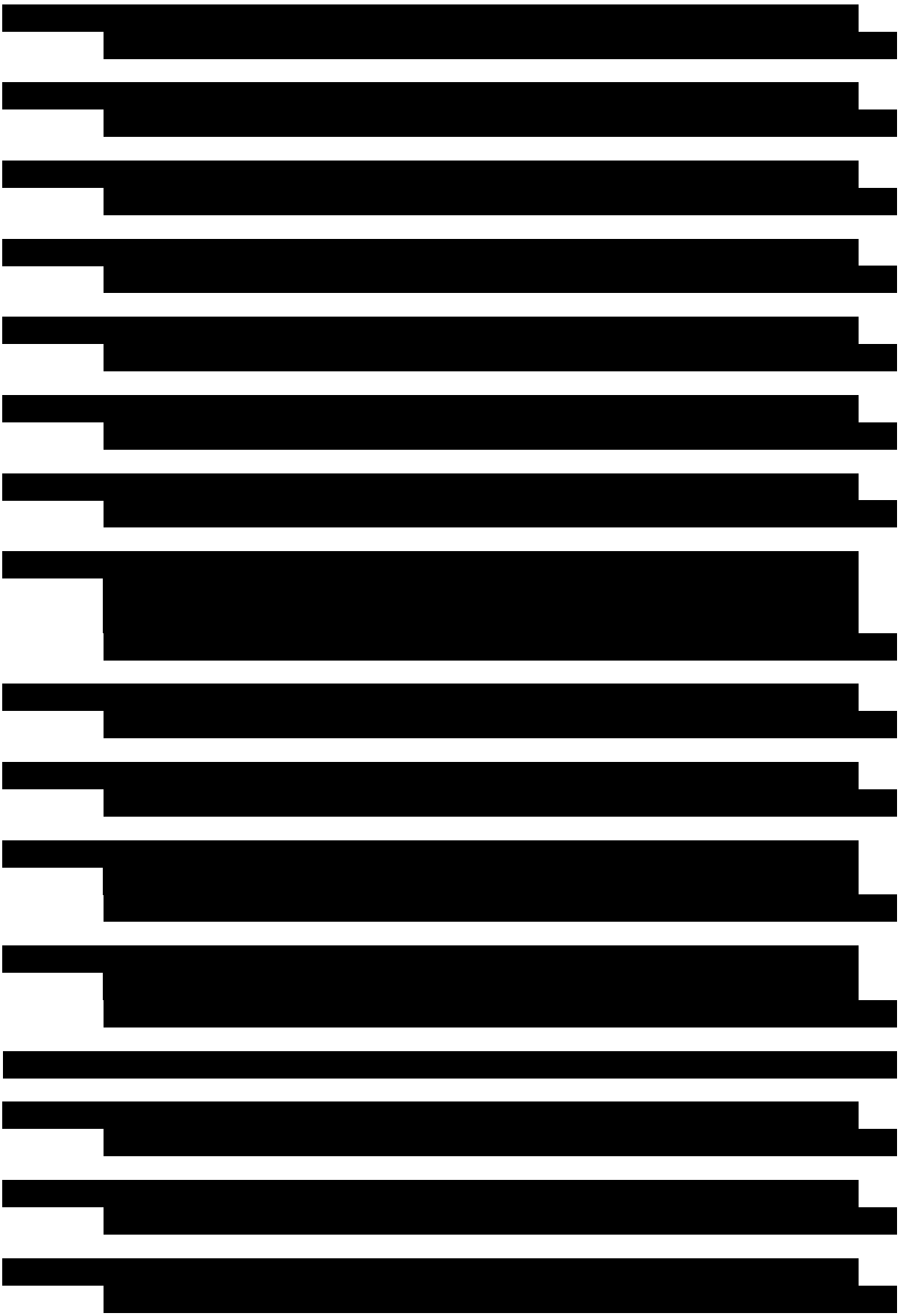
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]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

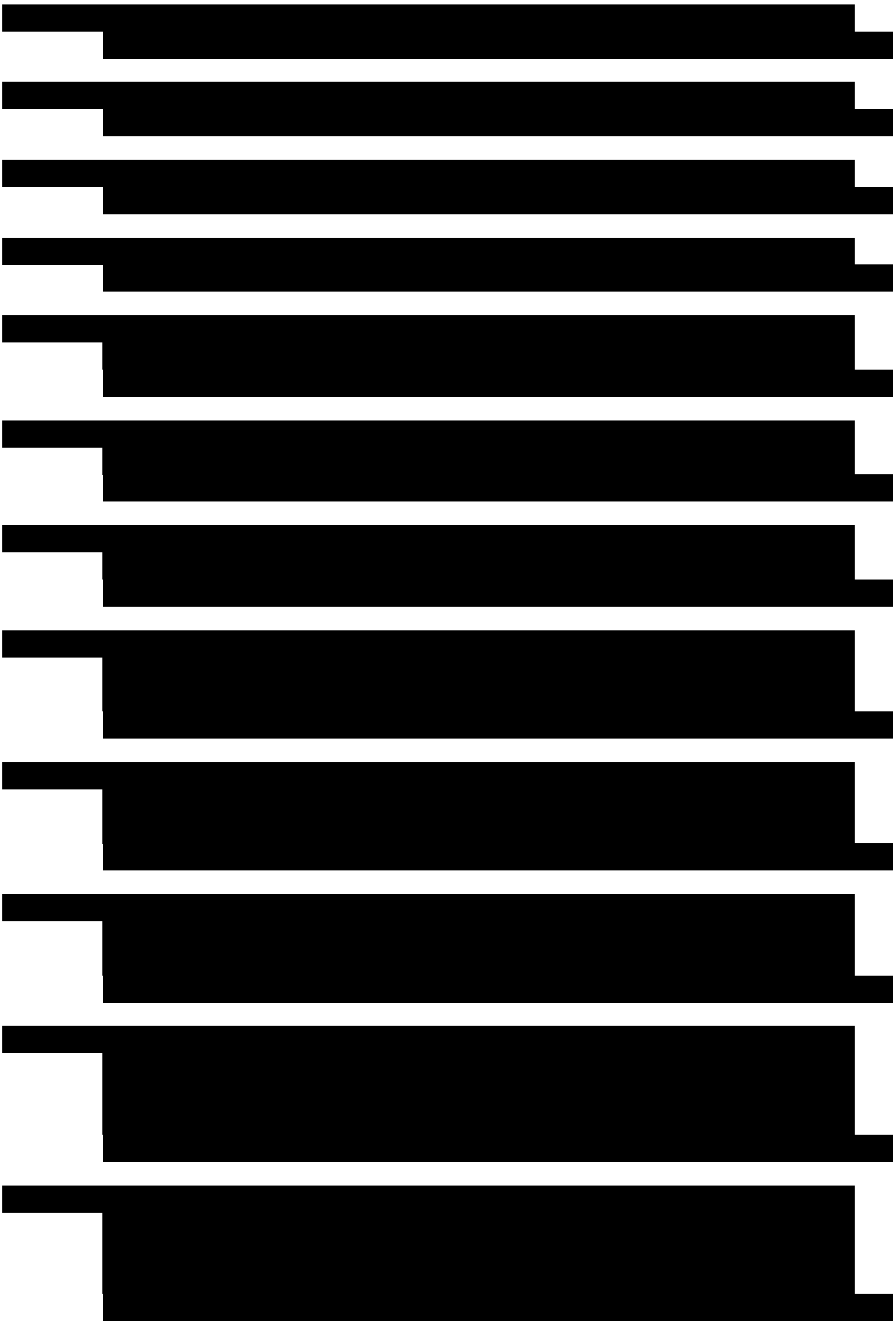
Źródło: opracowanie własne

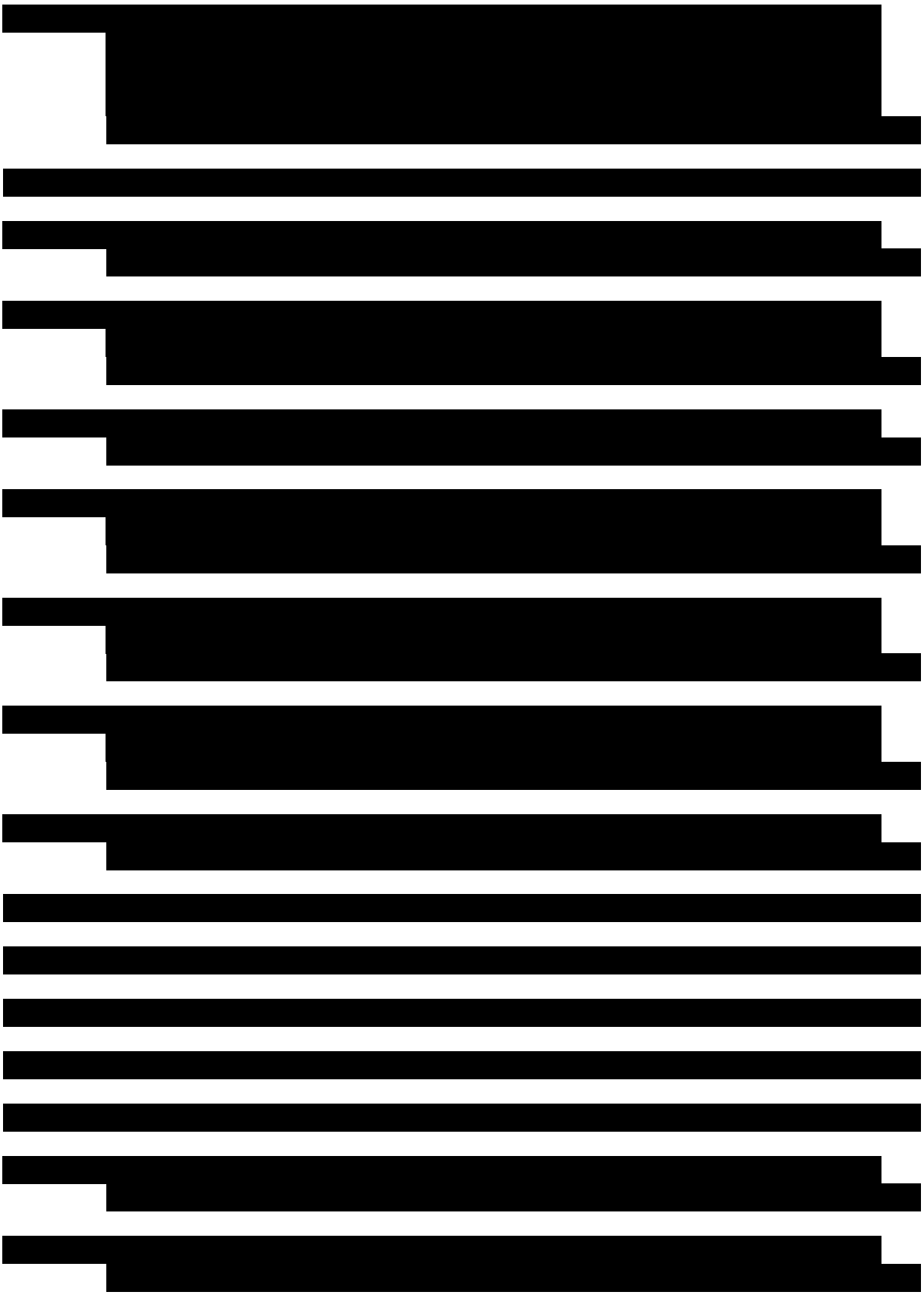
12. Spis tabel

[redacted]









13. Spis rysunków

[redacted]

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009

2. Capelozzi V.L. *Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer*, Brazilian Journal of Pulmonology, 2009;35(4): 375-382

3. Centrum Onkologii, http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/ (data dostępu: 15.10.2013 r.)

4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif®

[redacted]

7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v 4.0, 2009

8. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80

[redacted]

11. Gajewski P., *Interna Szczeklika, Podrecznik Chorob Wewnętrznych*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012

12. Główny Urząd Statystyczny, *Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski w latach 2000 – 2009*, http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/lu_podsta_info_o_rozwoju_demograf_polski_2000-2009.pdf (data dostępu 21.10.2013 r.)

13. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490

14. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org

[redacted]

17. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12

18. Jassem J., Biernat W., Drosik K. i in., *Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca*, NOWOTWORY Journal of Oncology 2010, 60 (3): 258-70 (Grupa Ekspertów 2010)

19. Kowalczyk A., Szutowicz-Zielińska E., Dziadziuszko R., *Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, Onkologia w praktyce klinicznej*, 2005, tom 1, nr 4

20. Kruschke J.K., Doing Bayesian Data Analysis; A Tutorial Introduction with R and BUGS (2010)

21. Krzakowski M., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.*, Polska Unia Onkologii, 2013

22. Kukulska M., Śmigielski J., Płużańska A., *Ocena skuteczności i toksyczności leczenia systemowego chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych w Klinice Chemioterapii UM w Łodzi w latach 2000-2004, Onkol. Pol. 2009, 12, 2: 59-65* http://cornetis.pl/pliki/OP/2009/2/OP_2009_2_59.pdf (data dostępu: 21.10.2013 r.)

23. Lacouture M. E., Schadendorf D., Chu C-Y. i in., *Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker*, Expert Rev. Anticancer Ther. 13(6), 2013

24. Ladanyi M., Pao W., *Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond,* Modern Pathology (2008) 21, S16–S22

25. Leppert W., *Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną, stacjonarną i domową*, Medycyna paliatywna 2010, 1: 25-34

26. Lewandowska M. A., Jóźwicki W., Starzyński J., *Ocena częstości występowania mutacji w genie EGFR i współwystępowania mutacji EGFR i KRAS metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym u chorych na raka gruczołowego płuca – czy kliniczno-patologiczny model kwalifikacji pacjenta do leczenia celowanego może mieć wpływ na czas uzyskania wyniku genetycznego?* Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2012; 9 (4): 443–451

27. Marchetti A., Martella C., Felicioni L., *EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment*, Journal of Clinical Oncology 2005, 23 (4)

28. Nawrocki S., *Biologia choroby nowotworowej proces transformacji nowotworowej, angiogeneza inwazja i przerzutowanie,* Wydział Nauk Medycznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

29. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, *Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer,* Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD007309

30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. *http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32537* (data dostępu: 30.10.2013)

31. Olszewski W. P., Olszewski W. T., *Rola patomorfologa w doborze terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR) u chorych na nowotwory*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, t 6 nr 5, 228-235, ViaMedica

32. Olszewski W. T., Diagnostyka patomorfologiczna ery terapii celowanej, Warszawa 30.10.2012; http://www.infozdrowie.org/attachments/onkologia2012/pdf/2_olszewski.pdf (data dostepu 24.10.2013 r.)

[redacted]

34. Piekarski J., *TNM, klasyfikacja nowotworów złośliwych*, International Union Against Cancer, wyd. Via Medica 2010

35. Potemski P., Rak płuca, Pomorski Magazyn Lekarski – Miesięcznik Okręgowej Izby Lekarskiej w Gdańsku, tom 132, nr 2, 2004

36. PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu 21.10.2013)

[redacted]

38. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*

39. Rusch V., Klimstra D., Venkatraman E. i in., *Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression*, Clin Cancer Res 1997, 3: 515-522

40. Rzyman W., *Rak płuca*, Forum Medycyny Rodzinnej 2008, 2 (6): 407-419

41. Somatic Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Database http://somaticmutations-egfr.org/NSCLC.html (data dostępu 21.10.2013)

42. Stryer L., Augustyniak J., Michejda J., *Biochemia*, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN 2003

43. Szumera – Ciećkiewicz A., Olszewski W. T., *Miejsce patomorfologii w terapii celowanej raka płuca,* Polish Journal of Pathology 2010, 1: 74-79

44. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)

45. Whitehouse M., Slevin M., *Lung Cancer*, Cancer 1996

46. Wojtukiewicz M., Rybałtowski, M., Sierko E., *Podstawy biologiczne terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR)*, Nowotwory Czasopismo Onkologiczne tom 58, numer 3, 260-271, 2008

[redacted]

49. Yates J., W., Chalmer B., McKegney F., P., *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky Performance Status*, Cancer 1980, 45: 2220-2224

50. Zhu Ch-Q., Cunha Santos G., D ing K., *Znaczenie KRAS i EGFR jako biologicznych markerów odpowiedzi na leczenie kryzotynibem w badaniu BR.21 przeprowadzonym przez National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, Journal of Clinical Oncology 2008, 6 (5)

Wytyczne i rekomendacje:

[redacted]

[redacted]

www.elsevier.com/locate/lungcan

[redacted]

http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.34.2774

[redacted]

http://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/lung-ebs

[redacted] Peters S., Adjei A. A., Gridelli C., *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* European Society for Medical Oncology, 2012, http://annonc.oxfordjournals.org/

[redacted]

www.nccn.com

[redacted]

www.nice.org.uk/guidance/CG121

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badania włączone do analizy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]